



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**EFICÁCIA E EFETIVIDADE DA TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA
DOENÇA DE CROHN EM DOENTES BIO-NAÏVE E NÃO-NAÏVE**

Trabalho submetido por
Bárbara Guerra Nunes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**EFICÁCIA E EFETIVIDADE DA TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NA
DOENÇA DE CROHN EM DOENTES BIO-NAÏVE E NÃO-NAÏVE**

Trabalho submetido por
Bárbara Guerra Nunes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof^a Doutora Patrícia Cavaco Silva

e coorientado por
Dr^a Cristina Chagas

novembro de 2022

Agradecimentos

A todos os que acreditaram em mim, tornaram este desafio mais leve.

Aos meus pais e à minha família, por sempre me terem estado sempre presentes e terem me apoiado ao longo de toda esta jornada.

À minha prima por me ter incentivado a seguir o meu coração e não desistir dos meus sonhos.

Às minhas amigas, Cátia, Cristiana, Mariana, Raquel e Vera, por fazerem parte do meu percurso académico. Desde sempre, para sempre.

A toda a turma, a turma mais pequena e unida, poucos mas bons.

A todos os amigos que acreditaram em mim e fizeram esta jornada parecer mais leve.

À minha professora de Yoga e terapeuta, por me ter ajudado a passar por este desafio e ensinado a respirar mesmo nos momentos mais difíceis. Aprender a levar a leveza das aulas de Yoga para os momentos desafiantes foi essencial para ajudar a passar por esta etapa.

A todos os professores, por terem enriquecido o meu percurso académico.

À Farmácia Portugal e ao Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental por me terem proporcionado estágios espetaculares, onde aprendi muito.

À minha orientadora, Prof. Doutora Patrícia Cavaco Silva, por ter aceite orientar esta monografia, por toda a disponibilidade, por sempre ter acreditado em mim e por toda a aprendizagem que proporcionou a toda a turma durante estes cinco anos.

À minha médica e coorientadora Dr^a Cristina Chagas, por toda a paciência, disponibilidade, por toda a ajuda que proporcionou, e por ter sido incansável.

Resumo

Introdução: A Doença de Crohn (DC) tem capacidade de afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, e a sua etiopatogenia depende de vários fatores. O tratamento tem como objetivo a indução e manutenção da remissão clínica, cicatrização da mucosa e melhoria da qualidade de vida, e tem evoluído com a utilização de tratamentos biológicos.

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo responder à pergunta: Existe diferença na eficácia e efetividade da terapêutica biológica em doentes bio naïve e não-naïve com DC?

Materiais e Métodos: Foi efetuada uma pesquisa de estudos publicados nos últimos 10 anos utilizando a base de dados PubMed e os *MeSH terms*: (Crohn's disease) AND ((first-line) AND (second-line))) AND (biologic treatment).

Resultados: A escolha da terapêutica biológica depende de múltiplos fatores, nomeadamente, idade, antecedentes e comorbilidades, fatores associados à doença (extensão e expressão fenotípica da doença) e custo associado à terapêutica.

O tratamento com anti-TNF α , infliximab ou adalimumab, é o mais eficaz e efetivo para indução e manutenção da remissão clínica da DC moderada a grave em doentes naïve, sendo que uma combinação de infliximab e azatioprina tem uma eficácia superior ao infliximab em monoterapia. A terapia com azatioprina não foi validada para outros biológicos.

O bloqueio da IL-23 mostrou ser o mecanismo de ação mais eficaz e efetivo em doentes experimentados.

Conclusões: Os resultados de que dispomos para decisão clínica de escolha dos fármacos biológicos tem como base a comparação indireta em meta-análises e estudos de vida real, que mostram maior efetividade em doentes naïve.

Estão a decorrer estudos prospetivos de comparação direta entre fármacos e também estudos de novas moléculas sintéticas e biológicos (antagonistas da JAK, integrinas, anti-IL-23 e moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato), cujos resultados se aguardam e, irão expandir e otimizar as decisões terapêuticas nos doentes com esta patologia.

Palavras-chave: Doença de Crohn; terapêutica biológica; eficácia; naïve

Abstract

Introduction: Crohn's Disease (CD) can affect any part of the gastrointestinal tract and its etiopathogenesis depends on several factors. The treatment aims to induce and maintain clinical remission, mucosal healing, improve quality of life, and has evolved with the use of biological treatments.

Objective: This work aims to answer the question: Is there a difference in the efficacy and effectiveness of biological therapy in bio-naïve and non-naïve CD patients?

Materials and Methods: A search for published studies in the last 10 years was performed using PubMed database and MeSH terms: (Crohn's disease) AND ((first-line) AND (second-line))) AND (biologic treatment).

Results: The choice of therapy depends on multiple factors, namely, age, history and comorbidities, factors related to the disease (extent and phenotypic expression of the disease) and associated cost.

Treatment with anti-TNF α , infliximab or adalimumab, is the most effective for inducing and maintaining clinical remission of moderate to severe CD in naïve patients, with a combination of infliximab and azathioprine being more effective than infliximab alone. Combination therapy with azathioprine has not been validated for other biologics.

Blockade of IL23 was shown to be the most effective mechanism of action in experienced patients.

Conclusions: The data we have for clinical decision on the choice of biological drugs are based on indirect comparison in meta-analyses and real-life studies, which show greater effectiveness in naïve patients.

Prospective studies of direct comparison between drugs are ongoing, as well as studies of new synthetic and biological molecules (JAK, integrins and IL-23 antagonists, and sphingosine-1-phosphate receptor modulators), whose results are expected and will expand and optimize therapeutic decisions in patients with this pathology.

Keywords: Crohn's disease; biological therapy; efficacy; naïve

Índice de Conteúdos

1. Introdução	14
1.1. Epidemiologia	15
1.1.1. Europa	15
1.1.2. Portugal	16
1.2. Clínica	18
1.2.1. Manifestações clínicas	18
1.2.2. Complicações intestinais	18
1.2.3. Manifestações extraintestinais	18
1.3. Fatores de Risco	21
1.3.1. Genética	21
1.3.2. Tabagismo	22
1.3.3. Dieta	22
1.3.4. Microbioma e microbiota	23
1.3.5. Medicamentos	26
1.3.6. Vitamina D	27
1.4. Diagnóstico	28
1.5. Classificação	30
1.6. Índices de Atividade da Doença	32
1.6.1. Índice de Atividade Clínica da Doença	32
1.6.2. Índice de Harvey-Bradshaw	33
1.6.3. Índices Endoscópicos	33
1.6.4. <i>Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>	35
1.7. Terapêutica	38
1.8. Terapêutica biológica	41
1.8.1. Anti TNF α	42
1.8.2. Anti IL-12/23	52
1.8.3. Anti-integrina $\alpha_4\beta_7$	56
1.8.4. Anti IL-23p19	62
1.9. Preditores de Resposta a Diferentes Biológicos	64
1.9.1. Marcadores inflamatórios	64

1.9.2. Anti-TNF α	65
1.9.3. Vedolizumab.....	66
1.9.4. Ustekinumab	66
2. <i>Materiais e Métodos</i>.....	67
3. <i>Resultados</i>	68
3.1. Comparação de Medicamentos Biológicos na Doença de Crohn	68
3.1.1. DC Luminal	68
3.1.2. DC Penetrante.....	72
4. <i>Perspetivas Futuras</i>	77
5. <i>Conclusões</i>	79
6. <i>Referências Bibliográficas</i>	81

Índice de Figuras

Figura 1 - Localização habitual da DC à esquerda e CU à direita. Retirado de “CROHN’S & COLITIS FOUNDATION,” 2022	14
Figura 2 - Taxas de incidência na Europa em 100000 casos de doentes com Doenças Inflamatórias Intestinais e com idade superior a 15 anos, em 2010 Retirado de Burisch et al., 2014.....	16
Figura 3 - Fatores que afetam a estabilidade e complexidade da microbiota intestinal. Retirado de Gajendran et al., 2018.....	24
Figura 4 – Desequilíbrio no Eixo Gut-Brain. Retirado de Rutsch et al., 2020.	25
Figura 5 - Alvos terapêuticos na DII e possíveis terapêuticas futuras. Retirado de Silvio Danese, Vuitton, & Peyrin-Biroulet, 2015.....	41

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Manifestações extraintestinais de DC. Retirado de Kúsulas-delint et al., 2019.	18
Tabela 2 - Classificação de Montreal. Retirado de Classificação De Viena Para, Rebelo, Rosa, Moreira, & Cotter, 2011.....	30
Tabela 3 - Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Adaptado de Gajendran et al., 2018.	32
Tabela 4 – Índice Harvey-Bradshaw). Adaptado de Gajendran et al., 2018.	33
Tabela 5- Crohn's Disease Endoscopic Index of Activity – CDEIS. Adaptado de Gajendran et al., 2018.....	34
Tabela 6 - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD). Adaptado de Gajendran et al., 2018.....	35
Tabela 7 - Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. Adaptado de Gajendran et al., 2018.....	36
Tabela 8 - Principais diferenças entre os fármacos convencionais e biológicos. Adaptado de Apogen, 2016.....	39
Tabela 9 -Percentagem de doentes aue alcançaram remissão clínica sem corticosteroides na semana 26. Adaptado de Rachmilewitz et al., 2010.	46
Tabela 10 - Efeitos na taxa de resposta, dados do estudo ACCENT II. Adaptado de &NA;, 2004.....	47
Tabela 11 - Indução da remissão e resposta clínica - DC I e DC II (percentagem de doentes) Adaptado de Lichtenstein et al., 2008.....	50
Tabela 12 - Manutenção da remissão e resposta clínica (percentagem de doentes). Adaptado de Lichtenstein et al., 2008.	51
Tabela 13 - Indução de resposta e remissão clínica UNITI-1 e UNITI-2. Adaptado de Feagan et al., 2016.....	53
Tabela 14 - Manutenção da resposta e remissão clínica - IM-UNITI (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução).Adaptado de Feagan et al., 2016.	54
Tabela 15 - Resultados de eficácia nos estudos GEMINI 2 e 3 à semana 6 e 10. Adaptado de Balzola et al., 2014.....	58
Tabela 16 - Resultados de eficácia no estudo GEMINI 2 à semana 52. Adaptado de Balzola et al., 2014.....	58
Tabela 17 - Estudos de vida real comparativos de efetividade entre biológicos em doentes anti-TNF α naïves com DC. Adaptado de Laredo et al., 2022.	70

Tabela 18 - Alvo, via de administração e fase de estudo de novas moléculas emergentes.
Adaptado de Al-Bawardy et al., 2021.....78

Lista de Abreviaturas

5-ASA - Ácido 5-Aminossalicílico

ASCA - Anti- *Saccharomyces cerevisiae*

AGCC – Ácidos Gordos de Cadeia Curta

ANCA - Anti-citoplasma de neutrófilos

CU – Colite Ulcerosa

CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*

CDEIS – *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*

CEP - Colangite esclerosante primária

CF – Calprotectina fecal

COX - Ciclo-oxigenases

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

ECCO - *European Crohn's and Colitis Organization*

EMA – *European Medicine Agency*

Ig - Imunoglobulina

IL - Interleucina

IMC – Índice de Massa Corporal

PCR – Proteína C Reativa

SES-CD - Score Endoscópico Simples para DC

YLD - Anos de vida saudável perdidos por incapacidade

Glossário

Há um consenso de termos comumente usados em relação à DC. Estas definições tem impacto nas decisões clínicas nomeadamente na escolha do tipo de medicação (Gajendran, Loganathan, Catinella, & Hashash, 2018).

- **Doença ativa**

Doença ativa é definida como Índice de Atividade da Doença Clínica (CDAI) > 220. Nos ensaios clínicos mais recentes, a Proteína C Reativa (PCR) > 10 mg/L é usada em conjunto com o CDAI > 220, uma vez que esse limiar de CDAI demonstrou ter elevadas taxas de resposta ao placebo de até 50%. As recomendações da *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) categorizam a doença ativa em ligeira, moderada e grave (Gajendran et al., 2018; Rahier et al., 2014).

- **Doença Ligeira (CDAI 150-220)**

Não existe obstrução intestinal, febre, desidratação, massa abdominal ou dor abdominal. Geralmente, a PCR é elevada. O doente apresenta diarreia ou dor abdominal e é manejado em regime ambulatorio, tolera alimentação e hidratação oral, e apresenta perda de peso corporal < 10% (Gajendran et al., 2018).

- **Doença Moderada (CDAI 220-450)**

Geralmente caracterizada por vômitos intermitentes, emagrecimento > 10% do peso corporal, dor abdominal, presença de massa abdominal sem obstrução/oclusão intestinal evidente (Gajendran et al., 2018).

- **Doença Grave (CDAI > 450)**

Os doentes apresentam sintomas persistentes apesar da terapêutica instituída. Apresentam sinais de caquexia (Índice de Massa Corporal (IMC) < 18) ou apresentam evidência de obstrução intestinal ou abscesso intra-abdominal (Gajendran et al., 2018).

- **Resposta**

A medida padrão de resposta em ensaios clínicos é uma redução de CDAI em 100 pontos da linha de base (CDAI-100). Um grande número de estudos utiliza critérios menos rigorosos e definem resposta quando há redução de 70 pontos da linha de base do CDAI (CDAI-70) (Gajendran et al., 2018).

- **Remissão**

A remissão é definida como uma redução até um valor de CDAI ≤ 150 . A ECCO recomenda que os estudos que avaliam a manutenção da remissão na DC devem apresentar um tempo de seguimento dos doentes de pelo menos 12 meses (Gajendran et al., 2018).

- **Recaída ou recidiva**

A recaída é definida como o aparecimento de sintomas num doente com DC estabelecida que está em remissão clínica. Na prática clínica a recidiva é confirmada por parâmetros laboratoriais, de imagem e/ou endoscopia. Em ensaios clínicos, foi proposto um CDAI > 150 com um aumento de mais de 70 pontos sobre o valor base. Se o doente recair dentro de 3 meses após atingir a remissão com uma terapia específica, é considerada uma recidiva precoce. Com base no padrão de recaída, podem ser categorizadas em

- Raros ($< 1/\text{ano}$);
- Frequentes ($> 2/\text{ano}$);
- Contínuas (DC ativa persistente sem período de remissão)

(Gajendran et al., 2018).

- **Resposta à doença penetrante**

A resposta completa é definida como a cessação da drenagem através dos orifícios fistulosos associada ao encerramento de todos os trajetos fistulosos (Schwartz, Ghazi, & Regueiro, 2015). A resposta parcial é definida como uma redução no número, tamanho, drenagem ou desconforto associado às fistulas (Gajendran et al., 2018).

- **Doença refratária a corticosteroides**

Um dos principais objetivos da terapia de DC é induzir a remissão livre de corticosteroides. Doentes com doença ativa apesar de medicados com prednisolona até 0,75 mg/kg/dia por um período de 4 semanas, são considerados como tendo doença refratária a esteroides (Gajendran et al., 2018).

- **Doença dependente de corticosteroides**

Doentes com DC dependentes de corticosteroides são aqueles que não conseguem reduzir corticosteroides abaixo do equivalente a 10 mg/dia (ou budesonida abaixo de 3 mg/dia), dentro de 3 meses após o início dos mesmos, sem doença ativa recorrente. Também inclui aqueles doentes que tiveram recaída dentro de 3 meses após a interrupção dos corticosteroides (Gajendran et al., 2018).

- **Recorrência**

O termo recorrência tem sido utilizado para definir o reaparecimento de lesões mucosas após ressecção cirúrgica, enquanto recidiva se refere ao reaparecimento dos sintomas. A recorrência da doença geralmente ocorre no íleo neoterminal ou na anastomose (Gajendran et al., 2018).

A recorrência clínica é definida como o aparecimento de sintomas de DC após a ressecção cirúrgica completa da doença macroscópica juntamente com a presença de recorrência endoscópica. Os critérios de Rutgeert são os mais utilizados para avaliação de recorrência endoscópica (Gajendran et al., 2018).

- **Extensão**

- Doença localizada - Envolvimento intestinal total por DC afetando < 30 cm
- Doença extensa - Envolvimento total dos intestinos pela DC >100 cm
- “Área cinzenta” em termos de extensão da doença - Envolvimento entre 30 cm a 100 cm

(Gajendran et al., 2018)

1. Introdução

A DC é uma doença inflamatória intestinal crónica de etiologia não completamente esclarecida, mas provavelmente causada pela perda de tolerância imunológica aos antígenos intestinais comensais em indivíduos geneticamente suscetíveis. Os sintomas mais comuns caracterizam-se na maioria dos casos por diarreia crónica, dor abdominal ou sintomas sugestivos de oclusão intestinal. É caracterizada por um quadro clínico na maioria das vezes recorrente, e pela inflamação crónica transmural, podendo atingir de forma descontínua, qualquer segmento do trato gastrointestinal, ao contrário da Colite Ulcerosa (CU) (Figura 1), se bem que a localização mais frequente seja a ileo-cólica. A sua prevalência em Portugal tem sido crescente. Pode iniciar-se em idade pediátrica e, na idade adulta apresenta dois picos de incidência: um em adultos jovens entre os 20 e 40 anos e outro mais tardio após os 60 anos de idade. Uma percentagem significativa de doentes apresenta manifestações extraintestinais associadas: hematológicas, ósseas e articulares, cutâneas, oculares, hepatobiliopancreáticas ou renais, entre outras. Trata-se de um distúrbio crónico, cuja história natural evolui para uma doença potencialmente incapacitante com forte impacto na qualidade de vida, podendo conduzir a perda funcional ou mesmo perda do próprio órgão. É por isso fundamental monitorizar a gravidade da inflamação/atividade da doença, e implementar estratégias terapêuticas com o objetivo de prevenir a progressão, o aparecimento de complicações e melhorar a qualidade de vida dos doentes. Os objetivos principais da terapêutica são assim a remissão clínica e endoscópica profundas (D'Iincà & Caccaro, 2014; Osterman, 2013; Park et al., 2020).

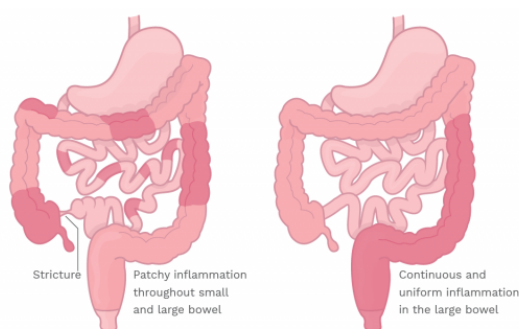


Figura 1 - Localização habitual da DC à esquerda e CU à direita. Retirado de “CROHN’S & COLITIS FOUNDATION,” 2022

1.1.Epidemiologia

Existe muita variação na incidência e prevalência de DC com base na região geográfica, ambiente, população imigrante e etnia. Embora a CU tenha sido considerada mais prevalente no passado, com incidência crescente de DC nas últimas décadas, tanto a CU quanto a DC podem ser igualmente prevalentes na América do Norte (Malik, 2015). A incidência anual de DC na América do Norte é de 3,1– 20,2 por 100.000 com uma prevalência de 201 por 100.000 habitantes (Kappelman et al., 2007). A incidência de DC tem aumentado durante o último século, mas a taxa de aumento estabilizou (Gajendran et al., 2018).

A incidência de DC é maior em judeus Ashkenazi, população urbana e nas latitudes setentrionais (Ananthakrishnan, 2015). O pico de incidência de DC é entre a 2ª e a 4ª década de vida sem diferença entre homens e mulheres (Ananthakrishnan, 2015).

A DC tem sido pouco frequente no mundo oriental, mas os dados epidemiológicos recentes sugerem que a incidência de DC está a aumentar nesta parte do mundo (Thia, Loftus, Sandborn, & Yang, 2008). O aumento da incidência também foi observado no Japão, Hong Kong e Coreia entre 1980 e 2003 (Thia et al., 2008).

A incidência de DC no Oriente foi relatada como 0,54 por 100.000 no estudo de Crohn e colite da Ásia-Pacífico (Ng et al., 2013). DC continua a ser rara na África e América do Sul (Gajendran et al., 2018).

1.1.1. Europa

A figura 2 mostra as taxas de incidência na Europa em 100000 casos de doentes com DII e com idade superior a 15 anos, em 2010.

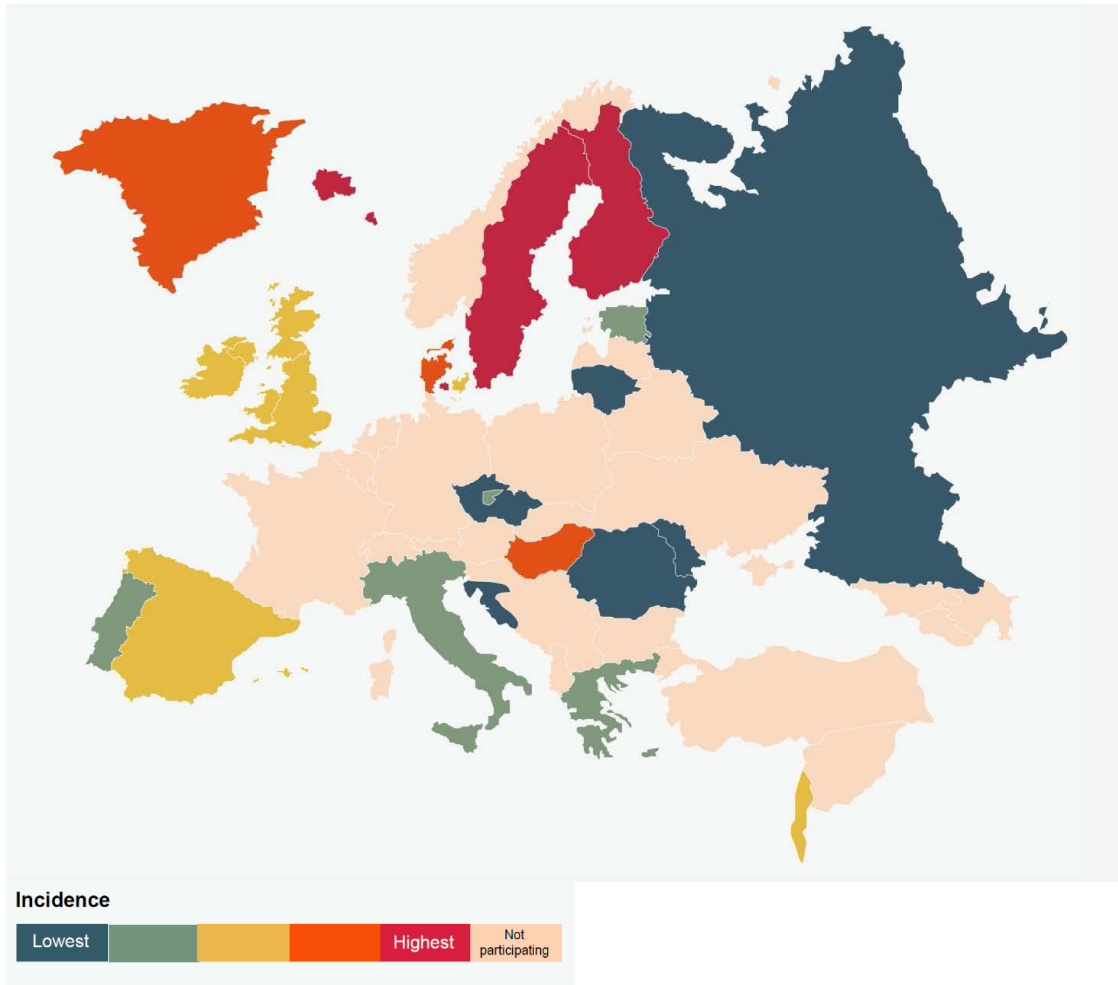


Figura 2 - Taxas de incidência na Europa em 100000 casos de doentes com Doenças Inflamatórias Intestinais e com idade superior a 15 anos, em 2010 Retirado de Burisch et al., 2014.

1.1.2. Portugal

Um estudo de abordagem farmacoepidemiológica baseado no consumo de anti-inflamatórios intestinais foi utilizado para estimar a prevalência de DII em Portugal de 2003 a 2007. A prevalência de DII aumentou de 86 doentes por 100.000 em 2003 para 146 em 2007. As regiões mais afectadas foram Lisboa e Porto (173 e 163 por 100 000 habitantes em 2007, respectivamente) (Azevedo et al., 2010).

A prevalência aumentou de:

- 42 em 2003 para 71 em 2007, por 100.000 para CU
- 43 em 2003 para 73 em 2007 para DC

Em 2007, a prevalência foi maior na faixa etária dos 40-64 anos para CU e na faixa etária dos 17-39 anos para DC. A prevalência foi consistentemente maior no sexo feminino. O estudo concluiu que Portugal estava a meio caminho entre os países com a prevalência mais alta e mais baixa de DII, mas está a caminhar abruptamente para o grupo de prevalência mais alta (Azevedo et al., 2010).

Num estudo recente a população com DII em Portugal foi estimada em 24.069 doentes. Considerando a divisão das doenças, estima-se que 11.866 delas tenham CU e 12.203 tenham DC (Magro et al., 2022).

Considerando esta prevalência, estima-se que 6.067 DALYs (anos de vida ajustados por incapacidade) foram perdidos em Portugal por DII. Este resultado reflete um total de 507 YLL (anos de vida perdidos) e um total de 5.560 YLD (anos de vida saudável perdidos por incapacidade) na população portuguesa (Magro et al., 2022).

O valor do YLD foi calculado multiplicando a prevalência relatada (232/100.000) pelo peso da incapacidade declarado no *Global Burden of Disease 2017* de (0,231) (Magro et al., 2022).

1.2. Clínica

1.2.1. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de DC são diversas, incluindo dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos, febre e perda de peso, entre outras (Kúsulas-delint, González-regueiro, & Rodríguez-aldama, 2019; Laass, Roggenbuck, & Conrad, 2014). Pensa-se que estas manifestações sejam decorrentes do processo inflamatório no trato gastrointestinal, que causa alteração da mucosa intestinal e diminui também a absorção de macro e micronutrientes (Kúsulas-delint et al., 2019).

1.2.2. Complicações intestinais

As complicações intestinais consistem em hemorragia digestiva baixa, perfuração intestinal, abscessos intra-abdominais, estenose e obstrução intestinal. A presença de fístulas peri anais é altamente sugestiva de DC (Kúsulas-delint et al., 2019; Strong et al., 2015).

1.2.3. Manifestações extraintestinais

As manifestações extraintestinais ocorrem em cerca de 30% dos doentes e afetam órgãos para além do trato digestivo, como articulações (artrite periférica, espondilite anquilosante, sacroilite), pele (pioderma gangrenoso, eritema nodoso), olhos (uveíte, episclerite) e sistema hepatobiliar (colangite esclerosante primária) (Tabela 1) entre outras.

Tabela 1 - Manifestações extraintestinais de DC. Retirado de Kúsulas-delint et al., 2019.

Local	Manifestações extraintestinais
Musculo-esqueléticas (20%)	Artrite: enteropática, espondilite anquilosante, envolvimento articular isolado Osteoartropatia hipertrófica: hipocratismo digital, periostite Outras manifestações: osteoporose, necrose assética, polimiosite, osteomalacia
Pele e boca (10%)	Lesões reacionais: eritema nodoso, <i>pyoderma gangrenosum</i> , úlceras aftosas, vasculite necrosante, Síndrome de Sweet Lesões específicas: fissuras, fístulas, DC oral, erupção cutânea medicamentosa Défice nutricional: acrodermatite enteropática (zinco), púrpura (vitaminas C e K), glossite (vitamina B), unhas quebradiças e queda de cabelo (proteína) Patologias associadas: vitiligo, psoríase, amiloidose, epidermólise bolhosa adquirida

Hepatobiliares (5%)	Específicas: colangite esclerosante primária, carcinoma do ducto biliar, colelitíase Inflamatórias: hepatite crónica autoimune, pericolangite, fibrose portal, cirrose, doença granulomatosa Metabólicas: esteatose hepática, cálculo biliar associado com DC ileal
Oculares (5%)	Uveíte/iridite, episclerite, escleromalacia, úlcera da córnea, doença vascular da retina, neurite retrobulbar, queratopatia
Metabólicas	Atraso de crescimento, atraso na maturação sexual
Sanguíneas e vasculares	Anemia, leucocitose, trombocitose, tromboembolismo, arterite, oclusão arterial, poliarterite nodosa, vasculite cutânea, anticorpos anticardiolipina, hipoesplenismo
Renal e genitourinário	Cálculo de oxalato de cálcio, amiloidose, nefrotoxicidade induzida por fármacos, dano renal tubular com excreção de enzimas
Neurológicas	Neuropatia periférica, mielopatia, disfunção vestibular, pseudotumor cerebri, <i>Myasthenia gravis</i> , doença cerebrovascular
Vias respiratórias e Pulmões	Fibrose pulmonar, vasculite, bronquite, laringotraqueíte aguda, doença intersticial pulmonar, sarcoidose
Cardíacas	Pericardite, miocardite, endocardite, bloqueio cardíaco, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca
Pâncreas	Pancreatite aguda
Autoimune	Lúpus induzida por fármacos, Ácido desoxirribonucleico (DNA) positivo, anti-DNA de cadeia dupla

As manifestações extraintestinais são mais comuns quando o cólon (em oposição ao intestino delgado) está inflamado. Algumas destas manifestações aparecem diretamente relacionados à atividade da doença intestinal, enquanto que outros parecem seguir um curso independente (Kúsulak-delint et al., 2019).

Anemia e artropatia são as manifestações extraintestinais mais comuns. A anemia na DII é caracterizada pela sobreposição de anemia de doença crónica e anemia ferropénica com outras causas de anemia, como deficiência de vitamina B12 e folato e efeitos adversos de medicamentos (Kúsulak-delint et al., 2019; Murawska, Fabisiak, & Fichna, 2016).

A artrite periférica tipo 1 é pauciarticular (afeta joelhos, tornozelos, quadris, punhos, cotovelos e ombros), envolve menos de 5 articulações e está fortemente associada à atividade da doença e outras manifestações. A artrite periférica tipo 2 é poliarticular (articulação metacarpofalângica, articulação interfalângica proximal, articulação metatarsfalângica, joelhos, tornozelos e ombros), independente da atividade da doença e geralmente não está associada a outras manifestações. O envolvimento axial é independente da patologia intestinal (Kúsulak-delint et al., 2019).

A colangite esclerosante primária (CEP) é o distúrbio hepatobiliar mais associado à DII, sendo mais comum na CU do que na DC, no entanto, cálculos biliares, doença hepática associada a medicamentos e fígado gordo parecem ser mais comuns em doentes com DC (Kúsulas-delint et al., 2019).

Outras manifestações importantes são défice de crescimento, litíase renal e osteoporose, todas relacionadas à má absorção intestinal (Battat et al., 2014; Krela-Kaźmierczak et al., 2016; Kúsulas-delint et al., 2019).

1.3.Fatores de Risco

1.3.1. Genética

Com base nos dados epidemiológicos, genéticos e imunológicos, a DC é considerada uma doença heterogênea de etiologia multifatorial em que a genética e o ambiente interagem e dão origem à manifestação da doença (Ananthakrishnan, 2015).

Observa-se que até 15% dos doentes com DC apresentam história familiar de DC, considerando que uma pequena proporção desses doentes relata história familiar de CU (Halme et al., 2006). O risco relativo de desenvolver Doença Inflamatória Intestinal (DII) para parentes de primeiro grau de doentes com DC é de cerca de 5% na população não judia e 8% na população judia (Yang et al., 1993).

Se ambos os pais são afetados o risco da prole desenvolver a doença é estimado em 1/3 (Halme et al., 2006).

A taxa de concordância para desenvolvimento de DC em gêmeos monozigóticos é de 20-50% e para os dizigóticos é de 10%, o que não sugere predisposição genética completa, mas sim penetrância genética variável. Mesmo entre os gêmeos, haverá variações no tipo de DII e no curso natural da doença, influenciadas por vários fatores nomeadamente fatores ambientais (por exemplo, tabagismo) (Gajendran et al., 2018; Halme et al., 2006).

Vários genes têm sido relacionados com a DC, mas até agora as associações fortes e replicáveis foram identificadas para os genes NOD2, IL23R e ATG16L1 (Gajendran et al., 2018).

Na DC, o gene NOD2/CARD15 (locus IBD1 no cromossoma 16) tem sido associado a envolvimento ileal, doença fibrostenótica, idade de início mais precoce e história familiar de DC. Doentes que transportam genes NOD2/CARD15 heterogêneos têm risco 2 a 4 vezes maior de desenvolver DC, enquanto aqueles com alelos homogêneos têm risco 20 a 40 vezes maior de desenvolver DC (Gajendran et al., 2018).

O gene IL23R está envolvido na diferenciação dos linfócitos Th-17 resultando na produção desregulada de citocinas, que está implicada na patogênese da DC. Os linfócitos Th-

17 produzem interleucina-17 (IL-17), que é um mediador que conduz a colite em modelos animais (Gajendran et al., 2018).

Atualmente, a avaliação para mutações genéticas na DC é uma ferramenta em estudo, uma vez que ainda não foi comprovado o seu benefício clínico em termos de diagnóstico, tratamento ou prognóstico (Gajendran et al., 2018).

1.3.2. Tabagismo

O tabagismo é um fator de risco modificável muito conhecido para DC. Está associado a um aumento de duas vezes no risco de DC e isso inclui exposição precoce na vida e tabagismo passivo (OR 1,76, IC 95% 1,40-2,22) (Gajendran et al., 2018).

O tabagismo também está associado ao início precoce da DC, necessidade mais frequente de imunossupressão, mais intervenções cirúrgicas e taxas mais elevadas de recorrência da doença pós-operatória (Gajendran et al., 2018).

Por muito tempo se acreditou que a nicotina fosse o fator responsável, no entanto, ensaios baseados em terapia de substituição nicotínica e uso de tabaco de mascar não produziram resultados semelhantes (Gajendran et al., 2018).

O tabagismo demonstrou alteração no tônus do músculo liso, o que influencia a função endotelial através da produção de óxido nítrico, afetando assim a integridade da mucosa intestinal, e consequentemente causando stress oxidativo e influenciando a microbiota intestinal (Biedermann et al., 2014; Gajendran et al., 2018).

1.3.3. Dieta

Estudos observacionais mostraram uma relação inversa entre a ingestão de fibras e o risco de DC. Num estudo prospectivo, a ingestão de fibra alimentar a longo prazo foi associada a menor risco de DC (OR 0,59, IC 95% 0,39–0,90) sendo que a redução do risco foi maior para fibras derivadas de frutas, mas não foi observado efeito benéfico com fibra de cereais, grãos integrais ou leguminosas (Ananthakrishnan, Khalili, et al., 2013; Gajendran et al., 2018).

A hipótese é que o efeito protetor da fibra se exerça através da sua metabolização pelas bactérias intestinais em ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) que inibem a transcrição de mediadores pró-inflamatórios (Gajendran et al., 2018).

A fibra também ajuda a manter a integridade da barreira epitelial e reduz a translocação de *E.coli* (Gajendran et al., 2018).

Estudos em animais mostraram que a dieta com gordura saturada estava associada ao aumento da resposta inflamatória mediada por células auxiliares do tipo 1T em ratinhos knockout para IL-10 (Devkota et al., 2012; Gajendran et al., 2018). Apesar disto, estudos prospetivos em humanos não revelaram essa mesma associação (Gajendran et al., 2018).

O elevado consumo de ácidos gordos polinsaturados n-6 (PUFA ómega-6) e o baixo consumo de n-3 PUFA (alta relação n-6:n-3) tem sido associado ao aumento do risco de DC. Um estudo caso-controlado realizado em 1976 mostrou maior incidência de DII naqueles que consumiam maiores quantidades de carboidratos refinados (Gajendran et al., 2018).

Também foi observado que doentes recém-diagnosticados com DII consumiam menos fibra alimentar, menos frutas e vegetais crus quando comparados com indivíduos saudáveis (Gajendran et al., 2018).

1.3.4. Microbioma e microbiota

A microbiota intestinal atua como órgão metabólico e contribui para a saúde humana, uma vez que desempenha diversas funções fisiológicas. Assim sendo, observa-se desvio na composição da flora intestinal em várias patologias, incluindo na DII (Khan et al., 2019).

A DII é uma condição inflamatória crónica do trato gastrointestinal, que é caracterizada pela disrupção da estrutura da mucosa, alteração da composição microbiana intestinal e dos parâmetros bioquímicos sistémicos (Khan et al., 2019).

Foi demonstrado que os doentes com DII apresentam uma diversidade reduzida na microbiota intestinal quando comparados com indivíduos saudáveis e essa alteração é mais pronunciada na DC do que na CU (Gajendran et al., 2018; Gevers et al., 2014; Kostic, Xavier, & Gevers, 2014). A modulação da composição da microbiota pode assim ser um potencial alvo terapêutico na DII.

Alguns dos fatores ambientais externos que afetam a microbiota intestinal incluem a exposição precoce a animais de estimação e animais, amamentação, higiene, stress e dieta (Figura 3) (Castiglione et al., 2012; Gajendran et al., 2018; Ng et al., 2015; Timm et al., 2014).

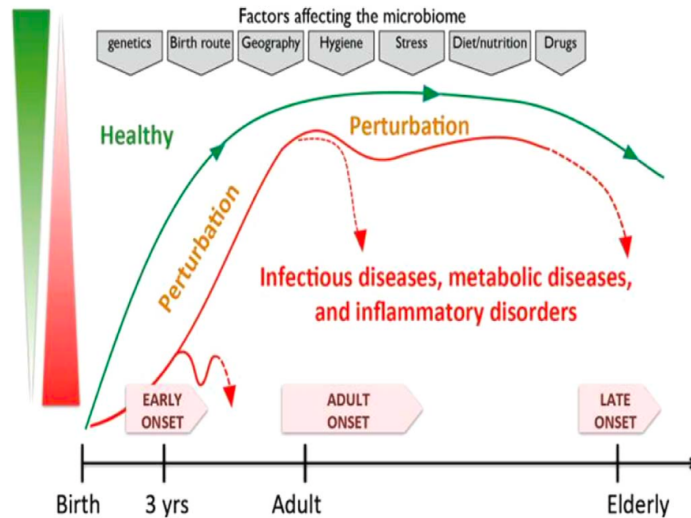


Figura 3 - Fatores que afetam a estabilidade e complexidade da microbiota intestinal. Retirado de Gajendran et al., 2018.

Um estudo de 2004 realizado por Darfeuille-Michaud et al. identificou maior prevalência de *Escherichia coli* aderente-invasiva (AIEC) na mucosa ileal no grupo com DC em relação ao grupo controle:

- 22% no grupo com DC
- 6% no grupo controle

(Darfeuille-Michaud et al., 2004; Gajendran et al., 2018)

A EIC tem a capacidade de invadir o epitélio intestinal e replicar nos macrófagos (Gajendran et al., 2018).

Foi também concluído que *Faecalibacterium prausnitzii*, uma bactéria produtora de butirato do filo Firmicutes confere proteção contra DII (Gajendran et al., 2018; Morgan et al., 2012). Os padrões alimentares afetam a microbiota intestinal e essas mudanças na composição microbiana podem mediar a influência da dieta no risco de doença incidente (Gajendran et al., 2018).

Os enterotipos foram fortemente associados aos padrões alimentares de longo prazo. O enterotipo 1 (*Bacteroides*) correlaciona-se com a dieta ocidental rica em proteína animal e

gordura saturada, enquanto o enterotipo 2 (*Prevotella*) correlaciona-se com uma dieta rica em carboidratos e fibras (Gajendran et al., 2018).

A figura 4 mostra como distúrbios no cérebro podem conduzir a distúrbios intestinais, e o contrário é também aplicável (Rutsch, Kantsjö, & Ronchi, 2020).

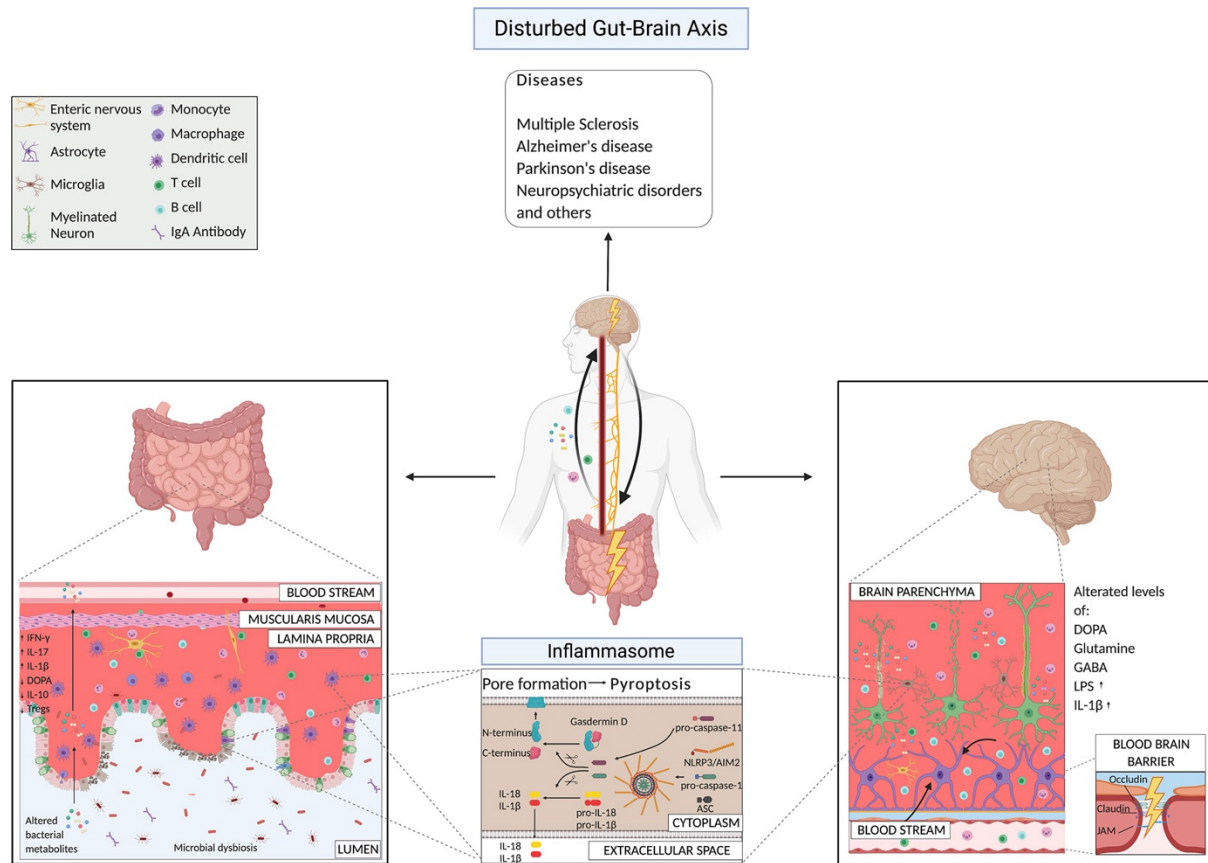


Figura 4 – Desequilíbrio no Eixo Gut-Brain. Retirado de Rutsch et al., 2020.

1.3.5. Medicamentos

Medicamentos como antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e contraceptivos orais têm sido estudados como potenciais fatores de risco para DC (Gajendran et al., 2018; Hashash et al., 2015).

O uso de antibióticos no primeiro ano de vida tem sido associado ao desenvolvimento de DC. Num estudo de caso-controlo realizado por Shaw et al., 58% dos doentes pediátricos com DC receberam antibióticos no primeiro ano de vida quando comparados com 39% dos controles (Gajendran et al., 2018).

A microbiota intestinal é instável durante a primeira infância e a perturbação dessa microbiota pode influenciar a resposta imune intestinal e aumentar a suscetibilidade à DII (Gajendran et al., 2018).

Ao contrário dos estudos do mundo ocidental, um grande estudo populacional da Ásia mostrou associação protetora entre exposição a antibióticos e desenvolvimento de DII, assim sendo, existe controvérsia no que toca a esta associação (Gajendran et al., 2018; Gevers et al., 2014).

Existe também uma forte associação entre AINEs e DC, especialmente em doses mais elevadas e maior duração de uso (Ananthkrishnan, Higuchi, et al., 2012; Gajendran et al., 2018).

Os AINEs podem desencadear recaídas em até um terço dos doentes. Postula-se que esse efeito se deve principalmente à inibição não seletiva das enzimas ciclo-oxigenases (COX), uma vez que os inibidores seletivos de COX-2 demonstraram diminuir a taxa de recaída (Gajendran et al., 2018).

Num estudo de coorte prospetivo no Reino Unido, o uso regular de aspirina mostrou estar fortemente associado ao aumento do risco de DC (Gajendran et al., 2018).

Os contraceptivos orais também mostraram aumentar o risco de DC em 1,5 vezes quando comparados com mulheres não expostas (Gajendran et al., 2018).

1.3.6. Vitamina D

Doentes diagnosticados com DII apresentaram deficiência de vitamina D com maior frequência quando comparados a indivíduos saudáveis (Gajendran et al., 2018; Mouli & Ananthkrishnan, 2014).

Estudos em animais mostraram que a deficiência de 1,25-di-hidroxivitamina D₃ ou baixa do recetor de vitamina D está associada ao aumento do risco de colite e a administração de vitamina D melhorou a inflamação ao suprimir a expressão de genes pró-inflamatórios, incluindo TNF α (fator de necrose tumoral) (Gajendran et al., 2018).

Num estudo de coorte prospetivo, mulheres com níveis elevados de vitamina D tiveram um risco menor de DC quando comparado àquelas que tinham baixos níveis de vitamina D (Ananthkrishnan, Khalili, et al., 2012; Gajendran et al., 2018).

Baixos níveis de vitamina D (< 20 ng/ml) demonstraram igualmente estar associados a um risco aumentado de hospitalização relacionada com DC e cirurgia, tendo a normalização destes níveis diminuído o seu risco (Ananthkrishnan, Cagan, et al., 2013; Gajendran et al., 2018).

1.4.Diagnóstico

Em Portugal as recomendações comumente utilizadas para o diagnóstico e terapêutica da DC são as guidelines europeias da *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO).

Não existe um padrão de referência para o diagnóstico de DII, uma vez que o diagnóstico de DC ou CU é baseado numa combinação de variáveis clínicas, bioquímicas, endoscópicas e histológicas. Quando existe suspeita de DC, podem ser necessários exames de imagem do intestino delgado para confirmação do diagnóstico, nomeadamente quando a ileocolonosopia não revelou alterações sugestivas (Maaser et al., 2019).

Após diagnóstico, o doente deve ter uma avaliação bioquímica com hemograma completo, marcadores inflamatórios (PCR), eletrólitos, enzimas hepáticas e uma amostra de fezes para análise microbiológica, incluindo *Clostridioides difficile* (Harbord et al., 2017; Maaser et al., 2019; Magro et al., 2017).

O hemograma completo pode revelar trombocitose, uma vez que existe resposta inflamatória, anemia devido a hemorragia e leucocitose. A presença de marcadores inflamatórios elevados (velocidade de sedimentação ou VS e PCR) está relacionada com a gravidade clínica na DC (Gomollón et al., 2017; Maaser et al., 2019).

Os marcadores laboratoriais de inflamação crónica podem estar normais tanto na CU quanto na DC (Maaser et al., 2019).

A PCR elevada, leucocitose ou ambas em simultâneo não são específicas da DII, por este motivo, não são capazes de diferenciar DII da colite infecciosa, ou de outras causas de colite. A presença de desnutrição e hipoalbuminemia pode refletir inflamação grave, apesar da evidência não ser superior à PCR (Maaser et al., 2019).

A calprotectina fecal (CF) é uma proteína derivada de neutrófilos que parece ser o marcador mais sensível de inflamação intestinal na DII. Outras proteínas derivadas de neutrófilos menos frequentemente utilizadas são a elastase, lisozima e lactoferrina (Costa et al., 2003; Kane et al., 2003; Konikoff & Denson, 2006; Langhorst et al., 2005; Plevy, 2004; Poullis, Foster, Northfield, & Mendall, 2002; S. Vermeire, Van Assche, & Rutgeerts, 2006).

Os valores de correlacionam-se bem com os índices endoscópicos de atividade da doença e por esse motivo são importantes no diagnóstico inicial, diagnóstico de recidiva e na avaliação da resposta ao tratamento (Maaser et al., 2019; Vinding et al., 2016).

Na investigação inicial de um doente com sintomas gastrointestinais e marcador fecal de inflamação nas fezes elevado, deve ser realizada uma ileocolonosopia. Não existe um valor exato que distinga entre DII e doenças intestinais funcionais (Lin et al., 2014; Menees, Powell, Kurlander, Goel, & Chey, 2015). No entanto, o valor de cutoff de CF de 150 µg/g parece ser um bom discriminador entre ambas as patologias (Maaser et al., 2019).

No processo de diagnóstico diferencial da DII devem ser excluídas outras patologias com sintomas semelhantes, nomeadamente as infeções gastrointestinais. Diarreia subaguda com mais de 6 semanas de evolução pode ser mais sugestiva de DII do que de enterocolite infecciosa. Devem ser analisadas amostras de fezes com objetivo de excluir patógenos comuns e testar especificamente para a toxina do *C. difficile*. Pode também ser efetuada adicionalmente pesquisa de ovos, quistos e parasitas (Maaser et al., 2019).

Os marcadores serológicos [pANCA – Anti-citoplasma de neutrófilos e ASCAs – Anti-*Saccharomyces cerevisiae*] podem ser usados como mais uma ferramenta na marcha diagnóstica da DII, apesar da sua baixa sensibilidade e especificidade. Assim sendo, estes marcadores não são capazes de fazer a diferenciação da DC de localização no cólon e da CU (Maaser et al., 2019).

Um valor de ASCA positivo é mais sugestivo de envolvimento ileal nos doentes com diagnóstico de DC. Da mesma maneira, o valor e especificidade diagnóstica adicional de anticorpos antiglicanos e antimicrobianos, como anti-OmpC e CBir1 são baixos (Séverine Vermeire, Gils, Accossato, Lula, & Marren, 2018).

1.5. Classificação

Os doentes também são classificados de acordo com o “comportamento” clínico predominante da doença e os resultados dos estudos endoscópicos e imagiológicos. Existem três grupos fenotípicos principais:

- Fenótipo inflamatório;
- Fenótipo clínico obstrutivo/fibroestenosante;
- Fenótipo penetrante, quando existem complicações como fístulas ou abscessos e atividade inflamatória severa

Aceita-se que o comportamento inicial da DC obedece a um padrão de tipo inflamatório cuja história natural evolui ao longo do tempo para um fenótipo estenosante ou penetrante.

A classificação de Montreal tem como parâmetros a idade de aparecimento da doença, localização e fenótipo e o modificador de perianal concomitante. Foi aprovada em 2007 e é habitualmente utilizada para classificar a DC (Tabela 2).

Tabela 2 - Classificação de Montreal. Retirado de Classificação De Viena Para, Rebelo, Rosa, Moreira, & Cotter, 2011.

Idade de diagnóstico (A)	A1	≤ 16 anos	
	A2	17 - 40 anos	
	A3	≥ 40 anos	
Localização (L)	L1	Íleon terminal	L1 + L4
	L2	Cólon	L2 + L4
	L3	Íleo-cólon	L3 + L4
	L4*	Trato gastrointestinal superior	—
Comportamento (B)	B1¶	Não estenosante / não penetrante	B1p §
	B2	Estenosante	B2p
	B3	Penetrante	B3p

* O modificador trato gastrointestinal superior (L4) permite a co-classificação da localização L4 com L1 a L3

¶ Modificador doença perianal (p), acrescentado a B1-B3, se doença perianal concomitante

§ A categoria B1 deve ser considerada provisória até ter decorrido um período pré-definido de tempo desde o diagnóstico da doença (geralmente 5 anos)

Classificação

A avaliação laboratorial inclui leucograma, taxa de sedimentação eritrocitária, proteína C reativa e orosomucóides. A presença destes indicadores laboratoriais indica eventos inflamatórios sustentados não confinados à parede intestinal (S. Vermeire et al., 2006)

1.6. Índices de Atividade da Doença

Existem índices com diversas variáveis que são utilizados para definir a severidade e a atividade da doença. O CDAI (Crohn's Disease Activity Index) o Harvey-Bradshaw Simple Index (SI) e o Oxford Index (OI) atribuem uma pontuação específica a diferentes sinais e sintomas clínicos (como por exemplo, duração dos sintomas, diarreia, temperatura, dor abdominal etc.). O CDAI é sobretudo utilizado em ensaios clínicos para objetivar a resposta clínica à terapêutica. Existem também scores específicos para medir a atividade endoscópica (CDEIS, SES-CD, *Lewis Score*, CECDAI) correntemente utilizados na prática clínica (Freeman, 2008).

1.6.1. Índice de Atividade Clínica da Doença

O CDAI é uma ferramenta desenvolvida em 1976 utilizada para quantificar os sintomas em doentes com DC (Tabela 3). É utilizado como rotina em todos os principais ensaios clínicos com medicamentos usados no tratamento da DC, para definir a resposta ou remissão da doença (Gajendran et al., 2018).

A remissão é definida como CDAI inferior a 150 pontos. Doença severa é definida como CDAI superior a 450 pontos. Nos ensaios clínicos, a resposta é definida por uma redução do CDAI em 70 pontos. As complicações extraintestinais incluem artrite/artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlcera aftosa, fissura/fístula/abcesso anal e febre >37,5°C.

Tabela 3 - Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Adaptado de Gajendran et al., 2018.

VARIÁVEL	Descrição	Múltiplo
Número de dejeções aquosas	Somatório de 7 dias	x 2
Dor abdominal, 0-3 com base na severidade	Somatório de 7 dias de avaliação	x 5
Bem-estar geral, de 0 (bem) a 4 (terrível)	Somatório de 7 dias de avaliação	x 7
Complicações extraintestinais	Um ponto por cada complicação	x 20
Uso de medicação anti-diarreica (0=não ; 1=sim)	Uso nos últimos 7 dias	x 30
Massa abdominal (0=nenhuma; 2=questionável; 5=definidas)		x 10
Hematócrito (Esperado-observado)	Observado para homens é 47 e para mulheres 42	x 6
Peso corporal	[1-(ideal/observado)]x100	x 1

Uma das principais falhas do CDAI para além da sua morosidade de cálculo, é o facto deste índice não incorporar uma avaliação subjetiva da qualidade de vida, fatores endoscópicos e características sistémicas da doença. Outros índices como o Harvey-Bradshaw Simple Index (SI) e o Oxford Index (OI) são mais comumente utilizados na prática clínica diária (Freeman, 2008).

A avaliação laboratorial inclui leucograma, taxa de sedimentação eritrocitária, PCR e orosomucóide. A presença destes indicadores laboratoriais indica eventos inflamatórios sustentados não confinados à parede intestinal (S. Vermeire et al., 2006).

1.6.2. Índice de Harvey-Bradshaw

O Índice Harvey Bradshaw foi criado em 1980 como uma versão simplificada do CDAI (Tabela 4). Uma pontuação <4 sugere remissão, enquanto que uma pontuação igual ou maior a 7 sugere doença ativa (Gajendran et al., 2018).

Tabela 4 – Índice Harvey-Bradshaw). Adaptado de Gajendran et al., 2018.

Variável	Pontuação
Bem-estar geral (0-4)	0=muito bom; 1=ligeiramente abaixo da média; 2=mal; 3=muito mal; 4=terrível
Dor abdominal (0-3)	0=nenhuma; 1=ligeira; 2=moderada; 3=grave
Massa abdominal (0-3)	0=nenhuma; 1=duvidosa; 2=definida; 3=dolorosa
Número de dejeções líquidas	1 ponto por ocorrência
Manifestações extraintestinais	1 ponto por cada manifestação

1.6.3. Índices Endoscópicos

Os scores endoscópicos são considerados a melhor ferramenta para medir a atividade da DC (Gajendran et al., 2018) e são usados mais frequentemente nos ensaios clínicos para medir a eficácia de vários medicamentos na indução e manutenção da cicatrização da mucosa (Gajendran et al., 2018; Papay et al., 2013).

As duas ferramentas mais comumente usadas em doentes com DC sem ressecção intestinal são o Índice Endoscópico de Gravidade da DC (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, ou CDEIS) e o Score Endoscópico Simples para DC (SES-CD). O score de Rutgeerts é a

ferramenta mais utilizada para medir a recorrência da doença em doentes operados a DC (Gajendran et al., 2018).

1.6.3.1. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

O primeiro sistema de pontuação endoscópica para medir a atividade da doença na DC foi desenvolvido e validado em França pelo *Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif* (GETAID), que é uma sociedade científica francesa de DII (Bitoun et al., 1989; Gajendran et al., 2018).

O sistema de pontuação (Tabela 5) avalia 5 segmentos intestinais (íleo terminal, cólon direito, cólon transversal, cólon esquerdo e sigmoide e reto) numa escala linear de 10 cm e a pontuação total varia de 0 a 44 (maior = doença mais grave) (Gajendran et al., 2018).

As seguintes características são levadas em consideração:

- Presença ou ausência de úlceras (superficiais, profundas)
- Presença de estenose (ulcerada ou não ulcerada)
- Extensão da superfície de atividade da doença (ulceração ou apenas inflamação)

As principais limitações que restringiram o seu uso foram a técnica de medição de superfície ser morosa e a necessidade de treino para ter uma confiabilidade interoperador (Gajendran et al., 2018).

Tabela 5- Crohn's Disease Endoscopic Index of Activity – CDEIS. Adaptado de Gajendran et al., 2018.

VARIÁVEL	Reto	Cólon esquerdo + sigmóide	Cólon transverso	Cólon direito	Íleo	Total
Úlceras profundas (12 pontos se presente)						TOTAL 1
Úlceras superficiais (12 pontos se presente)						TOTAL 2
Superfície acometida por doença (cm)						TOTAL 3
Superfície acometida por úlcera (cm)						TOTAL 4
	TOTAL 1+2+3+4					TOTAL A
	Número de segmentos totalmente ou parcialmente explorados					N
	TOTAL A/N					TOTAL B
	Se estiver presente estenose ulcerosa, adicionar 3					TOTAL C
	Se estiver presente estenose não ulcerosa, adicionar 3					TOTAL D
	TOTAL B + C+ D					CDEIS

1.6.3.2. Score Endoscópico Simples para DC (SES-CD)

O SES-CD é um sistema de pontuação endoscópica simplificado publicado em 2004 por Daperno et al., que inclui 4 variáveis com um intervalo de pontuação total de 0 a 60 (Daperno et al., 2004; Gajendran et al., 2018).

Este sistema de pontuação (Tabela 6) avalia 5 segmentos intestinais semelhantes ao CDEIS e abrange as variáveis:

- superfície intestinal acometida pelas úlceras (< 10%; 10–30%; > 30%);
- superfície intestinal afetada por outras lesões inflamatórias (< 50%; 50-75%; > 75%);
- presença de úlcera (0,1–0,5 cm; 0,5–2 cm; > 2 cm);
- presença de estenose (única ou múltiplas e se são franqueáveis com o endoscópio ou não) (Gajendran et al., 2018)

Tabela 6 - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD). Adaptado de Gajendran et al., 2018

VARIÁVEL	0	1	2	3
Presença de úlcera	Nenhuma	Úlcera aftosa (0,1-0,5 cm)	Úlceras grandes	Úlceras muito grandes
Superfície ulcerada	Segmento não afetado	<10%	10-30%	>30%
Superfície afetada	Nenhuma	<50%	50-75%	>75%
Presença de estenose	Nenhuma	Única, consegue ser atravessada	Múltiplas, conseguem ser atravessadas	Não conseguem ser atravessadas
Número de segmentos afetados	Todas as variáveis=0	Pelo menos 1 variável >=1		

1.6.4. Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Para medir a qualidade de vida em doentes com DC, foi desenvolvido o questionário de Qualidade de Vida da DII (IBDQ), que inclui elementos como sintomas sociais, sistêmicos, emocionais e intestinais no índice de atividade (Gajendran et al., 2018). O IBDQ mostrou correlacionar-se bem com o CDAI na avaliação da atividade da doença, com a vantagem de ter a capacidade de determinar a qualidade de vida subjetiva. Existe também uma versão resumida do IBDQ, o *Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (SIBDQ), mais adaptado à prática clínica (Tabela 7) (Gajendran et al., 2018).

Tabela 7 - Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. Adaptado de Gajendran et al., 2018.

1	How often has the feeling of fatigue or being tired and worn out been a problem for you during the past 2 weeks? <ul style="list-style-type: none">• All of the time• Most of the time• A good bit of the time• Some of the time• A little of the time• Hardly any of the time• None of the time
2	How often during the last 2 weeks have you delayed or canceled a social engagement because of your bowel problem? <ul style="list-style-type: none">• All of the time• Most of the time• A good bit of the time• Some of the time• A little of the time• Hardly any of the time• None of the time
3	As a result of your bowel problems, how much difficulty did you experience doing leisure or sports activities during the past 2 weeks? <ul style="list-style-type: none">• A great deal of difficulty; activities made impossible• A lot of difficulty• A fair bit of difficulty• Some difficulty• A little difficulty• Hardly any difficulty• No difficulty; the bowel problem did not limit sports or leisure activities
4	How often during the past 2 weeks have you been troubled by pain in the abdomen? <ul style="list-style-type: none">• All of the time• Most of the time• A good bit of the time• Some of the time• A little of the time• Hardly any of the time• None of the time
5	How often during the past 2 weeks have you felt depressed or discouraged? <ul style="list-style-type: none">• All of the time• Most of the time• A good bit of the time• Some of the time• A little of the time• Hardly any of the time• None of the time

6	Overall, in the past 2 weeks, how much of a problem have you had with passing large amounts of gas? <ul style="list-style-type: none">• A major problem• A big problem• A significant problem• Some problem• A little trouble• Hardly any trouble• No trouble
7	Overall, in the past 2 weeks, how much of a problem have you had maintaining or getting to the weight you would like to be? <ul style="list-style-type: none">• A major problem• A big problem• A significant problem• Some problem• A little trouble• Hardly any trouble• No trouble
8	How often during the past 2 weeks have you felt relaxed and free of tension? <ul style="list-style-type: none">• All of the time• Most of the time• A good bit of the time• Some of the time• A little of the time• Hardly any of the time• None of the time
9	How much of the time during the past 2 weeks have you been troubled by a feeling of having to go to the bathroom even though your bowels were empty? <ul style="list-style-type: none">• All of the time• Most of the time• A good bit of the time• Some of the time• A little of the time• Hardly any of the time• None of the time
10	How often during the past 2 weeks have you felt angry as a result of your bowel problem? <ul style="list-style-type: none">• All of the time• Most of the time• A good bit of the time• Some of the time• A little of the time• Hardly any of the time• None of the time
This questionnaire is designed to find out how you have been feeling during the last 2 weeks. You will be asked about symptoms you have been having as a result of your inflammatory bowel disease, the way you have been feeling in general, and how your mood has been. Please check the box of your choice below each question.	

1.7.Terapêutica

O tratamento com corticoides pelo seu efeito anti-inflamatório, está indicado nas fases agudas de doença para controlo dos surtos, sendo ineficaz na manutenção da remissão e na modificação da história natural da doença associando-se a um elevado risco de efeitos adversos nomeadamente infecciosos (Yasir & Sonthalia, 2019).

A terapêutica farmacológica convencional com imunossuppressores (azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato) apresenta pouca efetividade na prevenção da recorrência, da progressão da doença e no aparecimento de complicações, sendo a terapêutica biológica o tratamento de escolha em doentes que não apresentaram resposta, ou não toleraram corticosteroides ou medicamentos imunossuppressores convencionais (Wales, Wales, George, & Sciences, n.d.).

Os dois tipos de terapêutica imunossupressora referidos apresentam várias diferenças a nível molecular e farmacológico. Quanto ao tamanho, estrutura e caracterização, fármacos convencionais são moléculas pequenas, simples e de caracterização fácil e completa, ao contrário dos biológicos que são moléculas grandes e complexas, sendo, portanto, de caracterização difícil e incompleta. Em relação à estabilidade, fármacos convencionais são moléculas estáveis, ao contrário dos biológicos que são instáveis. Relativamente ao modo de produção, os fármacos convencionais são de síntese química bastante previsível, enquanto os fármacos biológicos são produzidos por organismos vivos, o que conduz a variabilidade no produto final, uma vez que não é possível criar cópias idênticas. Outro aspeto em que diferem é na imunogenicidade, sendo que fármacos convencionais são pouco imunogénicos, ao contrário dos biológicos, cuja imunogenicidade é elevada. Por último temos a patente, que é única no caso dos fármacos convencionais e múltipla no caso dos fármacos biológicos (Apogen, 2016; Interfarma, 2012).

Estas diferenças encontram-se esquematizadas abaixo na tabela 8.

Tabela 8 - Principais diferenças entre os fármacos convencionais e biológicos. Adaptado de Apogen, 2016.

Terapêutica Convencional	Fármaco Biológico
Moléculas pequenas e simples	Moléculas grandes e complexas
Caracterização fácil e completa	Caracterização difícil e incompleta
Moléculas estáveis	Moléculas instáveis
Síntese química previsível	Produzidos por organismos vivos
Menor variabilidade	Maior variabilidade
Cópias idênticas possíveis	Cópias idênticas impossíveis
Menor imunogenicidade	Maior imunogenicidade
Patente única	Patente múltipla

A terapêutica biológica, sobretudo se implementada precocemente, nos primeiros anos após o diagnóstico, permite alterar a história natural da doença, evitar a progressão e melhorar a qualidade de vida (Berg, Colombel, & Ungaro, 2019).

Dentro da terapêutica biológica disponível para tratamento da DC existem vários mecanismos de ação e alvos diferentes, nomeadamente fármacos:

- anti-TNF α (fator de necrose tumoral alfa) como infliximab e adalimumab,
- anti-integrinas (e.g. vedolizumab)
- anti-interleucinas (IL) IL-12 e IL-23 (e.g. ustekinumab) (Fudman, Llano, Burstein, & Boktor, 2021). (UNITI-I - ClinicalTrials.gov identifier NCT01369329; UNITI-II - ClinicalTrials.gov identifier NCT01369342; IM-UNITI - ClinicalTrials.gov identifier NCT01369355)
- anti IL-23 (risancizumab)

Alguns ensaios clínicos têm evidenciado uma menor eficácia do tratamento com biológicos nos doentes previamente experimentados destes fármacos, comparativamente a doentes naïve (Lam & Bressler, 2014; N. Narula et al., 2016; Neeraj Narula et al., 2021), no entanto, não estão claramente definidos, nem validados, algoritmos de decisão de escolha de tratamento biológico nos doentes não naïve.

Na prática clínica e, face aos vários medicamentos biológicos atualmente disponíveis para o tratamento da DC, é importante definir e implementar estratégias terapêuticas nos doentes previamente experimentados de biológicos, que não alcançaram resposta primária, ou que perderam secundariamente a resposta, utilizando o biológico de segunda linha com a maior probabilidade de atingir nova resposta clínica e cicatrização da mucosa (Hashash & Mourad, 2021).

Guidelines ECCO – Terapêutica convencional

Segundo as *guidelines* da ECCO, a messalazina não deve ser utilizada para indução de remissão. A budesonida oral pode ser utilizada para induzir a remissão em doentes com DC ligeira a moderada localizada no íleo e/ou cólon ascendente. Os corticosteroides sistémicos podem ser utilizados para indução da resposta e da remissão em doentes com doença moderada a grave. As tiopurinas não devem ser utilizadas como monoterapia para indução da remissão em doentes com DC luminal moderada a grave (Torres et al., 2020).

As tiopurinas são utilizadas para manutenção de resposta em doentes dependentes de corticosteroides. Não devem ser utilizadas tiopurinas para manutenção da remissão precocemente em doentes recém-diagnosticados. O metotrexato é utilizado para manutenção da remissão em doentes dependentes de corticosteroides (Torres et al., 2020).

1.8. Terapêutica biológica

A terapêutica biológica para DC tem como alvos de ação o TNF α (infliximab e adalimumab), integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), IL 12/23 (ustekinumab), IL23p19 (risancinumab), como mostra a figura 5.

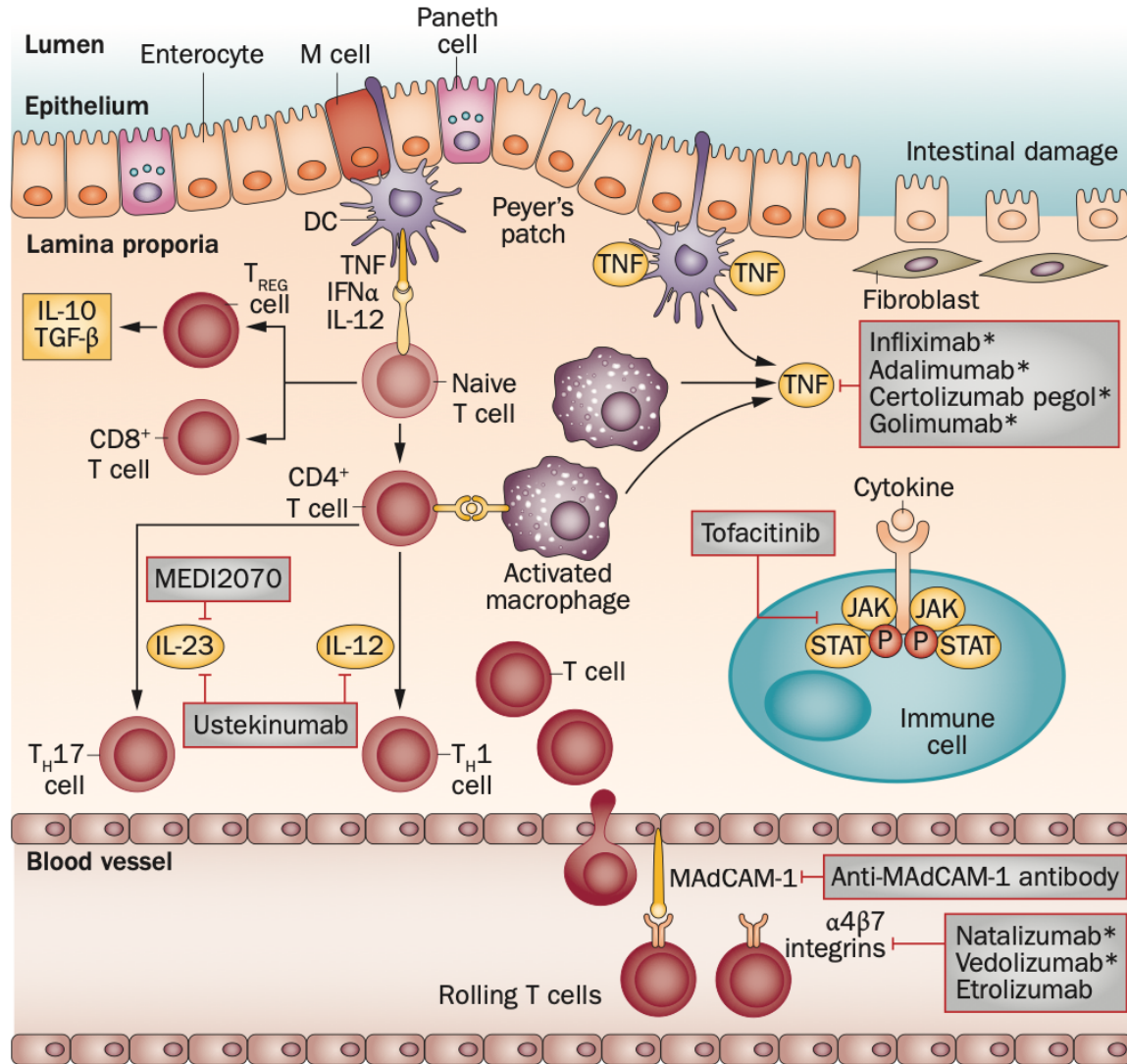


Figura 5 - Alvos terapêuticos na DII e possíveis terapêuticas futuras. Retirado de Silvio Danese, Vuitton, & Peyrin-Biroulet, 2015.

Guidelines ECCO – Terapêutica biológica com anticorpos monoclonais

É recomendado o uso de anti-TNF α na indução da remissão de doentes com DC moderada a grave que não responderam ao tratamento convencional. Não existe evidência do benefício da terapia combinada de tiopurinas e adalimumab, assim sendo, é recomendada a monoterapia com adalimumab. Aquando da indução de remissão, o infliximab, por outro lado, deve ser utilizado em terapia combinada com tiopurina para obtenção de resposta e remissão em doentes que não responderam ou tiveram resposta inadequada à terapia convencional. O ustekinumab e o vedolizumab são recomendados na DC moderada a grave quando o doente não tem resposta ou a resposta é inadequada face à terapia convencional e/ou anti-TNF α ou quando existe contra indicação para anti-TNF α (Torres et al., 2020).

Se o doente atingiu remissão com um tratamento biológico, a terapêutica de manutenção deve ser feita com o mesmo biológico (Torres et al., 2020).

1.8.1. Anti TNF α

O TNF α é um membro da família de citocinas. As citocinas são importantes para diversas funções biológicas, incluindo a imunidade, inflamação, crescimento celular e fibrose (Başak, Özgürsoy Uran, & Yüksel, 2022; Parameswaran & Patial, 2010).

O infliximab e o adalimumab são anticorpos monoclonais contra o fator de necrose tumoral (anti-TNF α), muito utilizados no tratamento de doentes com DII moderada a grave que tiveram resposta inadequada aos corticosteroides ou imunomoduladores. No entanto, quase 40% dos doentes com DII apresentam perda de resposta ao tratamento com anti-TNF α todos os anos, exigindo intensificação da dose ou mudança para outro medicamento (Adegbola, Sahnan, Warusavitarne, Hart, & Tozer, 2018).

Recentemente, medicamentos biossimilares têm sido aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Estes medicamentos seguem as mesmas normas de farmacovigilância estabelecidas para os medicamentos biológicos originadores, existindo também comparabilidade com o medicamento de referência, quer ao nível da qualidade como de eficácia clínica (Esparteiro, 2016).

1.8.1.1. Infiximab

Descrição

O infiximab foi o primeiro biológico aprovado para tratamento da DII, e alterou de forma radical a perspectiva de tratamento dos doentes. Este medicamento biológico é um anticorpo monoclonal quimérico recombinante que contém duas regiões: uma região variável murina e uma região constante de IgG1 humana (Rawla, Sunkara, & Raj, 2018).

Modo de Ação

Este anticorpo é específico para todas as formas de TNF α em humanos e bloqueia eficazmente a ligação do TNF α aos seus recetores solúveis e transmembranares. Após o tratamento com infiximab para doentes com DII, a lise de linhagens celulares que expressam TNF- α pela citotoxicidade dependente de complemento e dependente de anticorpos é promovida e reduz significativamente o tecido inflamado (Tracey, Klareskog, Sasso, Salfeld, & Tak, 2008). Além de gerar apoptose, o infiximab bloqueia a produção de IFN- γ em células T do cólon estimuladas, e ocorre o efeito anti-inflamatório (S. Danese, 2008). Além disso, o infiximab regula negativamente a molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular vascular 1 (VACM-1) e modula o equilíbrio de metaloproteinases da matriz / inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMPs) (Arijs et al., 2011; Guo, Lu, & Bai, 2013). A semi-vida do infiximab é de aproximadamente 8 a 10 dias e pode ser mantida com a administração de doses a cada oito semanas (Chatzantoni & Mouzaki, 2006).

Tratamento de indução na DC ativa moderada a grave

A eficácia do tratamento com uma dose única de infiximab foi avaliada em indivíduos com DC ativa (CDAI $\geq 220 \leq 400$) num estudo de dose-resposta, duplamente cego, aleatório e controlado com placebo (Hanauer et al., 2002).

Todos os doentes tinham apresentado uma resposta inadequada às terapêuticas convencionais efetuadas anteriormente. Foi incluída a utilização concomitante de doses estáveis de terapêuticas convencionais (Hanauer et al., 2002).

O *endpoint* primário consistiu na percentagem de doentes que apresentaram uma resposta clínica (diminuição do CDAI de ≥ 70 pontos) desde a linha de base até à data da avaliação (quatro semanas), sem aumento da utilização de medicamentos para tratamento da doença de Crohn ou cirurgia. Os doentes que responderam na semana 4 foram observados até à semana 12. Os parâmetros de avaliação final secundários incluíram a percentagem de doentes em fase de remissão clínica na semana 4 (CDAI < 150) e a resposta clínica ao longo do tempo (Hanauer et al., 2002).

Na semana 4, após a administração de uma dose única, 81% dos doentes tratados com a dose de 5 mg/kg de infliximab atingiu uma resposta clínica vs 16% dos doentes que receberam placebo. Também na semana 4, 48% dos doentes tratados com infliximab atingiram remissão clínica (CDAI < 150) vs. 1/25 (4 %) dos doentes que receberam placebo. Foi obtida resposta no período de 2 semanas, a qual atingiu o seu máximo às 4 semanas. Na última observação às 12 semanas, 13/27 (48 %) dos doentes tratados com infliximab continuavam a responder à terapêutica (Hanauer et al., 2002).

Tratamento de manutenção na DC ativa moderada a grave em adultos

A eficácia de perfusões repetidas de infliximab foi estudada no estudo clínico ACCENT I, e teve a duração de 1 ano. Foram randomizados doentes com DC ativa moderada a grave (CDAI $\geq 220 \leq 400$), que receberam uma perfusão única de 5 mg/kg na semana 0. Dos doentes recrutados, 31% foram considerados doentes graves (pontuações CDAI > 300 e corticosteroides concomitantes e/ou imunossupressores) correspondendo à população definida na indicação. Na semana 2, todos os doentes foram avaliados quanto à resposta clínica e distribuídos aleatoriamente por 3 grupos de tratamento diferentes:

- Tratamento de manutenção com placebo
- Tratamento de manutenção com infliximab a 5 mg/kg
- Tratamento de manutenção com infliximab a 10 mg/kg.

Os 3 grupos receberam perfusões nas semanas 2, 6 e depois a cada 8 semanas (Hanauer et al., 2002).

Dos doentes randomizados, 58% atingiu resposta clínica na semana 2. Estes doentes foram classificados como respondedores à 2ª semana. Entre os doentes classificados como não respondedores à semana 2, houve resposta clínica na semana 6 em:

- 32 % no grupo placebo
- 42 % no grupo tratado com infliximab

(Hanauer et al., 2002)

Os principais parâmetros de avaliação final foram:

- Proporção dos doentes em remissão clínica (CDAI < 150) na semana 30
- Tempo até à perda de resposta na semana 54.

Foi permitida a redução de corticosteroides após a semana 6 (Hanauer et al., 2002).

Os doentes que responderam ao tratamento, mas que subsequentemente perderam os seus benefícios clínicos, foram autorizados a transitar para uma dose de 10 mg/kg de infliximab na semana 14. 89% dos doentes que perderam a resposta clínica com a terapêutica de manutenção de 5 mg/kg de infliximab, responderam ao tratamento com este aumento de dose (Hanauer et al., 2002).

O infliximab com ou sem azatioprina foi avaliado no estudo SONIC, aleatorizado, duplamente cego com comparador ativo, que incluiu doentes adultos com doença de Crohn moderada a grave (CDAI $\geq 220 \leq 450$) naïves no que toca a biológicos e imunossupressores e com uma duração mediana da doença de 2,3 anos (Rachmilewitz et al., 2010).

Início do estudo:

- 27,4 % dos doentes estavam a receber corticosteroides sistémicos
- 14,2 % dos doentes estavam a receber budesonida
- 54,3 % dos doentes estavam a receber compostos 5-ASA

Os doentes foram randomizados para receber:

- Azatioprina em monoterapia
- Infliximab em monoterapia
- Infliximab e azatioprina em terapia combinada

O infliximab foi administrado numa dose de 5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e posteriormente a cada 8 semanas. A azatioprina foi administrada numa dose de 2,5 mg/kg/dia (Rachmilewitz et al., 2010).

O *endpoint* primário do estudo foi a remissão clínica sem corticosteroides na semana 26, definida como doentes em remissão clínica (CDAI de < 150) sem corticosteroides clássicos ou sob budesonida <= 6 mg/dia, nas últimas 3 semanas. A percentagem de doentes com cicatrização da mucosa (*endpoint* secundário) na semana 26 foi significativamente maior nos grupos com a associação de infliximab com azatioprina e infliximab em monoterapia, quando comparados com o grupo que recebeu azatioprina em monoterapia (Rachmilewitz et al., 2010).

Tabela 9 -Percentagem de doentes que alcançaram remissão clínica sem corticosteroides na semana 26. Adaptado de Rachmilewitz et al., 2010.

	Azatioprina monoterapia	Infliximab monoterapia	Infliximab + Azatioprina
Semana 26 – Remissão clínica			
Todos os doentes randomizados	30.0%	44.4%	56.8%
Semana 26 – Cicatrização da mucosa			
Todos os doentes randomizados	21.5	30.1%	43.9%

Tratamento de indução na DC ativa com formação de fístulas

A eficácia do infliximab foi também avaliada num estudo randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, realizado em indivíduos com DC com formação de fístulas de pelo menos três meses de duração. Um grupo de doentes foi tratado com a dose de 5 mg/kg de infliximab. Cerca de 93% dos doentes tinham sido previamente tratados com antibióticos ou imunossuppressores. Foi também incluída a utilização concomitante de doses estáveis de terapêuticas convencionais e 83 % dos doentes continuaram a receber, pelo menos, uma destas terapêuticas. Os grupos de doentes receberam três doses de placebo ou de infliximab nas semanas 0, 2 e 6 e houve acompanhamento até à semana 26. O parâmetro de avaliação final primário consistiu na percentagem de doentes que evidenciaram resposta clínica, (redução em ≥ 50 % em relação à linha de base - número de fístulas drenadas por compressão suave em, pelo menos, duas visitas consecutivas (a intervalos de quatro semanas), sem o aumento da utilização de medicamentos ou cirurgia para a doença de Crohn (Present et al., 1999).

68% dos doentes tratados com a dose de 5 mg/kg de infliximab obtiveram resposta clínica, em contraste com 26 % dos doentes que receberam placebo. O tempo até início da resposta no grupo tratado com infliximab foi de 2 semanas. A duração da resposta foi de 12 semanas (Present et al., 1999).

Para além disso, observou-se o encerramento de todas as fistulas em 55 % dos doentes tratados com infliximab, em comparação com 13 % dos doentes que receberam placebo (Present et al., 1999).

Tratamento de manutenção na DC ativa com formação de fistulas

O infliximab é o único fármaco que tem estudos publicados cujo *endpoint* primário é a resposta na doença penetrante (&NA;, 2004).

O estudo ACCENT II teve como objetivo a avaliação da eficácia das perfusões repetidas de infliximab em doentes com DC com formação de fistulas, e teve a duração de 1 ano. Neste estudo, os doentes receberam 3 doses de 5 mg/kg de infliximab nas semanas 0, 2 e 6. Na linha de base, 87 % dos doentes tinham fistulas perianais, 14 % tinham fistulas abdominais e 9 % tinham fistulas retovaginais. O valor médio de CDAI era de 180. Na semana 14, os doentes foram avaliados em relação à resposta clínica e distribuídos aleatoriamente para receber: placebo ou 5 mg/kg de infliximab, a cada 8 semanas até à semana 46. O principal *endpoint* primário foi o tempo que decorreu desde a randomização até a perda de resposta. (Tabela 10). Após a semana 6, foi possível a redução de corticosteroides (&NA;, 2004).

Tabela 10 - Efeitos na taxa de resposta, dados do estudo ACCENT II. Adaptado de &NA;, 2004.

	Manutenção com Placebo	Manutenção com infliximab
Tempo mediano até perda de resposta	14 semanas	> 40 semanas
Semana 54		
Resposta das fistulas (redução de >50% em relação à linha de base em termos de fistulas drenadas durante >4 semanas)	23.5%	46.2%
Resposta completa das fistulas (Ausência de fistulas drenadas)	19.4%	36.3%

Os doentes que responderam ao tratamento inicialmente e subsequentemente perderam a resposta foram elegíveis para transitar para a repetição do tratamento ativo, de 8 em 8 semanas

com início na semana 22, com uma dose de mais 5 mg/kg de infliximab do que a dose que lhes estava inicialmente distribuída aleatoriamente. Nos doentes do grupo tratado com 5 mg/kg de infliximab, que transitaram devido à perda de resposta das fístulas depois da semana 22, 57 % responderam à dose de 10 mg/kg de infliximab de 8 em 8 semanas (&NA;, 2004).

Não se observou diferença significativa entre o placebo e o infliximab na proporção de doentes com encerramento mantido de todas as fístulas até à semana 54, para sintomas tais como proctalgia, abcessos e infeções do trato urinário ou relativamente ao número de novas fístulas que apareceram durante o tratamento (&NA;, 2004).

A terapêutica de manutenção com infliximab com intervalo de 8 semanas reduziu as hospitalizações, bem como as cirurgias, em comparação ao grupo placebo. Para além disso, observou-se uma redução na utilização de corticosteroides e melhoria da qualidade de vida (&NA;, 2004).

1.8.1.2. Adalimumab

Modo de Ação

O adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano que tem como função bloquear a ligação do TNF α humano aos recetores dado que a sua função e estrutura são idênticas às da IgG1 humana natural (Mease, 2007). O adalimumab necessita de administração subcutânea menos frequente do que infliximab, devido à sua meia-vida, que é cerca de 10 a 13 dias (Gaffo, Saag, & Curtis, 2006). O adalimumab demonstra também menor imunogenicidade do que o infliximab (Weinblatt et al., 2003).

Uma vez que o adalimumab tem melhor tolerância e menor imunogenicidade, também é usado com eficácia para doentes com DC e pode ser tentada a sua administração em doentes que desencadearam reação alérgica ao infliximab (Kobayashi et al., 2014), embora alguns estudos tenham demonstrado pouca eficácia no uso de adalimumab em doentes com DC que utilizaram previamente infliximab (Genaro et al., 2021).

Tratamento da DC ativa moderada a grave

A segurança e eficácia do adalimumab foram avaliadas em doentes com DC ativa moderada a grave (CDAI \geq 220 e \leq 450) em estudos randomizados, duplamente cegos, controlados com placebo. Foi permitida a utilização concomitante de doses estáveis de aminosalicilatos, corticosteroides, e/ou agentes imunomoduladores, sendo que 80% dos doentes continuaram a receber pelo menos um destes medicamentos (Lichtenstein, Panaccione, & Mallarkey, 2008).

A indução da remissão clínica (definida como CDAI $<$ 150) foi avaliada em dois estudos, Estudo DC I (CLASSIC I) e Estudo DC II (GAIN). No Estudo DC I, doentes naive para anti-TNF α foram randomizados para um dos quatro grupos de tratamento:

- Placebo nas Semanas 0 e 2
- 160 mg de adalimumab na Semana 0 e 80 mg na Semana 2
- 80 mg na Semana 0 e 40 mg na Semana 2
- 40 mg na Semana 0 e 20 mg na Semana 2

No Estudo DC II, os doentes que deixaram de responder ou foram intolerantes a infliximab foram randomizados para receber ou 160 mg de adalimumab na Semana 0 e 80 mg na Semana 2, ou placebo nas Semanas 0 e 2. Foram excluídos do estudo os não respondedores primários (Lichtenstein et al., 2008). Os resultados encontram-se abaixo na tabela 11.

A manutenção da remissão clínica foi avaliada no estudo DC III (CHARM). No estudo DC III, os doentes receberam em fase aberta 80 mg na Semana 0 e 40 mg na Semana 2. Na Semana 4, os doentes foram randomizados para 40 mg em semanas alternadas, 40 mg todas as semanas, ou placebo com uma duração total de 56 semanas. Doentes que obtiveram resposta clínica (diminuição de CDAI \geq 70) na Semana 4 foram analisados separadamente dos que não responderam. A redução de corticosteroides apenas permitida passada a Semana 8 (Lichtenstein et al., 2008).

Tabela 11 - Indução da remissão e resposta clínica - DC I e DC II (percentagem de doentes) Adaptado de Lichtenstein et al., 2008.

	Estudo DC I : Doentes naïve com infliximab			Estudo DC II : Doentes experimentados com infliximab	
	Placebo	Adalimumab 80/40 mg	Adalimumab 160/80 mg	Placebo	Adalimumab 160/80 mg
Semana 4					
Remissão clínica	12%	24%	36%	7%	21%
Resposta clínica (CR-100)	24%	37%	49%	25%	38%

Foram observadas taxas de remissão semelhantes para as doses de 160/80 mg e 80/40 mg em dose de indução na Semana 8 e os acontecimentos adversos foram mais frequentemente observados no grupo de dose maior (Lichtenstein et al., 2008).

No Estudo DC III, na Semana 4, 58% dos doentes obtiveram resposta clínica e foram avaliados na análise primária. Dos doentes com resposta clínica na Semana 4, 48% tinham sido previamente expostos a outros anti-TNF α . Os resultados de remissão clínica permaneceram relativamente constantes independentemente de uma exposição prévia a anti-TNF α , como mostra a tabela 13 (Lichtenstein et al., 2008).

As cirurgias e as hospitalizações foram reduzidas com adalimumab quando comparadas com placebo, na Semana 56 (Lichtenstein et al., 2008).

Tabela 12 - Manutenção da remissão e resposta clínica (percentagem de doentes). Adaptado de Lichtenstein et al., 2008.

	Placebo	40 mg de adalimumab em semanas alternadas	40 mg de adalimumab semanais
Semana 26			
Remissão clínica	17%	40%	47%
Resposta clínica (CR-100)	27%	52%	52%
Doentes em remissão sem corticosteroides >=90 dias	3%	19%	15%
Semana 56			
Remissão clínica	12%	36%	41%
Resposta clínica (CR-100)	17%	41%	48%
Doentes em remissão sem corticosteroides >=90 dias	5%	29%	20%

Entre os doentes que não responderam na Semana 4, 43% dos doentes em manutenção com adalimumab responderam na Semana 12 comparativamente com 30% dos doentes em manutenção com placebo. Estes resultados sugerem que alguns doentes que não responderam na Semana 4 beneficiam da continuação para uma terapêutica de manutenção até à Semana 12. A terapêutica combinada para além das 12 semanas não resultou num aumento de resposta (Lichtenstein et al., 2008).

Alguns doentes do Estudo DC I e dos Estudos DC II e III, medicados com adalimumab, foram seguidos pelo menos durante 3 anos em estudo aberto. 75% e 69% dos doentes, respetivamente, continuaram em remissão clínica. A resposta clínica (CR-100) foi mantida em 87% e 85% doentes, respetivamente (Kamm et al., 2011).

1.8.2. Anti IL-12/23

1.8.2.1.Ustecinumab

Modo de Ação

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 que se liga à subunidade p40 partilhada pelas IL 12 e 23 (Boiten, 2003).

Tratamento de DC ativa moderada a grave

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em três estudos multicêntricos, randomizados, duplamente cegos, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com DC ativa moderada a grave (pontuação do CDAI de ≥ 220 e ≤ 450). A avaliação consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2), seguidos de um estudo de manutenção de remissão randomizado (IM-UNITI) de 44 semanas, por via subcutânea, o que representa 52 semanas de terapêutica (Hanauer et al., 2020; Rutgeerts et al., 2018).

O parâmetro de avaliação primário para ambos os estudos de indução foi a percentagem de indivíduos que obteve resposta clínica (definida como uma diminuição ≥ 100 pontos na pontuação do CDAI) na semana 6 (Feagan et al., 2016).

Os dados de eficácia foram recolhidos e analisados até à semana 8 para ambos os estudos. Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos, e 75% dos doentes continuaram a receber, pelo menos, um desses medicamentos. Em ambos os estudos, os doentes foram randomizados para receber uma administração intravenosa única de uma dose recomendada ajustada ao peso de aproximadamente 6 mg/kg, uma dose fixa de 130 mg de ustecinumab ou placebo na semana 0 (Feagan et al., 2016).

Não-naïve

Os doentes incluídos no estudo UNITI-1 apresentaram falência ou foram intolerantes à terapêutica com anti-TNF α . Aproximadamente 48% dos doentes apresentaram falência a 1 terapêutica prévia anti-TNF α e 52% apresentaram falência a 2 a 3 terapêuticas prévias anti-TNF α (Feagan et al., 2016).

29,1% dos doentes tiveram uma resposta inicial inadequada (não respondedores primários), 69,4% responderam mas perderam a resposta (não respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes a terapêuticas anti-TNF α (Feagan et al., 2016).

Os doentes no estudo UNITI-2 tinham apresentado falência a, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e eram naïves quanto a terapêutica anti-TNF α (68,6%) ou tinham recebido terapêutica anti-TNF α anteriormente mas não apresentaram falência à mesma (31,4%) (Feagan et al., 2016).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2 houve maior percentagem de doentes que obteve resposta e remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab, em contraste com o placebo. A resposta e a remissão clínica foram obtidas logo na semana 3 nos doentes tratados com ustecinumab e continuaram a melhorar até à semana 8. Nestes estudos de indução, a eficácia foi mais elevada e melhor sustentada no grupo de dose ajustada ao peso em comparação com o grupo de dose fixa de 130 mg, por conseguinte, a dose ajustada ao peso é a dose de indução intravenosa recomendada, como se observa na tabela 13 (Feagan et al., 2016).

Tabela 13 - Indução de resposta e remissão clínica UNITI-1 e UNITI-2. Adaptado de Feagan et al., 2016

	UNITI-1		UNITI-2	
	Placebo	Ustecinumab	Placebo	Ustecinumab
Remissão clínica semana 8	7.3%	20.9%	19.6%	40.2%
Resposta clínica (100 pontos) semana 6	21.5%	33.7%	28.7%	55.5%
Resposta clínica (100 pontos) semana 8	20.2%	37.8%	32.1%	57.9%
Resposta com 70 pontos semana 3	27.1%	40.6%	31.6%	50.7%

Resposta com 70 pontos semana 6	30.4%	43.8%	38.8%	64.6%
--	-------	-------	-------	-------

O estudo de manutenção (IM-UNITI), avaliou doentes que alcançaram uma resposta clínica de 100 pontos na semana 8 de indução com ustecinumab nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os doentes foram randomizados e agrupados para receber um regime subcutâneo de manutenção de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas, 90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (Feagan et al., 2016)

Os grupos tratados com ustecinumab mantiveram a remissão e resposta clínica em maior percentagem, em comparação com o grupo placebo, após 44 semanas, como se observa na tabela 14 (Feagan et al., 2016).

Tabela 14 - Manutenção da resposta e remissão clínica - IM-UNITI (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução). Adaptado de (Feagan et al., 2016)

	Placebo	90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas	90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas
Remissão clínica	36%	53%	49%
Resposta clínica	44%	59%	58%
Resposta clínica livre de corticosteroides	30%	47%	43%
Remissão clínica em doentes que falharam terapêutica convencional, mas não aos TNF	44%	63%	57%
Remissão clínica em doentes bio-naïves	49%	65%	57%
Remissão em doentes refratários ou intolerantes a anti-TNF	26%	41%	39%

No estudo IM-UNITI, doentes que não mantiveram a resposta ao ustecinumab com tratamento em intervalos de 12 semanas foram autorizados a ajustar a dose para receber ustecinumab em intervalos de 8 semanas. A perda de resposta foi definida como uma pontuação de CDAI \geq 220 pontos e um aumento \geq 100 pontos relativamente à pontuação de CDAI no nível basal. Nestes doentes, a remissão clínica foi alcançada 16 semanas após o ajuste de dose, em 41,4% dos doentes (Feagan et al., 2016).

Os doentes dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI-2 que não obtiveram resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 entraram para o grupo não randomizado do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustecinumab nesse momento (Feagan et al., 2016).

Oito semanas depois, 50,5% dos doentes conseguiu obter uma resposta clínica e continuou a receber a dose de manutenção em intervalos de 8 semanas; entre estes doentes, 68,1% manteve resposta e 50,2% obteve remissão na semana 44, em percentagens que foram semelhantes às dos doentes que inicialmente responderam à indução com ustecinumab (Feagan et al., 2016).

Dos doentes que responderam à indução com ustecinumab e que foram aleatorizados para o grupo do placebo no início do estudo de manutenção, 38,1% deixou de responder e recebeu 90 mg de ustecinumab, por via subcutânea, em intervalos de 8 semanas (Feagan et al., 2016).

A maior parte dos doentes que deixou de responder e que retomou o ustecinumab, fê-lo nas 24 semanas após a perfusão de indução. Destes doentes, 70,6% alcançou resposta clínica e 39,2% obteve remissão clínica 16 semanas após administração da primeira dose subcutânea (Feagan et al., 2016).

No estudo IM-UNITI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento num estudo de extensão. Entre os doentes que entraram e foram tratados na extensão do estudo, a remissão e resposta clínica foram mantidas até à semana 252, quer em doentes com falência às terapêuticas com anti-TNF α , quer naqueles com falência às terapêuticas convencionais (Feagan et al., 2016).

Ustecinumab é indicado para tratamento de DC ativa moderada a grave em doentes que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou são intolerantes à terapêutica convencional ou a um anti-TNF α ou tenham contraindicação para essas terapêuticas e também para tratamento de CU ativa moderada a grave em doentes que apresentaram resposta inadequada, deixaram de responder ou que são intolerantes à terapêutica convencional ou a um biológico ou possuem contraindicações para essas terapêuticas (Feagan et al., 2016).

1.8.3. Anti-integrina $\alpha_4\beta_7$

1.8.3.1. Vedolizumab

Modo de Ação

O vedolizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 que atua no bloqueio da integrina $\alpha_4\beta_7$ resultando em atividade anti-inflamatória intestinal seletiva (Balzola, Cullen, Ho, & Russell, 2014).

Tratamento de DC ativa moderada a grave

A eficácia e segurança do tratamento por via intravenosa para o tratamento de doentes adultos com DC ativa moderada a grave (pontuação de 220 a 450 do CDAI) foram avaliadas nos estudos GEMINI 1 e 3. Os doentes incluídos não foram bem-sucedidos em pelo menos uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides, imunorreguladores e/ou anti-TNF α (incluindo os não respondedores primários). Foi permitida a administração concomitante por via oral de doses estáveis de corticosteroides, imunorreguladores e antibióticos (Balzola et al., 2014).

O estudo GEMINI 2 foi um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo que avaliou os parâmetros de avaliação da eficácia à semana 6 e à semana 52. Os doentes foram randomizados e agrupados com dupla ocultação para receber:

- 2 doses de vedolizumab 300 mg à semana 0 e 2
- placebo à semana 0 e 2.

Os 2 parâmetros de avaliação primários à semana 6 consistiram na:

- percentagem de doentes em remissão clínica (definida como uma pontuação CDAI ≤ 150 pontos)
- percentagem de doentes com resposta clínica otimizada (definida como uma diminuição ≥ 100 pontos na pontuação CDAI desde o início do estudo)

(Balzola et al., 2014)

O estudo GEMINI 2 incluiu 2 grupos de doentes que receberam vedolizumab às semanas 0 e 2: Os doentes do grupo 1 foram aleatorizados para receber vedolizumab 300 mg ou placebo, e os doentes do grupo 2 foram tratados com vedolizumab 300 mg em regime aberto (investigador e doente sabiam qual era o fármaco a ser usado) (Balzola et al., 2014).

Para avaliar a eficácia à semana 52, os doentes dos coortes 1 e 2 que foram tratados com vedolizumab e obtiveram uma resposta clínica (definida como uma diminuição ≥ 70 pontos na pontuação CDAI desde o início do estudo) à semana 6 foram randomizados para um dos seguintes regimes com início à semana 6:

- vedolizumab 300 mg a cada 8 semanas
- vedolizumab 300 mg a cada 4 semanas
- placebo a cada 4 semanas.

(Balzola et al., 2014)

Os doentes que obtiveram resposta clínica à semana 6 tiveram de iniciar um programa de redução de corticosteroides. O *endpoint* primário foi a percentagem de doentes em remissão clínica à semana 52 (Balzola et al., 2014).

O estudo GEMINI 3 foi um segundo estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo que avaliou a eficácia na semana 6 e na semana 10, no subgrupo de doentes definido como não tendo sido bem-sucedido em pelo menos 1 terapêutica convencional e na terapêutica com um anti-TNF α . Esse subgrupo abrangeu aproximadamente 75% dos doentes (incluindo os não respondedores primários), bem como a população geral, que também incluiu doentes que não foram bem-sucedidos em pelo menos 1 terapêutica convencional e naïves quanto à terapêutica com anti-TNF α . Os doentes foram randomizados e agrupados para receber vedolizumab 300 mg ou placebo às semanas 0, 2 e 6 (Balzola et al., 2014).

No grupo de doentes que não foram bem-sucedidos na terapêutica com antagonistas TNF α o *endpoint* primário foi a percentagem de doentes em remissão clínica à semana 6 (tabela 15) (Balzola et al., 2014).

Tabela 15 - Resultados de eficácia nos estudos GEMINI 2 e 3 à semana 6 e 10. Adaptado de Balzola et al., 2014.

Estudo	Placebo	Vedolizumab IV
GEMINI 2		
Remissão clínica semana 6		
Geral	7%	15%
Anti-TNF α sem êxito	4%	11%
Bio naïve	9%	17%
Resposta clínica otimizada semana 6		
Geral	26%	31%
Anti-TNF- α sem êxito	23%	24%
Bio naïve	30%	42%
GEMINI 3		
Remissão clínica semana 6		
Geral	12%	19%
Anti-TNF- α sem êxito	12%	15%
Bio naïve	12%	31%
Remissão clínica semana 10		
Geral	13%	29%
Anti-TNF- α sem êxito	12%	27%
Bio naïve	16%	35%
Remissão clínica sustentada (nas semanas 6 e 10)		
Geral	8%	15%
Anti-TNF- α sem êxito	8%	12%
Bio naïve	8%	26%
Resposta clínica otimizada semana 6		
Geral	23%	39%
Anti-TNF- α sem êxito	22%	39%
Bio naïve	24%	39%

Tabela 16 - Resultados de eficácia no estudo GEMINI 2 à semana 52. Adaptado de Balzola et al., 2014..

	Placebo	Vedolizumab IV a cada 8 semanas	Vedolizumab IV a cada 4 semanas
Remissão clínica	22%	39%	36%
Resposta clínica otimizada	30%	44%	45%
Remissão clínica livre de corticosteroides (a partir da semana 6)	16%	32%	29%
Remissão clínica duradoura (remissão em mais de 80% das consultas, incluindo a final)	14%	21%	16%

A tabela 16 mostra os resultados de eficácia no estudo GEMINI 2 à semana 52.

O tratamento de combinação, nomeadamente com corticosteroides, mostrou ser mais eficaz na indução da remissão na DC do que vedolizumab em monoterapia ou com imunomoduladores (Balzola et al., 2014).

A taxa de remissão clínica no estudo GEMINI 2, à semana 6, foi de 10% quando administrado sem corticosteroides, comparativamente com 20% quando administrado em terapia combinada com corticosteroides (Balzola et al., 2014).

No estudo GEMINI 3, as taxas de remissão clínica sem corticosteroides foram:

- 18% à semana 6
- 22% à semana 10

Quando administrado com corticosteroides, as taxas de remissão foram de:

- 20% à semana 6
- 35% à semana 10

Estes efeitos foram observados independentemente da administração concomitante de imunomoduladores (Balzola et al., 2014).

No estudo GEMINI 2, aproximadamente metade dos doentes não foram bem-sucedidos numa terapêutica anterior de anti-TNF α . De entre estes, 28% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 8 semanas, 27% dos que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 4 semanas e 13% dos doentes que se encontravam a tomar placebo conseguiram obter uma remissão clínica na semana 52 (Balzola et al., 2014).

A resposta clínica otimizada foi alcançada em:

- 29% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 8 semanas
- 38% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 4 semanas
- 21% dos doentes que se encontravam a tomar placebo

A remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada em:

- 24% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 8 semanas
- 16% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab a cada 4 semanas
- 0% dos doentes que se encontravam a tomar placebo

Os doentes que não manifestaram qualquer resposta à semana 6 no estudo GEMINI 2 permaneceram no estudo e passaram a uma administração de vedolizumab a cada 4 semanas (Balzola et al., 2014).

A resposta clínica otimizada foi obtida à semana 10 em:

- 16% dos doentes a tomar vedolizumab
- 7% dos doentes a tomar placebo

A resposta clínica otimizada foi obtida à semana 14 em:

- 22% dos doentes a tomar vedolizumab
- 12% dos doentes a tomar placebo

A avaliação da remissão clínica à semana 52 nos doentes não respondedores à semana 6 mas que obtiveram resposta à semana 10 ou à semana 14 indicaram que os doentes não respondedores podem beneficiar de uma dose de vedolizumab à semana 10 (Balzola et al., 2014).

Os doentes que deixaram de responder ao vedolizumab quando tratados a cada 8 semanas no estudo GEMINI 2 tiveram oportunidade de entrar num estudo de extensão em e receber vedolizumab a cada 4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 23% dos doentes à semana 28 e em 32% dos doentes à semana 52 (Balzola et al., 2014).

Os doentes que alcançaram uma resposta clínica após a administração de vedolizumab às semanas 0 e 2 e, em seguida, foram randomizados para receber placebo (durante 6 a 52 semanas) e deixaram de responder ao tratamento, foram autorizados a participar no estudo de extensão em regime aberto e receber vedolizumab a cada 4 semanas. Nestes doentes, a remissão clínica foi obtida em 46% dos doentes em 28 semanas e em 41% dos doentes em 52 semanas (Balzola et al., 2014).

Neste estudo de extensão em regime aberto, a remissão clínica e a resposta clínica foram observadas nos doentes até às 196 semanas (Balzola et al., 2014).

A análise exploratória apresentou melhorias clinicamente significativas observadas para o vedolizumab nos grupos de dosagem a cada 4 semanas e a cada 8 semanas no estudo

GEMINI 2, e as melhorias foram significativamente superiores quando comparado com o grupo de placebo desde o início do estudo até à semana 52 (Balzola et al., 2014).

1.8.4. Anti IL-23p19

1.8.4.1. Risancizumab

Risancizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que é seletivo para a subunidade p19 exclusiva da IL-23 humana, assim, não se liga à IL-12 (Krueger et al., 2015; Papp et al., 2017).

Tem como indicações aprovadas a psoríase em placas moderada a grave em adultos e a artrite psoriática em adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que demonstraram ser intolerantes a um ou mais fármacos anti-reumáticos modificadores da doença e pode ser administrado em monoterapia ou combinado com metotrexato (Blair, 2020).

Ensaio Clínico

Foram finalizados dois ensaios clínicos de fase 3 para indução de remissão na DC (ADVANCE e MOTIVATE) e um estudo de manutenção de remissão (FORTIFY) e o risancizumab foi aprovado pela FDA para o tratamento de DC moderada a grave. Estes ensaios mostraram que o risancizumab foi bem tolerado e eficaz na indução da remissão em doentes com DC moderada a grave (D’Haens et al., 2022; Ferrante et al., 2022).

A duração média da doença nesses estudos foi de $8,8 \pm 8,3$ anos no ADVANCE e $11,7 \pm 8,9$ anos no MOTIVATE.

No ADVANCE os doentes foram divididos da seguinte maneira:

- 58% tiveram exposição biológica prévia

Por outro lado, no MOTIVATE:

- 47% tiveram intolerância ou falha de 1 biológico
- 53% falharam mais do que uma terapia biológica

(D’Haens et al., 2022)

Na população com intenção de tratar, 22% no ADVANCE e 19% no MOTIVATE falharam com ustecinumab. Na análise da semana 12, os desfechos de remissão clínica (CDAI <150 nos Estados Unidos; ou resultado relatado pelo doente de 2 itens [frequência de fezes de 2,8 e pontuação de dor abdominal de 1 global]) e resposta endoscópica (> 50% de redução no SES-DC) foram atingidos em ambos os estudos (D'Haens et al., 2022).

As taxas de efeitos adversos decorrentes do tratamento foram semelhantes em todos os grupos. As concentrações séricas de IL-22 foram diminuídas com risancizumab, no entanto, as concentrações basais não conseguiram prever os resultados à semana 12.

Anticorpos anti-risancizumab ocorreram em:

- 1% dos doentes no ADVANCE
- 2% dos doentes no MOTIVATE

(D'Haens et al., 2022)

O FORTIFY foi um estudo duplamente cego, controlado por placebo, em que os doentes que obtiveram resposta clínica em ADVANCE ou MOTIVATE (diminuição de 30% na frequência média das fezes dos valores diários relatados por 7 dias antes da visita de avaliação agendada ou diminuição de 30% nos scores médios diários de dor abdominal, ambos não piores do que a linha de base) foram novamente randomizados para:

- placebo a cada 8 semanas
- risancizumab subcutâneo 180 mg a cada 8 semanas
- risancizumab 360 mg a cada 8 semanas

As características basais foram equilibradas entre esses grupos:

- 73% tiveram falha biológica prévia,
- 15% falhou com ustecinumab

(Ferrante et al., 2022)

1.9. Preditores de Resposta a Diferentes Biológicos

Grande parte dos doentes com DC apresentam uma resposta inicial ao primeiro fármaco biológico, mas muitos perdem a resposta após algum tempo, quer por imunogenicidade (criam anticorpos contra o fármaco), ou falha do mecanismo de ação. Os doentes que apresentam uma não-resposta inicial poderão responder a uma classe diferente de biológicos (Roda, Jharap, Neeraj, & Colombel, 2016).

Por isso, é relevante o estudo dos preditores de resposta aos biológicos, pois assim pode haver otimização da eficácia, ganho de tempo, redução de custos e minimização dos efeitos adversos aos medicamentos. Alguns possíveis preditores de resposta são as características clínicas do doente, comportamento da doença, os biomarcadores serológicos de inflamação, marcadores proteómicos e os biomarcadores farmacogenéticos (Roda et al., 2016).

1.9.1. Marcadores inflamatórios

Um estudo farmacocinético de Dotan et al. analisou fatores associados a uma maior taxa de eliminação de infliximab na DII (Dotan et al., 2014). Doentes com baixos níveis de albumina apresentaram maior depuração de infliximab e, neste estudo, foi sugerida uma associação entre baixa albumina e o risco de desenvolver anticorpos, devido a uma possível exposição intermitente de infliximab. Os autores sugerem que encurtar o intervalo das infusões na indução poderia ser a melhor estratégia para combater este fator (Dotan et al., 2014).

Os dados sobre a utilidade da PCR como preditor da resposta aos anti-TNF α são controversos. Na DC, existem muitos estudos que associaram níveis elevados de PCR e resposta anti-TNF α (Jürgens et al., 2011; Peters et al., 2014; Reinisch, Wang, Oddens, & Link, 2012), mas outros não conseguiram encontrar associação. Em artigo de revisão sobre este tema, os autores concluem que o valor preditivo da PCR neste contexto é possível na DC e controverso na CU (Gisbert & Chaparro, 2020). Os mesmos autores não encontraram associação significativa entre os níveis de e a resposta aos anti-TNF α ou vedolizumab.

Em relação ao vedolizumab, o valor da PCR como preditor de resposta também é controverso. Na CU, níveis mais baixos estão associados a uma melhor resposta, enquanto na DC a evidência é inconclusiva (Chaparro et al., 2018; Shelton et al., 2015). No caso de ustecinumab na DC, também não há evidências que sugiram a utilidade da PCR como preditor de resposta (Khorrami et al., 2016; Kopylov et al., 2014).

1.9.2. Anti-TNF α

Para a classe dos biológicos anti-TNF α , as características clínicas (idade, sexo, peso, duração da doença, localização e extensão da doença, níveis de PCR e CF) não mostraram ser preditivos de resposta ao tratamento. Em relação ao infliximab, os níveis séricos não mostraram ser capazes de prever resposta (Billiet et al., 2017), apesar do facto da maior expressão de TNF α na mucosa intestinal (Atreya et al., 2014), bem como IL-17 e IL-23, ter sido associada a maior resposta a longo prazo, enquanto que a expressão da oncostatina M foi associada à falha de resposta (West et al., 2017).

Existem genes que são analisados em estudos de associação genómica ampla (GWAS). Segundo esses estudos, existem fatores preditivos de resposta em alguns polimorfismos da família TNF, apesar de não ser suficiente para comprovar o seu uso na prática clínica (Linares-Pineda, Cañadas-Garre, Sánchez-Pozo, & Calleja-Hernández, 2018).

Por outro lado, existem cinco genes expressos diferencialmente na mucosa em doentes com DC na zona do cólon, que conseguem prever a resposta ao infliximab com 100% de precisão (Arijs et al., 2010). Extratos proteicos de células mononucleares do sangue periférico de 30 doentes do ambulatório diagnosticados com CU ou DC previram resposta à terapia anti-TNF α em 96% (Eftekhari, Glaubitz, Breidert, Neurath, & Atreya, 2014). A terapia anti-TNF α personalizada no Consórcio da DC descreveu uma associação significativa entre a presença do antígeno leucocitário humano e o desenvolvimento de imunogenicidade com o uso de anti-TNF α (Sazonovs et al., 2020).

1.9.3. Vedolizumab

Da mesma maneira que acontece com os biológicos anti-TNF α , nenhuma característica clínica se mostrou capaz de prever a resposta ao vedolizumab, porém, um estudo mostrou que a expressão de $\alpha 4\beta 7$ no sangue, bem como a presença de células T, B e *natural killer* foi um bom marcador para a resposta ao vedolizumab (Boden, Shows, Chiorean, & Lord, 2018).

Por outro lado, níveis elevados de IL-6 circulante (Soendergaard, Seidelin, Steenholdt, & Nielsen, 2018) e expressão de integrina $\alpha 4\beta 7$ baixa ou ausente na mucosa do cólon foram associados à não resposta (Rath, Bojarski, Neurath, & Atreya, 2017).

Uma ferramenta de suporte à decisão clínica para vedolizumab, levando em consideração fatores como cirurgia intestinal prévia, terapia anti-TNF α prévia, história de doença penetrante, albumina basal e PCR basal, foi capaz de predizer resposta nomeadamente remissão clínica, remissão livre de corticosteroides e cicatrização da mucosa (Dulai et al., 2020).

1.9.4. Ustekinumab

Os preditores de resposta ao ustecinumab são inconsistentes. Embora alguns estudos tenham mostrado que a terapia anti-TNF α prévia é um fator de risco para falha do tratamento, outros estudos relataram que a resposta é independente da falha anterior do anti-TNF α (Greenup, Rosenfeld, & Bressler, 2017; Harris et al., 2016).

2. Materiais e Métodos

A pesquisa efetuada para esta monografia foi realizada usando a base de dados PubMed da *National Library of Medicine*, e visou responder à pergunta:

- “Existe diferença na eficácia e efetividade na terapêutica biológica na DC em doentes Bio naïves e não-naïves?”

Para realizar a pesquisa foram utilizados os *MeSH terms*: (Crohn's disease) AND ((first-line) AND (second-line))) AND (biologic treatment) como palavras-chave para a seleção dos artigos a avaliar.

CrITÉrios de inclusÃO

Os tipos de estudos selecionados foram: meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Os critérios de seleção destes estudos foram: meta-análises, revisões sistemáticas e língua inglesa publicadas nos últimos 10 anos. A pesquisa incluiu os trabalhos publicados até outubro de 2022.

CrITÉrios de exclusÃO

Todos os estudos que avaliaram a população pediátrica foram excluídos.

3. Resultados

Foi feita pesquisa com os termos MeSH mencionados e foram obtidos 21 resultados. Com os filtros de língua inglesa, foram encontrados 21 resultados, dos quais 4 meta-análises e revisões sistemáticas. Com a exclusão dos resultados referentes a pediatria, foram filtrados 3 resultados referentes a DC pediátrica.

3.1.Comparação de Medicamentos Biológicos na DC

3.1.1. DC Luminal

O estudo SEAVUE é um Ensaio Clínico Randomizado de comparação direta entre dois biológicos na DC (Sands et al., 2021).

Foi um estudo multicêntrico, randomizado (1:1 ustecinumab : adalimumab), cego, de grupos paralelos, com controle ativo que incluiu 386 doentes naïve de tratamento biológico com DC moderada a grave por um ano. Ambos os medicamentos foram eficazes sem diferenças estatisticamente significativas na semana 52 na remissão clínica:

- 65% com ustecinumab
- 61% com adalimumab

A descontinuação do tratamento foi menor para ustecinumab (15,2% vs. 23,6% com adalimumab), e os dados de segurança foram semelhantes aos estudos anteriores para ambos os tratamentos. As infecções foram mais frequentes com adalimumab (34% vs. 40,5%), apesar do facto das infecções graves ocorrerem a uma taxa semelhante (2,1% e 2,6%). Vários ensaios clínicos randomizados comparativos diretos em DC estão próximos da conclusão ou estão em andamento (brazicumab vs. adalimumab vs. placebo, mirikizumab vs. ustecinumab vs. placebo, risancizumab vs. ustecinumab, guselcumab vs. placebo vs. ustecinumab) (Sands et al., 2021).

Dada a escassez de ensaios clínicos randomizados. comparativos diretos, as comparações indiretas podem ser úteis. Em 2021, foi publicada uma revisão sistemática e meta-

análise de rede de 31 ensaios clínicos randomizados de fase 2 e fase 3, incluindo doentes com DC moderada a grave (2.931 doentes virgens de biológicos e 2.479 doentes com exposição biológica prévia). Em doentes naives, terapia combinada com infliximab mais azatioprina, infliximab, adalimumab e ustecinumab foram mais eficazes em alcançar a remissão do que o certolizumab pegol. Infliximab mais azatioprina também foi mais eficaz do que vedolizumab e certolizumab. Em doentes com histórico de tratamentos biológicos anteriores, ustecinumab e risancizumab foram mais eficazes em alcançar a remissão do que vedolizumab. Não houve diferenças nos ensaios de manutenção (S. Singh, Fumery, Sandborn, & Murad, 2018; Siddharth Singh et al., 2021).

Uma outra revisão sistemática e meta-análise reuniu os resultados de ensaios clínicos randomizados nos quais o ustecinumab foi comparado com placebo para indução de remissão em doentes com DC luminal ativa moderada a grave (Jk, Tm, Khanna, & Timmer, 2016).

Um estudo retrospectivo de vida real de 2022 fez a comparação da efetividade entre ustecinumab e vedolizumab em doentes experimentados de anti-TNF α (Onali et al., 2022).

Um total de 470 doentes com DC foram incluídos no estudo (239 tratados com ustecinumab e 231 tratados com vedolizumab).

Na semana 26, os resultados clínicos (remissão clínica e remissão livre de corticosteroides) foram semelhantes entre os 2 grupos.

Na semana 52, as taxas de remissão clínica e as taxas de remissão livre de corticosteroides foram significativamente maiores nos doentes tratados com vedolizumab (42,5% vs 55,5% e 40,6% vs 51,1%, respetivamente).

Neste estudo, em 302 doentes foi efetuada a avaliação objetiva da atividade doença através de endoscopia, ressonância magnética, tomografia axial computadorizada ou ecografia à semana 52 (135 doentes tratados com ustecinumab e 167 tratados com vedolizumab). A resposta objetiva e as taxas de remissão foram semelhantes entre os 2 grupos. A resposta clínica na semana 26 previu remissão livre de corticosteroides na semana 52 em doentes tratados com

ustecinumab e tratados com vedolizumab. Os perfis de segurança mostraram-se semelhantes entre os 2 grupos (Onali et al., 2022).

Por outro lado, existem vários estudos de vida real que comparam a efetividade entre diferentes biológicos na DC. Influximab e adalimumab são os medicamentos biológicos mais utilizados na DC, e vários estudos do mundo real concluíram que eles parecem ter eficácia semelhante em doentes com DC, como observado na tabela 17 (Laredo, Gargallo-Puyuelo, & Gomollón, 2022).

A aprovação de vedolizumab e ustecinumab para DC ampliou a opção terapêutica com biológicos com alvo terapêutico diferente do TNF. Há pouca evidência comparativa entre anti-TNFs com vedolizumab ou ustecinumab em doentes naïves de tratamento biológico com DC, mas os dados até o momento parecem indicar que não há diferenças em termos de eficácia para esta indicação (Bohm et al., 2020; Laredo et al., 2022; Macaluso et al., 2021).

Quatro ensaios (Feagan et al., 2016; Rutgeerts et al., 2018; Sandborn et al., 2008) envolvendo 1.947 doentes tratados com diferentes doses intravenosas de ustecinumab ou placebo equivalente relataram indução de resposta clínica e indução de remissão clínica após 6 semanas de tratamento.

Tabela 17 - Estudos de vida real comparativos de efetividade entre biológicos em doentes anti-TNF α naïves com DC. Adaptado de (Laredo et al., 2022)

Autores (ano)	Biológicos	Doentes	Tamanho da amostra	Follow-Up	Resultados	Conclusão
Kestens et al. (2013)	IFX vs ADA	Anti-TNF α naïve	200 doentes (100 IFX + 100 ADA)	1 e 2 anos	Resposta clínica sem corticosteroides ao IFX: <ul style="list-style-type: none"> 65% em 1 ano 49% em 2 anos Ao ADA: <ul style="list-style-type: none"> 62% em 1 ano 41% em 2 anos 	Não existe diferença significativa
Narula et al. (2016)	IFX vs ADA	Anti-TNF α naïve	362 doentes (251 IFX + 111 ADA)	1 ano	Resposta clínica sem corticosteroides em 12 meses: <ul style="list-style-type: none"> IFX:44.3% ADA:53.7% 	Não existe diferença significativa
Cosnes et al. (2016)	IFX vs ADA	Anti-TNF α naïve	906 doentes 1284 exposições terapêuticas (521 ADA + 763 IFX)	2 anos	Taxa de resposta em 6 meses: <ul style="list-style-type: none"> IFX mono:72% IFX + imunomodulador:84% ADA mono:64% ADA + imunomodulador:86% Taxa de resposta em 2: <ul style="list-style-type: none"> IFX mono:45% IFX + imunomodulador:68% ADA mono:44% 	Não existe vantagem na terapia combinada nestes 2 biológicos.

Resultados

						<ul style="list-style-type: none"> • ADA + imunomodulador:70% 	
Mecaluso et al. (2019)	IFX ADA vs	Anti-TNF α naíve e experimentados	632 doentes 735 exposições terapêuticas	1 ano	<p>Benefício clínico (remissão livre de corticosteroides) em 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFX:77.6% • ADA:81.8% <p>Em 1 ano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFX:64.5% • ADA:69.2% 	Não existe diferença significativa. Taxa de resposta dos doentes experimentados são menores do que dos naíve	
Osterman et al. (2014)	IFX ADA vs	Anti-TNF α naíve	2330 doentes (1459 IFX + 871 ADA)	26 semanas	<p>Persistência na terapêutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFX:49% • ADA:47% 	Não existe diferença significativa	
Singh et al. (2018)	IFX ADA vs	Anti-TNF α naíve	827 doentes (512 IFX + 315 ADA)	2 anos	<p>Hospitalização relacionada com DC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risco relativo:0.81 • Intervalo de confiança 95% <p>Cirurgia abdominal major:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risco relativo:1.24 <p>Infeções graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risco relativo:1.06 	Não existe diferença significativa na eficácia e na segurança	
Mecaluso et al. (2021)	VDZ ADA vs	Anti-TNF α naíve e experimentados	585 doentes (277 VDZ + 308 ADA)	56 semanas	<p>Resposta clínica às 52 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA:69.1% • VDZ:64.3% <p>Cicatrização da mucosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA:33.8% • VDZ:31.8% 	Não existe diferença significativa	
Bohm et al. (2020)	VDZ Anti-TNF α (IFX, ADA, CTZ) vs	Anti-TNF α naíve e experimentados	1266 doentes (659 VDZ)	1 ano	<p>Remissão clínica sem corticosteroides em 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risco relativo 1.250 • Intervalo de confiança 95% <p>Remissão endoscópica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risco relativo 0.827 • Intervalo de confiança 95% <p>Efeitos adversos graves não infecciosos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odds ratio 0.072 • Intervalo de confiança 95% <p>Infeções graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odds ratio 1.183 • Intervalo de confiança 95% 	<p>Diminuição do risco de efeitos adversos não infecciosos com VDZ, mas não de infecção grave, em comparação com anti-TNFα.</p> <p>Não existe diferença significativa na obtenção de remissão clínica e endoscópica.</p>	

3.1.2. DC Penetrante

A evidência sobre eficácia e efetividade dos biológicos são mais escassas para DC penetrante ou penetrante do que para a doença luminal, assim sendo, não existem estudos comparativos entre diferentes biológicos, apenas existem estudos contra placebo. A forma penetrante é difícil de tratar e muitas vezes requer tratamento multidisciplinar, médico e cirúrgico. A eficácia dos medicamentos biológicos no subgrupo de doentes com DC penetrante tem sido pouco avaliada, e a maioria dos dados é extraída de subanálises de estudos de registo e de pequenos estudos observacionais. Além disso, a maioria da evidência é sobre doença perianal, com dados escassos sobre fístulas internas (enteroentéricas, enterocólicas, enterovesicais, enterovaginais ou enterocutâneas) (Laredo et al., 2022).

O infliximab é o único fármaco biológico que foi comparado especificamente com placebo na DC penetrante. A evidência mais robusta sobre a eficácia dos biológicos neste cenário é com o infliximab. Um Ensaio Clínico Prospetivo Randomizado positivo publicado em 1999 que mostrou a superioridade do IFX no encerramento completo da fístula (quase toda perianal) comparado ao placebo em 94 doentes revolucionou o tratamento da DC penetrante (For, Treatment, Fistulaspatients, & Crohn, 1999). Outro Ensaio Clínico Randomizado (ACCENT II) que avaliou a eficácia do infliximab como tratamento de manutenção em 195 doentes que responderam à terapia de indução com infliximab também mostrou a superioridade do infliximab em comparação com o placebo na semana 54 (58% vs. 38%) (&NA;, 2004).

Segundo Colombel et al , doentes tratados apenas com infliximab apresentam maior taxa de cicatrização da mucosa intestinal do que aqueles tratados em monoterapia com azatioprina (Rachmilewitz et al., 2010). Um estudo da vida real mostrou que o infliximab como terapia de primeira linha foi aplicado principalmente em doentes com fatores de risco, maior atividade da doença e scores de qualidade de vida inferiores (Sun et al., 2020).

Doentes com DC penetrante com pior prognóstico podem beneficiar da introdução precoce do infliximab. Este funciona para tratar DC penetrante após a primeira perfusão, enquanto o tempo de início do efeito do adalimumab é superior a 4 semanas após a injeção. Além disso, a taxa de resposta da DC penetrante ao infliximab está negativamente relacionada com o tempo de duração da doença (Laredo et al., 2022).

Em relação ao adalimumab, a maioria da evidência vem de subanálises de ensaios clínicos randomizados com baixo poder estatístico. Entre quatro ensaios com adalimumab para indução, dois foram positivos e dois foram negativos (Bigard, 2007a; J. F. Colombel et al., 2009; Hanauer et al., 2006; Lichtiger et al., 2010). Uma análise de subgrupo do ensaio clínico randomizado CHARM, que avaliou 117 doentes com fistulas (quase todas perianais) mostrou a superioridade do adalimumab comparado ao placebo no encerramento da fistula após um ano de tratamento (33% vs. 13%) (Bigard, 2007a; J. F. Colombel et al., 2009; Jean Frédéric Colombel et al., 2007; Hanauer et al., 2006; Lichtiger et al., 2010).

Existem também estudos do mundo real com resultados positivos para adalimumab na DC perianal. (Feuerstein et al., 2021; Harbord et al., 2017; Steinhart et al., 2018). Não há estudos positivos com certolizumab para DC penetrante (Bigard, 2007b; S. Schreiber et al., 2011; Stefan Schreiber, 2011). Na DC penetrante, o tratamento a longo prazo é frequentemente necessário, antes de considerar uma falha do biológico.

Os dados sobre eficácia de biológicos não anti-TNF α (vedolizumab e ustecinumab) na DC penetrante são escassos. Na subanálise do estudo GEMINI que incluiu 165 doentes com DC com pelo menos uma fistula de drenagem, vedolizumab pareceu ser superior em comparação ao placebo para remissão da fistula na semana 14 (23% doentes com vedolizumab, 8 semanas; 41% doentes com vedolizumab, 4 semanas; e 11% no grupo placebo) (Balzola et al., 2014).

Um ensaio clínico randomizado (fase 4) que comparou dois regimes de vedolizumab (com ou sem uma dose extra na semana 10) relatou que mais da metade dos doentes tiveram reduções $\geq 50\%$ no número de fistulas perianais drenantes sem diferenças entre as duas doses (Schwartz, Peyrin-Biroulet, Lasch, Adsul, & Danese, 2022). Além disso, há um ensaio clínico em curso, com análise do vedolizumab nesse cenário (NCT02630966).

Em relação ao ustecinumab, Sands et al. publicaram uma análise conjunta de quatro ensaios clínicos randomizados de indução que incluíram 238 doentes com doença perianal ativa, e a sua análise mostrou que o ustecinumab foi superior ao placebo no alcance da remissão da fistula (Sands et al., 2017).

Os dados sobre eficácia de biológicos não anti-TNF- α (vedolizumab e ustecinumab) na DC penetrante são escassos. Na subanálise do estudo GEMINI que incluiu 165 doentes com DC com pelo menos uma fistula de drenagem, vedolizumab pareceu ser superior em comparação ao placebo para remissão da fistula na semana 14 (23% doentes com vedolizumab, 8 semanas; 41% doentes com vedolizumab, 4 semanas; e 11% no grupo placebo) (Balzola et al., 2014).

Numa extensão do estudo de manutenção IM-UNITI, no qual os doentes que responderam à indução de ustecinumab foram randomizados para ustecinumab versus placebo, o ustecinumab foi mais eficaz (encerramento da fistula na semana 44, 80% (12/15) versus 45,5% (5/11)) (Balzola, Cullen, Ho, Russell, & Wehkamp, 2012). Além disso, séries de casos abertos relataram uma taxa de resposta sintomática de até 60-70% dos doentes com ustecinumab (Chapuis-Biron et al., 2020; Khorrami et al., 2016; Kopylov et al., 2014)

Terapia de indução com adalimumab para DC previamente tratada com infliximab

Num estudo prospetivo randomizado de adalimumab vs placebo em doentes previamente tratados com infliximab, a terapia com adalimumab mostrou-se superior ao placebo para induzir remissão e resposta em doentes com DC moderada a grave intolerantes ao infliximab ou em doentes que responderam anteriormente ao infliximab e depois perderam a resposta. Os doentes que receberam adalimumab foram mais propensos a atingir a remissão, comparados com os doentes que receberam placebo, resposta de 70 pontos e resposta de 100 pontos do CDAI em 4 semanas. Os doentes que receberam adalimumab apresentaram maior diminuição na atividade da doença (medida pelas alterações dos scores médios do CDAI, scores médios totais do IBDQ e concentração de PCR) (Sandborn et al., 2007).

Observaram-se respostas estatisticamente significativas nalguns valores (resposta de 70 pontos e pontuação média do CDAI) já na semana 1. As análises dos subgrupos demonstraram benefício consistente do adalimumab quando os resultados foram estratificados para:

- Corticoterapia
- Terapia imunossupressora
- Concentração basal de PCR
- Perda prévia de resposta ao infliximab

- Intolerância prévia ao infliximab

(Sandborn et al., 2007).

Os resultados mostraram que as taxas de remissão e resposta observadas para doentes com DC tratados com adalimumab que responderam anteriormente à terapia com infliximab e depois perderam a resposta ou se tornaram intolerantes são semelhantes às que foram observadas para doentes naïves de infliximab que foram tratados com adalimumab e infliximab, embora os resultados de diferentes estudos não possam ser diretamente comparados (Sandborn et al., 2007).

Esses dados confirmam resultados não controlados de estudos pilotos anteriores e mostram que o adalimumab é seguro e eficaz (14-16). Ensaios controlados por placebo de adalimumab que incluíram amostras mistas de doentes com DC, incluindo doentes bio naïves com infliximab e doentes previamente tratados com infliximab demonstraram eficácia nos subgrupos de doentes com DC que foram tratados com infliximab. No entanto, esses doentes não foram selecionados por perda de resposta ou intolerância ao infliximab, e muitos simplesmente interromperam a terapia e tiveram recaída (Sandborn et al., 2007).

O estudo GAIN (adalimumab para doentes com DC refratários ao infliximab), foi o primeiro ensaio randomizado, duplamente cego e controlado com placebo na DC para avaliar a eficácia da administração de um segundo anti-TNF α a doentes nos quais um primeiro anti-TNF α falhou. Com base nas medidas de base da doença, como scores CDAI e IBDQ e concentrações de PCR, a amostra de estudo foi representativa de doentes que interromperam o tratamento com infliximab por benefício terapêutico inadequado e doentes que apresentaram reações ou outros eventos adversos que os impediram de continuar a terapia. As categorias para perda de resposta foram suficientemente amplas para representar uma vasta população de doentes com DC com experiência com infliximab, embora algumas formas muito específicas de reações e falha do infliximab possam não ter sido apuradas. No entanto, o estudo abrangeu uma amostra clinicamente relevante e, a partir dos resultados de eficácia e segurança, foi concluído que o adalimumab é uma opção de tratamento viável para esses doentes (Sandborn et al., 2007).

A resposta de 70 pontos e as taxas de remissão na semana 4 no grupo de adalimumab do estudo de Sandborn et al. (2007) são muito semelhantes aos resultados observados no CHARM no mesmo momento (taxa de resposta clínica – 70, 52% no GAIN vs. 60% no CHARM; taxa de remissão, 21% no GAIN vs. 25% no CHARM) (Sandborn et al., 2007).

Os resultados do CHARM forneceram informações adicionais sobre a segurança de 56 semanas de tratamento com adalimumab em doentes com DC e suportam a segurança do adalimumab para doentes nos quais a terapia com infliximab falhou ou que são naïves de terapia com infliximab. Nenhum dos 159 doentes que receberam adalimumab no estudo de curto prazo desenvolveu anticorpos para adalimumab. Estes resultados são semelhantes aos relatados anteriormente para adalimumab em doentes com DC, nos quais a frequência de anticorpos para adalimumab variou de 0,4% a 3,6%. A concentração sanguínea média em vale, de adalimumab na semana 4 foi de 12,6 g/mL, idêntica à que foi observada para doentes naïves de infliximab no estudo CLASSIC II (Avaliação Clínica da Segurança e Eficácia do Adalimumab Estudado como Terapia de Indução na DC II). O estudo CHARM publicou resultados que demonstram a manutenção da remissão clínica com terapia com adalimumab numa amostra mista de doentes naïves e experimentados de infliximab (Sandborn et al., 2007).

Um estudo de extensão com doses adicionais de adalimumab também conseguiu demonstrar maior taxa de indução de remissão (Sandborn et al., 2007).

4. Perspetivas Futuras

O upadacitinib, um inibidor seletivo da JAK1, administrado por via oral, tem demonstrado bons resultados em estudos de fase III tanto na CU como na DC, a sua aprovação pela EMA na DC está prevista para 2024 (Traboulsi, Ayoub, Silfen, Rodriguez, & Rubin, 2022).

O filgotinib, um outro anti-JAK1 também administrado por via oral, tem demonstrado bons resultados em estudos de fase II/III na DC (Labetoulle, Paul, & Roblin, 2018).

O etrolizumab, uma anti-integrina de nova geração, de dupla ação, também tem um estudo de fase III, estudo BERGAMOT na DC com bons resultados iniciais (Selinger et al., 2018).

Estão a decorrer recrutamentos para ensaios clínicos a fim de avaliar eficácia e segurança da terapia com guselcumab versus terapia combinada com guselcumab e golimumab em doentes com DC ativa moderada a grave. O guselcumab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 λ totalmente humano produzido em células de *Chinese Hamster Ovary* utilizando a tecnologia do DNA recombinante. O golimumab é anticorpo monoclonal IgG1 κ humano produzido por uma linha celular de hibridoma murínica com a tecnologia do DNA recombinante (NCT05242471).

O darvadstrocel é um composto de células estaminais adultas mesenquimais alogénicas humanas expandidas extraídas de tecido adiposo (células estaminais adiposas expandidas - eASC [*expanded adipose stem cells*]). Estas células são utilizadas para encerramento das fístulas através de injeção directa nos trajectos fistulosos. O darvadstrocel foi aprovado após estudos clínicos que demonstraram a sua eficácia em doentes com doença perianal que não responderam ou foram intolerantes ou perderam a resposta a tratamento biológico (Scott, 2018).

A Tabela 18 mostra novas moléculas emergentes que estão a ser estudadas para DC (Al-Bawardy, Shivashankar, & Proctor, 2021) .

Tabela 18 - Alvo, via de administração e fase de estudo de novas moléculas emergentes. Adaptado de Al-Bawardy et al., 2021.

Classe	Fármaco	Alvo	Via	Estudos
Inibidores da Janus Quinase	Filgotinib	JAK1	Oral	Fase III a recrutar
	Upadacitinib	JAK1	Oral	Fase II a recrutar
	Brepocitinib	TIK2/JAK1	Oral	Fase IIa a recrutar
Inibidores da integrina	Etrolizumab	Integrinas $\alpha4\beta7$ e $\alpha E\beta7$	Subcutâneo	Fase III a recrutar
Inibidores da IL-23	Risancizumab	IL23/p19	Subcutâneo	Fase III ativo
	Brazicumab	IL23/p19	Intravenoso Subcutâneo	Fase IIb/III a recrutar
	Mirikizumab	IL23/p19	Intravenoso Subcutâneo	Fase III a recrutar
	Guselcumab	IL23/p19	Intravenoso Subcutâneo	Fase II/III a recrutar
Moduladores do recetor S1P (Esfingosina-1-fosfato)	Ozanimod	S1PR1 e S1PR5	Oral	Fase III a recrutar
	Etrasimod	S1PR1, S1PR4 and S1PR5	Oral	Fase II/III a recrutar
	Amiselimod	S1PR1	Oral	Fase II completa

5. Conclusões

No que respeita ao tratamento médico das DII, os medicamentos biológicos tem sido alvo de permanente investigação traduzindo-se numa evolução constante de novos alvos terapêuticos.

Este tipo de medicamentos permite devolver qualidade de vida e permite a atenuação ou mesmo a obtenção de remissão dos sintomas da DC.

Os fármacos biológicos têm eficácia e efetividade diferentes consoante o doente é bio naïve ou experimentado.

A escassez de estudos clínicos prospetivos randomizados que comparem diretamente diferentes biológicos dificulta a definição de estratégias e elaboração de algoritmos de decisão, sobretudo em doentes experimentados de biológicos se e quando ocorre não resposta primária ou perda secundária de resposta ao fármaco, sobretudo em subpopulações de difícil tratamento como na doença penetrante. Aguarda-se a publicação de alguns estudos de comparação direta cuja fase de recrutamento está em curso e que poderão trazer novas perspetivas clínicas.

No entanto, algumas meta-análises tem procurado comparar indiretamente a eficácia entre diferentes fármacos biológicos e assim promover estratégias terapêuticas nas populações naïves e não naïves, tendo em consideração para além da eficácia em diferentes fenótipos e localizações da DC, outros fatores como a segurança dos fármacos, nomeadamente em populações especiais como idosos ou jovens.

Podemos concluir que de acordo com a evidência atual o tratamento com os anti-TNF α infliximab ou adalimumab é o mais eficaz para indução e manutenção da remissão clínica da DC moderada a grave em doentes bio naïves, sendo que uma combinação de infliximab e azatioprina tem uma eficácia superior ao infliximab em monoterapia (Siddharth Singh et al., 2021). A terapia combinada com azatioprina não foi validada para outros biológicos. O adalimumab mostra ser eficaz no subgrupo de doentes com perda secundária de resposta ao infliximab devido à imunogenicidade ou intolerância (Siddharth Singh et al., 2021).

Em segunda linha, o bloqueio da IL23 mostrou ser o mecanismo de ação preferido em doentes não naïves. Tanto o ustecinumab quanto o risancizumab mostraram eficácia neste tipo de doentes, e o risancizumab parece ter eficácia superior ao vedolizumab para indução da remissão clínica (Siddharth Singh et al., 2021).

Quanto a perspectivas futuras, existe um biológico, o risancizumab, cuja aprovação para indicação DC já foi obtida pela FDA, e espera aprovação pela EMA. Este fármaco mostrou muito boa eficácia em doentes experimentados, ou seja, não bio naïves. Existem também pequenas moléculas sintéticas, inibidores das Quinase Janus, que mostram potencial nos seus ensaios clínicos e podem no futuro próximo vir a fazer parte do arsenal terapêutico da DC nomeadamente o upadacitinib.

Concluindo, existe um arsenal de múltiplos fármacos biológicos alternativos que têm permitido ganhos de qualidade de vida para os doentes, evitando hospitalizações e cirurgias, que antes eram mais frequentes devido à falta de outra opção terapêutica eficaz.

6. Referências Bibliográficas

- &NA; (2004). Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *Inpharma Weekly, NA*; (1427), 13. <https://doi.org/10.2165/00128413-200414270-00030>
- Adegbola, S. O., Sahnan, K., Warusavitarne, J., Hart, A., & Tozer, P. (2018). Anti-TNF therapy in Crohn's disease. *International Journal of Molecular Sciences, 19*(8), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms19082244>
- Al-Bawardy, B., Shivashankar, R., & Proctor, D. D. (2021). Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Pharmacology, 12*(April), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.651415>
- Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 12*(4), 205–217. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.34>
- Ananthakrishnan, A. N., Cagan, A., Gainer, V. S., Cai, T., Cheng, S. C., Savova, G., ... Liao, K. P. (2013). Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases, 19*(9), 1921–1927. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182902ad9>
- Ananthakrishnan, A. N., Higuchi, L. M., Huang, E. S., Khalili, H., Richter, J. M., Fuchs, C. S., & Chan, A. T. (2012). Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for crohn disease and ulcerative colitis. *Annals of Internal Medicine, 156*(5), 350–359. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007>
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Higuchi, L. M., Bao, Y., Korzenik, J. R., Giovannucci, E. L., ... Chan, A. T. (2012). Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of crohn's disease. *Gastroenterology, 142*(3), 482–489. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.040>
- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., De Silva, P., Korzenik, J. R., ... Chan, A. T. (2013). A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology, 145*(5), 970–977. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.050>
- Apogen. (2016). *Manual de Medicamentos Biológicos e Biossimilares. 3ª Edição.*
- Arijs, I., De Hertogh, G., MacHiels, K., Van Steen, K., Lemaire, K., Schraenen, A., ... Rutgeerts, P. (2011). Mucosal gene expression of cell adhesion molecules, chemokines, and chemokine receptors in patients with inflammatory bowel disease before and after infliximab treatment. *American Journal of Gastroenterology, 106*(4), 748–761.

<https://doi.org/10.1038/ajg.2011.27>

- Arijs, I., Quintens, R., Lommel, L. Van, Van Steen, K., De Hertogh, G., Lemaire, K., ... Rutgeerts, P. (2010). Predictive value of epithelial gene expression profiles for response to infliximab in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(12), 2090–2098. <https://doi.org/10.1002/ibd.21301>
- Atreya, R., Neumann, H., Neufert, C., Waldner, M. J., Billmeier, U., Zopf, Y., ... Neurath, M. F. (2014). In vivo imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn's disease. *Nature Medicine*, 20(3), 313–318. <https://doi.org/10.1038/nm.3462>
- Azevedo, L. F., Magro, F., Portela, F., Lago, P., Deus, J., Cotter, J., ... Costa-Pereira, A. (2010). Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 19(5), 499–510. <https://doi.org/10.1002/pds.1930>
- Balzola, F., Cullen, G., Ho, G. T., & Russell, R. (2014). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease: Commentary. *Inflammatory Bowel Disease Monitor*, 14(2), 55–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>
- Balzola, F., Cullen, G., Ho, G. T., Russell, R. K., & Wehkamp, J. (2012). Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease: Commentary. *Inflammatory Bowel Disease Monitor*, 13(2), 69. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>
- Başak, N., Özgürsoy Uran, B. N., & Yüksel, E. S. (2022). Treatment Adherence of Anti-TNF Drugs in the Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Scale Development Study. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 2022. <https://doi.org/10.5152/tjg.2022.211170>
- Battat, R., Kopylov, U., Szilagyi, A., Saxena, A., Rosenblatt, D. S., Warner, M., ... Bitton, A. (2014). Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(6), 1120–1128. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000024>
- Berg, D. R., Colombel, J. F., & Ungaro, R. (2019). The role of early biologic therapy in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 25(12), 1896–1905. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz059>
- Biedermann, L., Brülisauer, K., Zeitz, J., Frei, P., Scharl, M., Vavricka, S. R., ... Schuppler, M. (2014). Smoking cessation alters intestinal microbiota: Insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(9), 1496–1501. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000129>

- Bigard, M. A. (2007a). Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial - Commentary. *Colon and Rectum*, 1(4), 288. <https://doi.org/10.1007/s11725-007-0056-6>
- Bigard, M. A. (2007b). Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease: Commentary. *Colon and Rectum*, 1(4), 287. <https://doi.org/10.1007/s11725-007-0056-6>
- Billiet, T., Cleynen, I., Ballet, V., Claes, K., Princen, F., Singh, S., ... Vermeire, S. (2017). Evolution of cytokines and inflammatory biomarkers during infliximab induction therapy and the impact of inflammatory burden on primary response in patients with Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(10), 1086–1092. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1339825>
- Bitoun, A., Blanchi, A., Contou, J. F., Delchier, J. C., Florent, C., Gendre, J. P., ... Bonniere, P. (1989). Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. *Gut*, 30(7), 983–989. <https://doi.org/10.1136/gut.30.7.983>
- Blair, H. A. (2020). Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs*, 80(12), 1235–1245. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01357-1>
- Boden, E. K., Shows, D. M., Chiorean, M. V., & Lord, J. D. (2018). Identification of Candidate Biomarkers Associated with Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(9), 2419–2429. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4924-8>
- Bohm, M., Xu, R., Zhang, Y., Varma, S., Fischer, M., Kochhar, G., ... Chablaney, S. (2020). Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 52(4), 669–681. <https://doi.org/10.1111/apt.15921>
- Boiten, W. (2003). SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - STELARA. *Hydrometry*. <https://doi.org/10.1201/9780203971093.bmatt>
- Burisch, J., Pedersen, N., Čuković-Čavka, S., Brinar, M., Kaimakliotis, I., Duricova, D., ... Munkholm, P. (2014). East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 63(4), 588–597. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304636>
- Castiglione, F., Diaferia, M., Morace, F., Labianca, O., Meucci, C., Cuomo, A., ... Rispo, A. (2012). Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the “hygiene hypothesis”: A case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6(3), 324–329. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.09.003>

- Chaparro, M., Garre, A., Ricart, E., Iborra, M., Mesonero, F., Vera, I., ... Gisbert, J. P. (2018). Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 48(8), 839–851. <https://doi.org/10.1111/apt.14930>
- Chapuis-Biron, C., Kirchgesner, J., Pariente, B., Bouhnik, Y., Amiot, A., Viennot, S., ... Vuitton, L. (2020). Ustekinumab for Perianal Crohn's Disease: The BioLAP Multicenter Study from the GETAID. *American Journal of Gastroenterology*, 115(11), 1812–1820. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000810>
- Chatzantoni, K., & Mouzaki, A. (2006). Anti-TNF- α Antibody Therapies in Autoimmune Diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 6(16), 1707–1714. <https://doi.org/10.2174/156802606778194217>
- Classificação De Viena Para, D., Rebelo, A., Rosa, B., Moreira, M. J., & Cotter, J. (2011). From the Vienna Classification to the New Montreal Classification: Phenotype Characterization and Clinical Evolution of Crohn's Disease. *GE -J Port Gastreterol*, 18, 15–21.
- Colombel, J. F., Schwartz, D. A., Sandborn, W. J., Kamm, M. A., D'Haens, G., Rutgeerts, P., ... Pollack, P. F. (2009). Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*, 58(7), 940–948. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.159251>
- Colombel, Jean Frédéric, Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., Hanauer, S. B., Panaccione, R., ... Pollack, P. F. (2007). Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*, 132(1), 52–65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.041>
- Costa, F., Mumolo, M. G., Bellini, M., Romano, M. R., Ceccarelli, L., Arpe, P., ... Maltinti, G. (2003). Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Digestive and Liver Disease*, 35(9), 642–647. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(03\)00381-5](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(03)00381-5)
- CROHN'S & COLITIS FOUNDATION. (2022). Retrieved October 12, 2022, from <https://www.crohnscolitisfoundation.org/what-is-crohns-disease/overview>
- D'Haens, G., Panaccione, R., Baert, F., Bossuyt, P., Colombel, J. F., Danese, S., ... Ferrante, M. (2022). Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet*, 399(10340), 2015–2030. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00467-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00467-6)
- D'Iincà, R., & Caccaro, R. (2014). Measuring disease activity in Crohn's disease: What is currently available to the clinician. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 7(1),

- 151–161. <https://doi.org/10.2147/CEG.S41413>
- Danese, S. (2008). Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. *Digestive and Liver Disease*, 40(SUPPL. 2), 225–228. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(08\)60530-7](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(08)60530-7)
- Danese, Silvio, Vuitton, L., & Peyrin-Biroulet, L. (2015). Biologic agents for IBD: Practical insights. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 12(9), 537–545. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.135>
- Daperno, M., D’Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., ... Rutgeerts, P. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn’s disease: The SES-CD. *Gastrointestinal Endoscopy*, 60(4), 505–512. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01878-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01878-4)
- Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., ... Colombel, J. F. (2004). High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn’s disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412–421. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.061>
- Devkota, S., Wang, Y., Musch, M. W., Leone, V., Fehlner-Peach, H., Nadimpalli, A., ... Chang, E. B. (2012). Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10^{-/-} mice. *Nature*, 487(7405), 104–108. <https://doi.org/10.1038/nature11225>
- Dotan, I., Ron, Y., Yanai, H., Becker, S., Fishman, S., Yahav, L., ... Mould, D. R. (2014). Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: A population pharmacokinetic study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(12), 2247–2259. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000212>
- Dulai, P. S., Amiot, A., Peyrin-Biroulet, L., Jairath, V., Serrero, M., Filippi, J., ... Swaminath, A. (2020). A clinical decision support tool may help to optimise vedolizumab therapy in Crohn’s disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 51(5), 553–564. <https://doi.org/10.1111/apt.15609>
- Eftekhari, P., Glaubitz, L., Breidert, M., Neurath, M. F., & Atreya, R. (2014). Physiological intermolecular modification spectroscopy for the prediction of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel diseases. *Digestive Diseases*, 32(4), 446–454. <https://doi.org/10.1159/000358151>
- Esparteiro, J. (2016). *Medicamentos Biossimilares -Regulamentação Europeia e Nacional e Acesso ao Mercado*. 60. Retrieved from http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Docs799.pdf

- Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J. R., ... Rutgeerts, P. (2016). Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1946–1960. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602773>
- Ferrante, M., Panaccione, R., Baert, F., Bossuyt, P., Colombel, J. F., Danese, S., ... D'Haens, G. (2022). Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *The Lancet*, 399(10340), 2031–2046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00466-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00466-4)
- Feuerstein, J. D., Ho, E. Y., Shmidt, E., Singh, H., Falck-Ytter, Y., Sultan, S., ... Weiss, J. M. (2021). AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 160(7), 2496–2508. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.022>
- For, I., Treatment, T. H. E., Fistulaspatients, O. F., & Crohn, W. (1999). *The New England Journal of Medicine INFLIXIMAB FOR THE TREATMENT OF FISTULAS IN PATIENTS INFLIXIMAB FOR THE TREATMENT OF FISTULAS IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE*.
- Freeman, H. J. (2008). Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World Journal of Gastroenterology*, 14(26), 4127–4130. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4127>
- Fudman, D., Llano, E., Burstein, E., & Boktor, M. (2021). *Favorable Outcomes Combining Vedolizumab with Other Biologics or Tofacitinib for Treatment of Inflammatory Bowel Disease*.
- Gaffo, A., Saag, K. G., & Curtis, J. R. (2006). Treatment of rheumatoid arthritis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 63(24), 2451–2465. <https://doi.org/10.2146/ajhp050514>
- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 64(2), 20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
- Genaro, L. M., Gomes, L. E. M., Franceschini, A. P. M. de F., Ceccato, H. D., Jesus, R. N. de, Lima, A. P., ... Leal, R. F. (2021). Anti-TNF therapy and immunogenicity in inflammatory bowel diseases: a translational approach. *American Journal of Translational Research*, 13(12), 13916. Retrieved from [/pmc/articles/PMC8748125/%0A/pmc/articles/PMC8748125/?report=abstract%0Ahttps:](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348125/)

- [//www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8748125/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8748125/)
- Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L. A., Vázquez-Baeza, Y., Van Treuren, W., Ren, B., ... Xavier, R. J. (2014). The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host and Microbe*, *15*(3), 382–392. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.005>
- Gisbert, J. P., & Chaparro, M. (2020). Predictors of Primary Response to Biologic Treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in Patients with Inflammatory Bowel Disease: From Basic Science to Clinical Practice. *Journal of Crohn's and Colitis*, *14*(5), 694–709. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz195>
- Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., ... Irving, P. (2017). 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's and Colitis*, *11*(1), 3–25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
- Greenup, A. J., Rosenfeld, G., & Bressler, B. (2017). Ustekinumab use in Crohn's disease: a Canadian tertiary care centre experience. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *52*(12), 1354–1359. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1373847>
- Guo, Y., Lu, N., & Bai, A. (2013). *Clinical use and mechanisms of Infliximab treatment on inflammatory bowel disease. 2013.*
- Halme, L., Paavola-Sakki, P., Turunen, U., Lappalainen, M., Färkkilä, M., & Kontula, K. (2006). Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, *12*(23), 3668–3672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i23.3668>
- Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F., ... Rutgeerts, P. (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*, *359*(9317), 1541–1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08512-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08512-4)
- Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Gasink, C., Jacobstein, D., Zou, B., ... Ghosh, S. (2020). IM-UNITI: Three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, *14*(1), 23–32. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz110>
- Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Fedorak, R. N., Lukas, M., Macintosh, D., ... Pollack, P. (2006). Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*, *130*(2), 323–333. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.030>
- Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., Katsanos, K., Kopylov, U., ... Carbonnel, F. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and

- management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(7), 769–784. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009>
- Harris, K. A., Horst, S., Gadani, A., Nohl, A., Annis, K., Duley, C., ... Schwartz, D. A. (2016). Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(2), 397–401. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000624>
- Hashash, J. G., Chintamaneni, P., Ramos Rivers, C. M., Koutroubakis, I. E., Regueiro, M. D., Baidoo, L., ... Binion, D. G. (2015). Patterns of antibiotic exposure and clinical disease activity in inflammatory bowel disease: A 4-year prospective study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(11), 2576–2582. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000534>
- Hashash, J. G., & Mourad, F. H. (2021). Positioning biologics in the management of moderate to severe Crohn's disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 37(4), 351–356. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000735>
- Interfarma. (2012). Entendendo os Medicamentos Biológicos. *Interfarma: Associação Da Indústria Farmacêutica de Pesquisa*, 26. Retrieved from www.twitter.com/inovacaoesaude
- Jk, M., Tm, N., Khanna, R., & Timmer, A. (2016). *Anti-IL-12 / 23p40 antibodies for induction of remission in Crohn ' s disease (Review) Anti-IL-12 / 23p40 antibodies for induction of remission in Crohn ' s disease.* (11), 12–15.
- Jürgens, M., Mahachie John, J. M., Cleynen, I., Schnitzler, F., Fidler, H., van Moerkercke, W., ... Vermeire, S. (2011). Levels of C-reactive Protein Are Associated With Response to Infliximab Therapy in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(5). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.008>
- Kamm, M. A., Hanauer, S. B., Panaccione, R., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Pollack, P. F., ... Robinson, A. M. (2011). Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34(3), 306–317. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04717.x>
- Kane, S. V., Sandborn, W. J., Rufo, P. A., Zholudev, A., Boone, J., Lyerly, D., ... Hanauer, S. B. (2003). Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *American Journal of Gastroenterology*, 98(6), 1309–1314. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x>
- Kappelman, M. D., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K., Ollendorf, D., Bousvaros, A., Grand, R. J., & Finkelstein, J. A. (2007). The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and*

- Hepatology*, 5(12), 1424–1429. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.07.012>
- Khan, I., Ullah, N., Zha, L., Bai, Y., Khan, A., Zhao, T., ... Zhang, C. (2019). Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): Cause or consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens8030126>
- Khorrami, S., Ginard, D., Marín-Jiménez, I., Chaparro, M., Sierra, M., Aguas, M., ... Gisbert, J. P. (2016). Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(7), 1662–1669. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000842>
- Kobayashi, T., Yokoyama, T., Ito, S., Kobayashi, D., Yamagata, A., Okada, M., ... Yoshie, H. (2014). Periodontal and Serum Protein Profiles in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitor Adalimumab. *Journal of Periodontology*, 85(11), 1480–1488. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140194>
- Konikoff, M. R., & Denson, L. A. (2006). Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(6), 524–534. <https://doi.org/10.1097/00054725-200606000-00013>
- Kopylov, U., Afif, W., Cohen, A., Bitton, A., Wild, G., Bessissow, T., ... Seidman, E. (2014). Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-The McGill experience. *Journal of Crohn's and Colitis*, 8(11), 1516–1522. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.005>
- Kostic, A. D., Xavier, R. J., & Gevers, D. (2014). The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. *Gastroenterology*, 146(6), 1489–1499. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.009>
- Krela-Kaźmierczak, I., Wysocka, E., Szymczak, A., Eder, P., Michalak, M., Łykowska-Szuber, L., ... Horst-Sikorska, W. (2016). Osteoprotegerin, s-RANKL, and selected interleukins in the pathology of bone metabolism in patients with Crohn's disease. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 11(1), 30–34. <https://doi.org/10.5114/pg.2015.52589>
- Krueger, J. G., Ferris, L. K., Menter, A., Wagner, F., White, A., Visvanathan, S., ... Scholl, P. (2015). Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(1), 116-124.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.018>
- Kúsulas-delint, D., González-regueiro, J. A., & Rodríguez-aldama, J. C. (2019). *Crohn ' s disease . Review and current concepts*. (March).

- Laass, M. W., Roggenbuck, D., & Conrad, K. (2014). Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 467–471. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.029>
- Labetoulle, R., Paul, S., & Roblin, X. (2018). Filgotinib for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 27(3), 295–300. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1442433>
- Lam, M. C. W., & Bressler, B. (2014). Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: Results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*, 6(9), 963–971. <https://doi.org/10.2217/imt.14.66>
- Langhorst, J., Elsenbruch, S., Mueller, T., Rueffer, A., Spahn, G., Michalsen, A., & Dobos, G. J. (2005). Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 11(12), 1085–1091. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000187980.08686.18>
- Laredo, V., Gargallo-Puyuelo, C. J., & Gomollón, F. (2022). How to Choose the Biologic Therapy in a Bio-Naïve Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/jcm11030829>
- Lichtenstein, G. R., Panaccione, R., & Mallarkey, G. (2008). Review: Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 1(1), 43–50. <https://doi.org/10.1177/1756283X08092548>
- Lichtiger, S., Binion, D. G., Wolf, D. C., Present, D. H., Bensimon, A. G., Wu, E., ... Kent, J. D. (2010). The CHOICE trial: Adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohns disease who failed prior infliximab therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 32(10), 1228–1239. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04466.x>
- Lin, J. F., Chen, J. M., Zuo, J. H., Yu, A., Xiao, Z. J., Deng, F. H., ... Jiang, B. (2014). Meta-analysis: Fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(8), 1407–1415. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000057>
- Linares-Pineda, T. M., Cañadas-Garre, M., Sánchez-Pozo, A., & Calleja-Hernández, M. (2018). Pharmacogenetic biomarkers of response in Crohn's disease. *Pharmacogenomics Journal*, 18(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/tpj.2017.27>
- Maaser, C., Sturm, A., Vavricka, S. R., Kucharzik, T., Fiorino, G., Annese, V., ... Stoker, J. (2019). ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and*

- Colitis*, 13(2), 144–164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
- Macaluso, F. S., Ventimiglia, M., Fries, W., Viola, A., Sitibondo, A., Cappello, M., ... Orlando, A. (2021). A propensity score weighted comparison of vedolizumab and adalimumab in Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 36(1), 105–111. <https://doi.org/10.1111/jgh.15107>
- Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., Barreiro-de Acosta, M., ... Rieder, F. (2017). Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(6), 649–670. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
- Magro, F., Portela, F., Lago, P., Chagas, C., Moreira, F., Pereira, F., ... Correia, L. (2022). Burden of Disease and Cost of Illness of Inflammatory Bowel Diseases in Portugal. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1159/000525206>
- Malik, T. A. (2015). Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surgical Clinics of North America*, 95(6), 1105–1122. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006>
- Mease, P. J. (2007). Adalimumab in the treatment of arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(1), 133–148. <https://doi.org/10.2147/tcrm.2007.3.1.133>
- Menees, S. B., Powell, C., Kurlander, J., Goel, A., & Chey, W. D. (2015). A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *American Journal of Gastroenterology*, 110(3), 444–454. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.6>
- Morgan, X. C., Tickle, T. L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K. L., Ward, D. V., ... Huttenhower, C. (2012). Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biology*, 13(9). <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
- Mouli, V. P., & Ananthakrishnan, A. N. (2014). Review article: Vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 39(2), 125–136. <https://doi.org/10.1111/apt.12553>
- Murawska, N., Fabisiak, A., & Fichna, J. (2016). Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), 1198–1208. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000648>
- Narula, N., Kainz, S., Petritsch, W., Haas, T., Feichtenschlager, T., Novacek, G., ... Papay, P. (2016). The efficacy and safety of either infliximab or adalimumab in 362 patients with

- anti-TNF- α naïve Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 44(2), 170–180. <https://doi.org/10.1111/apt.13671>
- Narula, Neeraj, Wong, E. C. L., Dulai, P. S., Sengupta, N. K., Marshall, J. K., Colombel, J.-F., & Reinisch, W. (2021). Comparative Efficacy and Rapidity of Action for Infliximab vs Ustekinumab in Biologic Naïve Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.006>
- Ng, S. C., Tang, W., Ching, J. Y., Wong, M., Chow, C. M., Hui, A. J., ... Chan, F. K. L. (2013). Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*, 145(1), 158-165.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.007>
- Ng, S. C., Tang, W., Leong, R. W., Chen, M., Ko, Y., Studd, C., ... Sung, J. J. Y. (2015). Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: A population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut*, 64(7), 1063–1071. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307410>
- Onali, S., Pugliese, D., Caprioli, F. A., Orlando, A., Biancone, L., Nardone, O. M., ... Fantini, M. C. (2022). An Objective Comparison of Vedolizumab and Ustekinumab Effectiveness in Crohn's Disease Patients' Failure to TNF-Alpha Inhibitors. *American Journal of Gastroenterology*, 117(8), 1279–1287. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001773>
- Osterman, M. T. (2013). Mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 47(3), 212–221. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182732ff5>
- Papay, P., Ignjatovic, A., Karmiris, K., Amarante, H., Milheller, P., Feagan, B., ... Panaccione, R. (2013). Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: A physician's perspective. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(8), 653–669. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.005>
- Papp, K. A., Blauvelt, A., Bukhalo, M., Gooderham, M., Krueger, J. G., Lacour, J.-P., ... Padula, S. J. (2017). Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 376(16), 1551–1560. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607017>
- Parameswaran, N., & Patial, S. (2010). Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 20(2), 87–103. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v20.i2.10>
- Park, K. T., Ehrlich, O. G., Allen, J. I., Meadows, P., Szigethy, E. M., Henrichsen, K., ... Heller, C. A. (2020). The Cost of Inflammatory Bowel Disease: An Initiative from the Crohn's & Colitis Foundation. *Inflammatory Bowel Diseases*, 26(1), 1–10.

- <https://doi.org/10.1093/ibd/izz104>
- Peters, C. P., Eshuis, E. J., Toxopeüs, F. M., Hellemons, M. E., Jansen, J. M., D’Haens, G. R. A. M., ... Ponsioen, C. Y. (2014). Adalimumab for Crohn’s disease: Long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *Journal of Crohn’s and Colitis*, 8(8), 866–875. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.012>
- Plevy, S. (2004). Do Serological Markers and Cytokines Determine the Indeterminate? *Journal of Clinical Gastroenterology*, 38(5). <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000124026.92823.fc>
- Poullis, A., Foster, R., Northfield, T. C., & Mendall, M. A. (2002). Review article: Faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16(4), 675–681. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01196.x>
- Present, D. H., Rutgeerts, P., Targan, S., Hanauer, S. B., Mayer, L., van Hogezaand, R. A., ... van Deventer, S. J. H. (1999). Infliximab for the Treatment of Fistulas in Patients with Crohn’s Disease. *New England Journal of Medicine*, 340(18), 1398–1405. <https://doi.org/10.1056/nejm199905063401804>
- Rachmilewitz, D., Lichtiger, S., Haens, G. D., Ph, D., Diamond, R. H., Broussard, D. L., ... Ph, D. (2010). *Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn’s Disease*.
- Rahier, J. F., Magro, F., Abreu, C., Armuzzi, A., Ben-Horin, S., Chowers, Y., ... Colombel, J. F. (2014). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn’s and Colitis*, 8(6), 443–468. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
- Rath, T., Bojarski, C., Neurath, M. F., & Atreya, R. (2017). Molecular imaging of mucosal $\alpha 4\beta 7$ integrin expression with the fluorescent anti-adhesion antibody vedolizumab in Crohn’s disease. *Gastrointestinal Endoscopy*, 86(2), 406–408. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.01.012>
- Rawla, P., Sunkara, T., & Raj, J. P. (2018). Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: Current trends and future perspectives. *Journal of Inflammation Research*, 11, 215–226. <https://doi.org/10.2147/JIR.S165330>
- Reinisch, W., Wang, Y., Oddens, B. J., & Link, R. (2012). C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn’s disease: A post-hoc analysis from ACCENT i. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 35(5), 568–576. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04987.x>
- Roda, G., Jharap, B., Neeraj, N., & Colombel, J. F. (2016). Loss of Response to Anti-TNFs:

- Definition, Epidemiology, and Management. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 7. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.63>
- Rutgeerts, P., Gasink, C., Chan, D., Lang, Y., Pollack, P., Colombel, J. F., ... Sandborn, W. J. (2018). Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 155(4), 1045–1058. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.035>
- Rutsch, A., Kantsjö, J. B., & Ronchi, F. (2020). The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179>
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Fedorak, R. N., Scherl, E., Fleisher, M. R., Katz, S., ... Rutgeerts, P. (2008). A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 135(4), 1130–1141. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.014>
- Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., Hanauer, S. B., Colombel, J. F., Panaccione, R., ... Pollack, P. F. (2007). Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 146(12), 829–838. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159>
- Sands, B. E., Gasink, C., Jacobstein, D., Gao, L.-L., Johanns, J., Colombel, J. F., ... Sandborn, W. J. (2017). Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 152(5), S185. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(17\)30930-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(17)30930-7)
- Sands, B. E., Irving, P. M., Hoops, T., Izanec, J. L., Gao, L.-L., Gasink, C., ... Sandborn, W. J. (2021). 775d Ustekinumab Versus Adalimumab for Induction and Maintenance Therapy in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: The SEAVUE Study. *Gastroenterology*, 161(2), e30–e31. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.040>
- Sazonovs, A., Kennedy, N. A., Moutsianas, L., Heap, G. A., Rice, D. L., Reppell, M., ... Gore, S. (2020). HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*, 158(1), 189–199. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.041>
- Schreiber, S., Lawrance, I. C., Thomsen, O., Hanauer, S. B., Bloomfield, R., & Sandborn, W. J. (2011). Randomised clinical trial: Certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease - Subgroup results from a placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 33(2), 185–193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04509.x>
- Schreiber, Stefan. (2011). Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 4(6), 375–389.

- <https://doi.org/10.1177/1756283X11413315>
- Schwartz, D. A., Ghazi, L. J., & Regueiro, M. (2015). Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: Critical evaluation of therapeutic trials. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(4), 737–752. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000377>
- Schwartz, D. A., Peyrin-Biroulet, L., Lasch, K., Adsul, S., & Danese, S. (2022). Efficacy and Safety of 2 Vedolizumab Intravenous Regimens for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ENTERPRISE Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(5), 1059-1067.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.09.028>
- Scott, L. J. (2018). Darvadstrocel: A Review in Treatment-Refractory Complex Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *BioDrugs*, 32(6), 627–634. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0311-4>
- Selinger, C., Sandborn, W., Panes, J., Jones, J., Hassanali, A., Jacob, R., ... Tole, S. (2018). OTU-003 Etrolizumab as induction therapy in moderate to severe crohn's disease: results from bergamot cohort 1. A53.1-A53. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-bsgabstracts.106>
- Shelton, E., Allegretti, J. R., Stevens, B., Lucci, M., Khalili, H., Nguyen, D. D., ... Yajnik, V. (2015). Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(12), 2879–2885. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000561>
- Singh, S., Fumery, M., Sandborn, W. J., & Murad, M. H. (2018). Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 48(4), 394–409. <https://doi.org/10.1111/apt.14852>
- Singh, Siddharth, Murad, M. H., Fumery, M., Sedano, R., Jairath, V., Panaccione, R., ... Ma, C. (2021). Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 6(12), 1002–1014. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00312-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00312-5)
- Soendergaard, C., Seidelin, J. B., Steenholdt, C., & Nielsen, O. H. (2018). Putative biomarkers of vedolizumab resistance and underlying inflammatory pathways involved in IBD. *BMJ Open Gastroenterology*, 5(1). <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2018-000208>
- Steinhart, A. H., Panaccione, R., Targownik, L., Bressler, B., Khanna, R., Marshall, J. K., ... Williams, C. (2018). Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *Journal of the Canadian*

- Association of Gastroenterology*, 1(4), 141–154. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy047>
- Strong, S., Steele, S. R., Boutrous, M., Bordineau, L., Chun, J., Stewart, D. B., ... Rafferty, J. F. (2015). Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, 58(11), 1021–1036. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000450>
- Sun, X. L., Chen, S. Y., Tao, S. S., Qiao, L. C., Chen, H. J., & Yang, B. L. (2020). Optimized timing of using infliximab in perianal fistulizing Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 26(14), 1546–1682. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i14.1554>
- Thia, K. T., Loftus, E. V., Sandborn, W. J., & Yang, S. K. (2008). An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *American Journal of Gastroenterology*, 103(12), 3167–3182. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x>
- Timm, S., Svanes, C., Janson, C., Sigsgaard, T., Johannessen, A., Gislason, T., ... Schlünssen, V. (2014). Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: A population-based cohort study in Northern Europe. *European Journal of Epidemiology*, 29(6), 429–437. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9922-3>
- Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., ... Fiorino, G. (2020). ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(1), 4–22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
- Traboulsi, C., Ayoub, F., Silfen, A., Rodriguez, T. G., & Rubin, D. T. (2022). Upadacitinib Is Safe and Effective for Crohn's Disease: Real-World Data from a Tertiary Center. *Digestive Diseases and Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07582-w>
- Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E. H., Salfeld, J. G., & Tak, P. P. (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology and Therapeutics*, 117(2), 244–279. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.10.001>
- Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2006). Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*, 55(3), 426–431. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.069476>
- Vermeire, Séverine, Gils, A., Accossato, P., Lula, S., & Marren, A. (2018). Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 11. <https://doi.org/10.1177/1756283X17750355>
- Vinding, K. K., Elsberg, H., Thorkilgaard, T., Belard, E., Pedersen, N., Elkjaer, M., ... Munkholm, P. (2016). Fecal Calprotectin Measured by Patients at Home Using Smartphones-A New Clinical Tool in Monitoring Patients with Inflammatory Bowel

- Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(2), 336–344.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000619>
- Wales, S., Wales, N. S., George, S., & Sciences, B. (n.d.). *P479 Biological therapies and bio-microbial dynamics in inflammatory bowel diseases*. (Iv), 468–469.
- Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E., Moreland, L. W., Weisman, M. H., Birbara, C. A., ... Chartash, E. K. (2003). Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis and Rheumatism*, 48(1), 35–45.
<https://doi.org/10.1002/art.10697>
- West, N. R., Hegazy, A. N., Owens, B. M. J., Bullers, S. J., Linggi, B., Buonocore, S., ... Uhlig, H. (2017). Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor–neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Nature Medicine*, 23, 579–589. <https://doi.org/10.1038/nm.4307>
- Yang, H., McElree, C., Roth, M. P., Shanahan, F., Targan, S. R., & Rotter, J. I. (1993). Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews. *Gut*, 34(4), 517–524. <https://doi.org/10.1136/gut.34.4.517>
- Yasir, M., & Sonthalia, S. (2019). Corticosteroid Adverse Effects. *StatPearls*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285357>