



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

ESCOLA DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TESE DE DOUTORADO

**DOSAGEM DE INFLIXIMABE SÉRICO COM DIFERENTES ÍNDICES DE MASSA
CORPORAL EM PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

GUSTAVO DE NARDI MARÇAL

CURITIBA

2023

Gustavo de Nardi Marçal

**Dosagem de infliximabe sérico com diferentes índices de massa corporal em
portadores de doença inflamatória intestinal**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como
requisito parcial para obtenção de título de
Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

CURITIBA

2023

LISTA DE QUADROS, ILUSTRAÇÕES E TABELAS

- Figura 1: Fluxograma com distribuição dos pacientes incluídos por grupo de estudo.
- Figura 2: *Boxplot* dos níveis séricos médios de infliximabe entre os pacientes com diferentes IMCs na DC e RCU.
- Figura 3: *Boxplot* dos níveis séricos de IFX entre os pacientes eutróficos e sobrepeso/obesidade com RCU e DC .
- Figura 4: *Boxplot* de pacientes eutróficos e com DC e RCU, comparando atividades da doença e níveis de IFX sérico.
- Figura 5: *Boxplot* de pacientes com sobrepeso/obesidade e com DC ou RCU, comparando atividades da doença e IFX sérico.
- Quadro 1: Classificação de Montreal da DC.
- Quadro 2: Classificação de Montreal da RCU.
- Quadro 3: Índice de Harvey-Bradshaw (HBI).
- Quadro 4: Escore de Mayo.
- Quadro 5: Subescore endoscópico de Mayo.
- Tabela 1: Características de base dos pacientes analisados.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA:	Adalimumabe
Anti-TNF	Anti-fator de necrose tumoral
DC:	Doença de Crohn
DII:	Doença inflamatória intestinal
HBI:	<i>Harvey-Bradshaw Index</i>
IFX:	Infliximabe
IMC:	Índice de massa corporal
OMS:	Organização Mundial de Saúde
RCU:	Retocolite ulcerativa
TCLE:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESUMO

Contexto: O Infiximabe (IFX) é um agente anti-TNF- α eficaz para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DII) na forma moderada a grave. É conhecido que os níveis séricos de IFX durante a terapia de manutenção podem estar associados com a atividade ou remissão da doença. Pacientes com índices de massa corporal (IMC) mais elevados podem apresentar maiores taxas de perda de resposta ao fármaco, porém, os dados a este respeito na literatura são escassos. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi comparar os níveis séricos de IFX em portadores de doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) entre pacientes eutróficos e com sobrepeso/obesidade, e verificar possíveis associações com atividade das doenças. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal com portadores de DII em tratamento de manutenção com IFX, atendidos em dois centros de referência do sul do Brasil. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos de idade portadores de DC ou RCU em tratamento de manutenção com IFX, que tiveram níveis séricos comparados em grupos de IMC diferentes. Os níveis de IFX foram coletados até 24 horas antes da próxima dose de cada paciente (*trough levels*), e quantificados pelo teste de ensaio imunoenzimático. A hipótese do estudo foi de que haveria diferenças nos níveis séricos de IFX nas diferentes faixas de IMC. **Resultados:** Foram analisados dados de 102 pacientes, sendo 80 portadores de doença de Crohn (DC) e 22 portadores de retocolite ulcerativa (RCU), classificados em dois grupos: eutróficos (IMC menor ou igual 25 kg/m²; n=56 – 54,9%) e sobrepeso/obesidade (IMC maior que 25 kg/m²; n=46 – 45,1%). O IMC médio do grupo de eutróficos foi comparável ao do grupo de sobrepeso/obesidade (22,37 kg/m² $\pm$ 1,91 vs. 29,70 kg/m² $\pm$ 4,24, p=0.000). Não foi observada diferença no nível sérico mediano de IFX entre as duas faixas de peso definidas, a principal variável do estudo (eutróficos: 5,74 ug/mL $\pm$ 4,98; vs. sobrepeso/obesidade: 6,36 ug/mL $\pm$ 4,63, p=0,46). Houve diferença significativa entre os grupos (p=0,034), ou seja, os pacientes eutróficos com RCU apresentaram maior percentual de atividade da doença. **Conclusão:** Não houve diferença na comparação dos níveis séricos de IFX em portadores de DC e RCU em pacientes eutróficos e sobrepeso/obesidade, ou associação com atividade das doenças, não comprovando a hipótese do estudo. Mais estudos sobre o tema, porém, podem fornecer novas informações a respeito dessa possível diferença entre as faixas de peso.

Palavras-Chave: Doença Inflamatória Intestinal, Índice de Massa Corporal, Infiximabe.

ABSTRACT

Background: Infliximab (IFX) is an effective anti-TNF- α agent for the treatment of moderate to severe inflammatory bowel diseases (IBD). It is known that serum levels of IFX during maintenance therapy may be associated with disease activity or remission. Patients with higher body mass indexes (BMI) may have higher rates of loss of response to the drug, however, data in this regard in the literature are scarce. **Objective:** The aim of the present study was to compare serum levels of IFX in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) between eutrophic and overweight/obese patients, and to verify possible associations with disease activity. **Methodology:** A cross-sectional study was carried out with patients with IBD undergoing maintenance treatment with IFX, treated at two reference centers in southern Brazil. Patients over 18 years of age with CD or UC on maintenance treatment with IFX, who had serum levels collected in different BMI groups, were included. IFX levels were collected up to 24 hours before the next dose for each patient (trough levels) and quantified by immunoenzymatic assay. The hypothesis of the study was that there would be differences in serum levels of IFX in different BMI ranges. **Results:** Data from 102 patients were analyzed, 80 with Crohn's disease (CD) and 22 with ulcerative colitis (UC), classified into two groups: eutrophic (BMI less than or equal to 25 kg/m²; n=56 – 54.9%) and overweight/obesity (BMI greater than 25 kg/m²; n=46 – 45.1%). The mean BMI of the eutrophic group was comparable to that of the overweight/obese group (22.37 kg/m² $\pm$ 1.91 vs. 29.70 kg/m² $\pm$ 4.24, p=0.000). No difference was observed in the median serum level of IFX between the two defined weight ranges, the main variable of the study (eutrophic: 5.74 ug/mL $\pm$ 4.98; vs. overweight/obesity: 6.36 ug/mL $\pm$ 4.63, p=0.46). There was a significant difference only between patients with UC, with eutrophics having higher proportion of active disease. **Conclusion:** There was no difference in the comparison of serum levels of IFX in patients with CD and UC in eutrophic and overweight/obese patients, or association with disease activity, not proving the hypothesis of the study. More studies on the subject, however, may provide new information regarding this possible difference between BMI ranges.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Body mass index, Infliximab

LOCAL DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA

Pesquisa realizada nos Serviços de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora das Graças – HNSG, Curitiba-PR, e de Coloproctologia do Hospital Universitário Cajuru – HUC (PUCPR), Curitiba- PR.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	9
2 JUSTIFICATIVA	17
3. HIPÓTESE	19
4 OBJETIVO	20
4.1 OBJETIVO GERAL	20
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	20
5 MÉTODO	21
5.1 TIPO DE ESTUDO	21
5.2 PARTICIPANTES	21
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	22
5.5 DESENHO DO ESTUDO	23
5.6 ANÁLISE DOS DADOS	29
5.7 ASPECTOS ÉTICOS	30
6 RESULTADOS	31
7 DISCUSSÃO	38
8 CONCLUSÃO	44
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
11 ANEXOS	51

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são entidades crônicas que acometem pacientes jovens e provocam limitação da sua qualidade de vida e capacidade produtiva (LÖNNFORS et al., 2014). Embora os dados epidemiológicos brasileiros sejam escassos, há descrições recentes de um aumento significativo na incidência e prevalência das DII no Brasil e na América Latina (GASPARINI et al., 2018; KOTZE, 2019). Devido característica de atividade clínica recorrente e a natureza de dano estrutural progressivo, as DII podem onerar de modo significativo os serviços de saúde públicos e privados (JEAN; AUDREY; BEAUCHEMIN, 2018), bem como o sistema previdenciário (FRÓES et al., 2018).

O aumento da prevalência da obesidade em todo o mundo tem sido descrito como uma pandemia global, pois estima-se que 27,5% da população adulta esteja com sobrepeso e obesidade. A obesidade é uma questão emergente no tratamento de pacientes com DII, pois aproximadamente 15 a 40% dos pacientes com DII são obesos, e até 66% tem sobrepeso (CHUCK et al., 2022). Entre os pacientes com DII, a obesidade tem sido associada de forma variável à atividade mais grave da doença, qualidade de vida inferior e maior carga de hospitalização (SINGH et al., 2018).

Existem diferentes estratégias de tratamento das DII, nominalmente tratamentos clínicos e cirúrgicos. As diferentes formas de tratamento clínico são oferecidas com o objetivo de se reverter um processo inflamatório já estabelecido, e/ou prevenir que haja recorrência de doença. As diferentes opções cirúrgicas são oferecidas quando há dano estrutural intestinal já estabelecido, e que não pode ser revertido por medicamentos, ou para o controle de uma possível complicação das doenças. Ao se tratar clinicamente um paciente, na quase totalidade das vezes, se

utiliza um agente imunossupressor, com objetivo de minimizar o processo inflamatório intestinal associado às DII. Entre as diferentes estratégias clínicas existentes, há possibilidade de se oferecer um tratamento convencional, baseado no uso de aminossalicilatos, corticoides e imunomoduladores, como a azatioprina, mercaptopurina ou metotrexate. Pode-se ainda oferecer um tratamento com agentes imunobiológicos, como o infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA), golimumabe, certolizumabe pegol, vedolizumabe ou ustequinumabe, ou as novas moléculas, como o tofacitinibe (BEMELMAN et al., 2018; GIONCHETTI et al., 2017; GOMOLLÓN et al., 2017; HARBORD et al., 2017; MAGRO et al., 2017), drogas com diferentes mecanismos de ação e efetividade comprovada.

O ADA e o IFX são os mais utilizados na DC e bloqueiam a mesma citocina (TNF alfa), mas seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos são diferentes, existindo uma possibilidade real de que a eficácia do ADA seja menor nos pacientes com sobrepeso e obesidade (FONSECA, 2018). Nos próximos anos, haverá um número crescente de novas opções de tratamento que serão somadas às estratégias clínicas (CHUDY-ONWUGAJE et al., 2018).

A utilização dos agentes imunobiológicos para o tratamento dos pacientes com apresentação moderada a severa das DII, ou para os pacientes intolerantes aos tratamentos convencionais, trouxe grande benefício nas últimas décadas, com redução significativa das taxas de hospitalização e cirurgias (MAO et al., 2017). Contudo, o uso dos agentes imunobiológicos apresenta algumas limitações, visto que entre 10 e 40% dos pacientes expostos poderão não responder ao tratamento proposto (não-respondedores primários), e perderem resposta secundária ao tratamento (cerca de 12% ao ano, em especial com o uso do IFX) (SPENCER, 2017).

Vários mecanismos podem provocar falha no tratamento com IFX, sendo o mais amplamente investigado a imunogenicidade, que provoca anticorpos que se dirigem contra o fragmento variável da molécula. A formação de anticorpos antidrogas resulta em rápida depuração do IFX através da formação de complexos imunes que são eliminados no sistema reticuloendotelial. Outros fatores podem também influenciar a depuração do IFX, como o excesso de peso e obesidade, tendo várias hipóteses como sugestão para este fato. Primeiro, a depuração de um medicamento é influenciada pelo volume de distribuição, que depende do peso do paciente. Segundo, o excesso de tecido adiposo modifica a farmacocinética dos agentes anti-TNF e causa efeitos endócrinos e imunológicos através da liberação de adipocitocinas, que possivelmente pode contribuir para a patogênese de várias condições inflamatórias. Sendo assim, o excesso de peso corporal pode ser um dos motivos para se explicar a falha inicial da terapia com IFX (GUERBAU et al., 2017).

Acredita-se que a obesidade esteja desempenhando um papel patogênico nas DII, pois a abundância de adipócitos no tecido adiposo branco mesentérico e macrófagos aumenta a secreção de leptina e resistina, respectivamente. Isso aumenta a síntese de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina 1 β (IL-1 β) interleucina 18 (IL-18) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que têm um papel crítico no desenvolvimento de lesões intestinais, causando um estado perpétuo de inflamação crônica de baixo grau. Essa teoria é reforçada pela maior expressão do mRNA do TNF- α nas células adiposas de indivíduos obesos em comparação com pacientes de grupos controle mais magros (CHUK et al., 2022).

A monitorização da terapia com a determinação dos níveis séricos dos agentes imunobiológicos surgiu nos últimos anos como uma alternativa para melhora da performance dos tratamentos. Levando-se em consideração que parece haver uma

clara correlação entre os níveis séricos das drogas e a resposta clínica e endoscópica esperada, foram propostos intervalos terapêuticos de níveis séricos para cada um dos agentes imunobiológicos disponíveis para o tratamento das DII (DETREZ et al., 2017).

Assim, de um modo prático, a monitorização da terapia pode ser executada tanto de uma forma reativa, ou seja, após falha secundária de determinado agente imunobiológico, ou de forma proativa, em que se ajusta a terapia baseada nos níveis séricos encontrados, antes que surja a falha terapêutica (PAPAMICHAEL; CHEIFETZ, 2017). Entretanto, ainda existem controvérsias a respeito da utilização desta monitorização, especialmente de forma proativa, na prática clínica diária (FEUERSTEIN et al., 2017; PAPAMICHAEL et al., 2018). Assim, a forma reativa é a mais utilizada no mundo atualmente.

A experiência com a dosagem de níveis séricos de imunobiológicos no Brasil e demais países Latino-Americanos é escassa e limitada à dosagem dos agentes antiTNF, com a maior experiência concentrada no IFX. De modo surpreendente, os três estudos disponíveis sobre este tema demonstraram que apenas um terço dos pacientes em terapia de manutenção apresentam níveis séricos de IFX considerados como adequados (dentro da janela terapêutica) pela literatura internacional (KAMPA et al., 2017; PARRA et al., 2018; TEIXEIRA et al., 2018).

Em um estudo de coorte envolvendo 75 pacientes com DC no sul do Brasil, 56% deles eram eutróficos, 25,3% apresentavam sobrepeso e 12% eram obesos (BIN et al., 2010). Um grande estudo de coorte prospectiva Americano apresentou evidências de que a obesidade, medida pelo IMC está associada ao aumento de risco de se desenvolver DC, assim como ganhar mais peso desde os 18 anos e hábitos de vida iguais ao de pessoas com sobrepeso e obesidade (KHALILI et al., 2011). Um

outro estudo caso-controle mostrou maior associação da obesidade à DC comparado a controles comunitários (OR=3,22, IC 95% 1,59-6,52) (MENDALL et al., 2011).

Muitos autores descrevem que a relação da obesidade com complicações na DC já é estabelecida, como maior tempo de cirurgia, complicações anoperineais e fístulas (BLAIN et al., 2002; HASS et al., 2006). Este fato pode ser contestável, pois em recente estudo europeu, não se encontrou associação entre obesidade medida pelo IMC e risco de DC ou RCU (ANANTHAKRISHNAN et al., 2013).

As informações a respeito do impacto da obesidade nas DII, ainda são limitadas e pouco conclusivas (KHALILI et al., 2015). Possivelmente há uma ligação entre as duas condições no que diz respeito à industrialização e à mudança de estilo de vida, como: tabagismo, melhora da higiene, alterações no microbioma intestinal, diminuição da ingestão de fibras e aumento da ingestão de proteínas e gorduras de origem animal, que podem ser alguns dos fatores envolvidos (VERSINI et al., 2014; MORENO-NAVARRETE et al., 2012).

A obesidade, de acordo com evidências de diversas linhas, causa impacto no desenvolvimento, na progressão e no tratamento das doenças autoimunes, como a DC, devido ao excesso de adiposidade estar associado ao aumento da permeabilidade intestinal, exercendo, com isso, um importante papel nesta doença, sendo que a presença de gordura intra-abdominal (gordura visceral) é fortemente associada (OUCHI et al., 2000). A presença de gordura intra-abdominal está ligada ao aumento da inflamação, hipertrofia, fibrose e estreitamento da parede intestinal (DENSON et al., 2009; COLOMBEL, 2010).

Como descrito por Turnbaugh et al. (2009), o tecido adiposo, não obstante de ser um depósito de excesso de calorias e células de gordura, é responsável pela secreção de inúmeras citocinas que atuam nos processos inflamatórios, como:

adiponectina, leptina e resistina. Segundo os autores, a adiponectina é uma proteína que tem interações complexas em múltiplas vias inflamatórias, e que, curiosamente, ela compartilha semelhanças estruturais com o fator de necrose alfa (anti-TNF alfa), citocina envolvida na patogênese das DII, conforme previamente descrito na literatura (TURNBAUGH et al., 2009).

Os níveis séricos de adiponectina nas DII em humanos, segundo dados relacionados, são muito heterogêneos. Alguns autores encontraram concentrações inalteradas em pacientes com DC e RCU (YAMAMOTO et al., 2005; SLONIM et al., 2000). Outros, relataram níveis sistêmicos reduzidos (VALENTINI et al., 2009) ou aumentados (KARMIRIS et al., 2007) na circulação. Uma maior concentração de adiponectina foi encontrada na chamada “*creeping fat*” (gordura mesentérica que prolifera ao redor das alças de intestino delgado) nos pacientes com doença de Crohn, em comparação aos pacientes com RCU e com adenocarcinoma; embora a concentração de adiponectinas tenha sido menor na gordura mesentérica em pacientes com Crohn fistulizante (AUWERX et al., 1998).

Através de outros estudos, ficou demonstrada redução dos níveis séricos de adiponectina em indivíduos com doença inflamatória ativa e inativa – comparado a controles saudáveis (KARMIRIS et al., 2006), e inalteração dos níveis da substância pré e pós-tratamento com IFX (KARMIRIS et al., 2007).

Uma das primeiras adipocinas identificadas, e com múltiplos efeitos pró-inflamatórios é a leptina, que atua na modulação do apetite e da homeostase energética. O aumento nos seus níveis séricos está associado ao aumento de gordura corporal e ao aumento da secreção de outras citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF alfa). Sinergicamente, citocinas pró-inflamatórias também promovem expressão de leptina em tecidos inflamados (AUWERX et al., 1998). Alguns estudos

demonstraram níveis mais baixos de leptina sérica, quando ajustados para o peso corporal, em pacientes com DII, comparados a controles saudáveis (KONRAD et al., 2007). O IFX não parece modificar os níveis séricos de leptina (FONSECA, 2018).

Tanto a adiponectina quanto a leptina, são importantes mediadores locais produzidos pelos adipócitos mesentéricos, e tem grande impacto no intestino, porém, em oposição ao papel pró-inflamatório evidente da leptina, permanece uma interrogação o impacto exato da adiponectina na inflamação (pró ou anti-inflamatório) (HARPER et al., 2016).

Outra adipocina relacionada ao status inflamatório é a resistina, produzida pelos adipócitos e pelas células do sistema reticuloendotelial. Essa citocina, segundo mostram alguns estudos, também estimula a produção de outros marcadores próinflamatórios, como TNF alfa e IL12. Em sistema de feedback, as citocinas próinflamatórias induzem a expressão da resistina (SILSWAL et al., 2005). Foram encontrados, em vários estudos, níveis aumentados de resistina em pacientes com DII (KONRAD et al., 2007). Inversa à adiponectina e a leptina, os níveis de resistina na corrente sanguínea foram menores nos pacientes em uso de infliximabe (HARPER et al., 2016).

Parece que a obesidade influencia negativamente a resposta aos imunossuppressores e anti-TNFs (POON et al., 2015; HARVEY et al., 2013). Entretanto, ainda seguem divergentes os resultados de estudos que envolvem obesidade, resposta aos anti-TNFs e doenças autoimunes. A análise de três estudos randomizados e controlados de IFX na psoríase, na área da dermatologia e reumatologia, não mostrou diferenças estatisticamente significativa na taxa de resposta entre diferentes grupos de IMC (PUIG et al., 2011). Uma coorte prospectiva

em pacientes com artrite reumatoide, constatou que pacientes obesos tratados com IFX tinham menores índices de resposta clínica (KLAASEN et al., 2011).

Uma revisão sistemática com metanálise evidenciou que a obesidade foi associada a uma chance 60% maior de perda de resposta aos anti-TNF em comparação aos não obesos, para pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase e artrite reumatoide. Todavia esse achado não foi confirmado no grupo de pacientes com DII (SINGH et al., 2018).

Até agora, poucos estudos foram publicados com relação à influência da obesidade ou sobrepeso na remissão endoscópica das DII. Em coorte recente com IFX, Singh et al. (2018) não encontraram menor taxa de cicatrização de mucosa em pacientes obesos, após ajuste para covariáveis (CI, 0.12–2.35; $P = 0.31$) (SINGH et al., 2018). Em coorte avaliada por Lie et al. (2014), os autores demonstraram influência negativa do IMC nos níveis séricos de ADA na semana 28 (LIE et al., 2014).

Aprofundar o conhecimento dos níveis séricos nos pacientes durante a terapia de manutenção com IFX é uma necessidade. Em especial, identificar os níveis séricos de IFX que melhor se associam com as fases de remissão e atividade da doença em faixas de eutróficos e sobrepeso/obesidade, poderá auxiliar o médico assistente a decidir sobre continuidade do tratamento de modo inalterado, modificação da sua dose, e eventualmente a suspensão da terapia em nosso meio, de forma individualizada.

Em vista disso, este trabalho pretende demonstrar e discutir sobre a influência da obesidade/sobrepeso no curso clínico das doenças inflamatórias-intestinais em pacientes que utilizam IFX. Para isso foi realizado um estudo para comparar os níveis séricos de IFX em portadores de doenças de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) em pacientes eutróficos e com sobrepeso/obesidade.

2. JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, há aumento da prevalência da obesidade no mundo. A mesma tendência é observada em portadores de DII, seja na RCU ou na DC. Como a obesidade e sobrepeso apresentam maior carga gordurosa, possivelmente, estão associadas a maior carga inflamatória, e há importância clínica relevante em tentar se compreender o possível impacto do aumento de índice de massa corporal no tratamento com biológicos como o IFX nos portadores de DII. Especula-se que possam existir diferenças nos níveis séricos de IFX entre os portadores da doença nas fases ativa e de remissão, além de possíveis variações individuais. Pacientes mais obesos parecem ter maiores taxas de perda de resposta ao IFX em relação a eutróficos, o que poderia estar associado a menores concentrações séricas. Porém, tal fato necessita ser mais bem estudado.

Entender estas possíveis correlações pode auxiliar no monitoramento adequado da terapia com o IFX em pacientes com diferentes faixas de IMC. Ao se identificar o nível de IFX mais esperado para que um paciente esteja na fase de remissão ou de atividade da doença, a decisão da continuidade do tratamento, modificação da sua dose, e eventualmente até sua suspensão pode ser facilitada para os pacientes de nossa prática clínica diária. A influência do IMC nestas situações pode ajudar nas tomadas de decisões em determinados pacientes, e necessita ser mais bem estudada, já que pode haver variabilidade de condutas terapêuticas entre pacientes obesos e eutróficos. Há, a nível global, escassez de estudos avaliando e descrevendo concentrações séricas de IFX em faixas de IMC diferentes (eutróficos e sobrepeso/obesidade) durante a terapia de manutenção nos portadores de DII.

Desta forma, o presente estudo se justifica, para se tentar buscar uma possível

associação entre diferenças nas concentrações séricas do IFX em pacientes com diferentes IMC, que podem ter variabilidade na metabolização do medicamento, afetando possivelmente resultados terapêuticos.

3. HIPÓTESE

A hipótese do estudo é de que os pacientes com IMC mais elevado tenham o nível sérico de IFX mais baixo quando comparados aos pacientes com IMC mais baixo, independentemente do grau de atividade da doença.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL:

- Comparar os níveis séricos do IFX em portadores de DC e RCU em faixas de IMC diferentes (eutróficos vs. obesidade/sobrepeso).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Comparar possíveis diferenças entre os níveis séricos do IFX nas mesmas faixas de IMC entre as duas doenças, DC e RCU.
- Descrever possíveis diferenças entre os níveis séricos do IFX nas diferentes faixas de IMC entre pacientes em remissão ou atividade, nas duas doenças, DC e RCU.

5. MÉTODO

5.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal observacional com portadores de DII em tratamento de manutenção com IFX, atendidos em dois centros de referência no sul do Brasil, no período de agosto de 2019 a setembro de 2021.

5.2 PARTICIPANTES

Foram inicialmente selecionados de modo sequencial, através de amostra de conveniência não aleatória, todos os pacientes maiores de 18 anos de idade, portadores de DC ou RCU em tratamento de manutenção com IFX, consecutivamente atendidos nos Serviços de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora das Graças e de Coloproctologia do Hospital Cajuru, de Curitiba – PR.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Indivíduos maiores de 18 anos de idade;
2. Pacientes com diagnóstico de DC ou RCU há pelo menos 3 meses, confirmados por critérios clínicos e/ou endoscópicos, radiológicos e histológicos;
3. Pacientes em uso de IFX a partir da 14^a semana de tratamento e que tenham realizado o esquema de indução conforme padronizado em bula (5 mg/kg EV nas semanas 0, 2 e 6), independentemente da dose utilizada no

momento da coleta dos níveis (pacientes com dose otimizada puderam ser incluídos);

4. Pacientes em uso de IFX, em monoterapia ou em terapia combinada com qualquer uma das seguintes medicações no momento da seleção: aminosalicilatos, antibióticos, prednisona, azatioprina, 6-Mercaptopurina ou metotrexate;
5. Capacidade de entender os procedimentos do estudo, concordar em participar do mesmo de forma voluntária e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

1. Pacientes em uso de IFX em combinação com qualquer uma das seguintes medicações no momento da seleção: tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, micofenolato mofetil, qualquer outro agente imunobiológico ou tofacitinibe;
2. Pacientes participantes de protocolos de pesquisa em uso de drogas investigacionais no momento da seleção;
3. Pacientes em uso de Terapia Nutricional Parenteral no momento da seleção;
4. Indivíduos portadores de estomas intestinais no momento da seleção;
5. Pacientes gestantes no momento da seleção.
6. Pacientes sem dados disponíveis nos prontuários eletrônicos.

5.5 DESENHO DO ESTUDO

No momento em que os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos a exames de controle clínico, laboratoriais, endoscópicos e/ou de imagem, que fazem parte do seu monitoramento ambulatorial de rotina, a critério do seu médico assistente, foi oferecida a coleta do nível sérico do IFX e a possível entrada no estudo.

Para as definições de remissão ou atividade da doença, foram levantados os dados clínicos, laboratoriais, endoscópicos e/ou radiológicos contidos dos prontuários dos pacientes. Foram considerados válidos para esta pesquisa os dados coletados num intervalo de +/- 90 dias a partir da coleta do nível sérico do IFX.

As seguintes variáveis foram avaliadas: idade, sexo, IMC [peso (Kg)/altura (m)²], histórico de tabagismo, de cirurgias prévias relacionadas às DII, medicações de uso concomitante atuais e de uso prévio, duração da doença, classificação de Montreal das doenças e os índices de atividade clínica da DC e da RCU.

Foram registrados os seguintes exames de cada paciente, quando presentes nos prontuários eletrônicos: hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, albumina, proteína C reativa sérica e calprotectina fecal, bem como resultados de colonoscopia e/ou tomografia/ressonância nuclear magnética de abdome e pelve realizados. Vale salientar que esses exames fazem parte do seguimento rotineiro em portadores de DII.

A classificação das características da DC foi feita pela Classificação de Montreal, conforme quadro 1 (GOMOLLÓN et al., 2017):

Quadro 1: Classificação de Montreal para a doença de Crohn.

Variável	Classificação	Descrição
Idade no momento do diagnóstico	A1	≤ 16 anos
	A2	Entre 17 e 40 anos
	A3	≥ 40 anos
Localização da doença	L1	Ileal
	L2	Colônica
	L3	Ileocolônica
	L4	Trato Gastrointestinal Superior
Comportamento da doença	B1	Inflamatória
	B2	Estenosante
	B3	Penetrante
	p	Perianal

A classificação da RCU foi feita de acordo com a maior extensão de acometimento da doença identificada, pela classificação de Montreal para RCU, conforme quadro 2 (MAGRO, 2017b)

Quadro 2: Classificação de Montreal para a RCU

Variável	Classificação	Descrição
Extensão	E1	Proctite
	E2	Colite esquerda
	E3	Colite extensa, além do ângulo esplênico

A atividade clínica da DC foi avaliada através do índice de Harvey-Bradshaw (*Harvey-Bradshaw Index-HBI*), analisando-se as variáveis durante as últimas 24 horas em cada paciente no momento da consulta ambulatorial, conforme quadro 3. A remissão clínica da DC foi considerada quando $HBI \leq 4$ pontos (STURM et al., 2018).

Quadro 3: Índice de *Harvey-Bradshaw* (HBI).

Variável	Classificação	Pontuação
Sensação de bem-estar descrita pelo paciente	Boa	0 ponto
	Ligeiramente abaixo do normal	1 ponto
	Ruim	2 pontos
	Muito ruim	3 pontos
	Péssimo	4 pontos
Dor abdominal	Ausente	0 ponto
	Leve	1 ponto
	Moderada	2 pontos
	Acentuada	3 pontos
Número de evacuações líquidas ou pastosas nas últimas 24 horas	Número exato (até no máximo 25)	Pontuar conforme o número
Massa abdominal descrita pelo exame físico	Ausente	0 ponto
	Duvidosa	1 ponto
	Presente	2 pontos
	Presente e dolorosa	3 pontos
Complicações extraintestinais	Artralgia	1 ponto, se presente
	Uveíte	1 ponto, se presente
	Eritema nodoso	1 ponto, se presente
	Úlcera aftóide oral	1 ponto, se presente
	Pioderma gangrenoso	1 ponto, se presente
	Fissural anal	1 ponto, se presente
	Fístula nova	1 ponto, se presente
	Abscesso	1 ponto, se presente

A atividade clínica da RCU foi avaliada através do Escore de Mayo parcial, conforme o quadro 4. A remissão clínica foi considerada se o Escore de Mayo parcial fosse ≤ 2 pontos (STURM et al, 2018)

Quadro 4: Escore de Mayo parcial

Variável	Classificação	Pontuação
Frequência de evacuações por dia	Número normal de evacuações	0 ponto
	1 a 2 evacuações a mais que o normal	1 ponto
	3 a 4 evacuações a mais que o normal	2 pontos
	≥ 5 evacuações a mais que o normal	3 pontos
Sangramento retal, o mais grave do dia	Nenhum	0 ponto
	Vestígios de sangue nas fezes em menos da metade das vezes	1 ponto
	Sangue inequívoco na maioria das evacuações	2 pontos
	Apenas sangue sem fezes	3 pontos
Avaliação global do médico	Normal	0 ponto
	Doença leve	1 ponto
	Doença moderada	2 pontos
	Doença acentuada	3 pontos

A atividade laboratorial das doenças foi avaliada através dos níveis de proteína C-reativa e calprotectina fecal. A remissão laboratorial foi considerada se a proteína C-reativa estivesse abaixo do nível superior de normalidade do ensaio e/ou se a calprotectina fecal estivesse $\leq 250 \mu\text{g/g}$. A Atividade laboratorial foi considerada se a proteína C-reativa estivesse acima do nível superior de normalidade do ensaio e/ou se a calprotectina fecal estivesse $\geq 250 \mu\text{g/g}$ (MAASER et al., 2019).

A atividade endoscópica da DC foi baseada na descrição da colonoscopia realizada, e a remissão endoscópica foi definida como ausência completa de úlceras (aftoides ou grandes) e ausência de estreitamentos inflamatórios, em todos os segmentos de cólon e íleo terminal examinados (STURM et al., 2018).

Caso algum segmento intestinal não pudesse ser avaliado por colonoscopia, a atividade de DC foi avaliada por exames radiológicos (enterografia por tomografia ou por ressonância magnética de abdome).

Foi definida como remissão radiológica a ausência de captação anômala pelo meio de contraste paramagnético. Os exames laboratoriais, endoscópicos e de imagem fazem parte da monitorização realizada rotineiramente em portadores de DII, e não foram solicitados além dos protocolos já utilizados de seguimento.

A atividade endoscópica da RCU foi avaliada através do subescore endoscópico de Mayo, conforme o quadro 5. A remissão endoscópica foi considerada se o subescore de Mayo fosse igual a 0 ou 1 (STURM et al., 2018).

Quadro 5: Subescore endoscópico de Mayo

Variável	Classificação	Pontuação
Atividade endoscópica de doença	Mucosa normal ou doença inativa	0 ponto
	Atividade leve (enanema, redução do quadro vascular, leve friabilidade ao contato do aparelho)	1 ponto
	Atividade moderada (enanema, perda do padrão vascular, friabilidade importante ao contato do aparelho, erosão)	2 pontos
	Atividade acentuada (sangramento espontâneo, ulcerações grandes)	3 pontos

O nível sérico de IFX foi coletado num período de até 24 horas antes da próxima dose de cada paciente (*trough level*), e constituiu a principal variável do estudo.

A dosagem das concentrações séricas do IFX foi realizada pelo teste de ensaio imunoenzimático Promonitor® ELISA kit (Proteomika, Progenika Biopharma, Bizkaia, Spain), realizado centralmente no Laboratório de Análises Clínica do Hospital Nossa Senhora das Graças, de acordo com as instruções do fabricante. Neste teste, o revestimento do poço é um reagente (anticorpo ou fragmento de anticorpo) capaz de se ligar especificamente ao IFX, que é adicionado ao poço de microtitulação na amostra do paciente. Após lavagem, um segundo reagente é um anticorpo marcado com peroxidase, capaz de se ligar à região de cristalização do fragmento Fc do IFX, interromper a reação, para que em seguida seja medida o desenvolvimento da cor. Os limites de detecção do IFX são de 0,035 a 14,4 µg/mL (FREEMAN et al., 2016), utilizado o valor absoluto da dosagem para a correlação com os desfechos (remissão e atividade da doença).

Os pacientes foram alocados em dois grupos de acordo com os respectivos IMCs: eutróficos (IMC menor que 25) e sobrepeso/obesidade (IMC maior ou igual a 25). O IMC foi calculado de acordo com a classificação da Organização Mundial da saúde: IMC: 18,5kg/m² como baixo-peso; eutrofia, IMC entre 18,5kg/m² e 24,9 kg/m²; sobrepeso, IMC entre 25kg/m² e 29,9kg/m²; obesidade grau I, IMC entre 30kg/m² e 34,9 kg/m²; obesidade grau II, IMC entre 35kg/m² e 39,9kg/m²; e obesidade grau III, IMC > 40kg/m² (SOUZA et al., 2013).

Posteriormente, os pacientes tiveram os níveis séricos medianos de IFX analisados e comparados entre si. Na sequência, as demais comparações nas divisões de subgrupos (DC vs. RCUI; remissão vs. Atividade) foram realizadas.

5.6 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis quantitativas foram analisadas quanto à sua média e quanto ao seu padrão de distribuição. As possíveis diferenças entre os dois grupos foram estudadas por teste paramétrico (teste t de *Student*) para as variáveis de distribuição normal, e não paramétrico (teste de *Mann-Whitney*) para as variáveis sem distribuição normal.

As variáveis qualitativas foram apresentadas em percentagem. O teste Qui-quadrado foi utilizado para a comparação de duas proporções (de amostras independentes), e o teste exato de Fisher foi usado para um pequeno número de frequências esperadas (quando o número total de casos foi menor que 20), para as quais o teste Qui-quadrado não é apropriado.

Os gráficos de *Boxplot* foram utilizados para descrever a variabilidade dos níveis séricos de infliximabe, atividade e remissão da doença de Crohn e da Colite Ulcerativa e avaliados em 2 níveis de IMC (eutróficos – menor que 25 Kg/m² e sobrepeso/obesidade – maior ou igual a 25 Kg/m²). Eles mostram os valores da mediana, e dos quartis superior e inferior, valores de mínimo, máximo e possíveis *outliers*.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram coletados e armazenados em uma planilha do Microsoft Excel. O programa IBM SPSS versão 21 foi utilizado para elaboração da análise estatística e edição de gráficos.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa, identificado pelo CAAE 12450919.8.1001.0020, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), conforme parecer número 3.499.556, de 11 de agosto de 2019. Todos os pacientes convidados a participar deste estudo foram informados da importância, dos objetivos, dos resultados esperados e dos potenciais riscos esperados durante a sua execução. A participação do paciente foi autorizada após todas as dúvidas terem sido esclarecidas e ele concordar em participar voluntariamente do estudo.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado em duas vias, uma ficou com o paciente e a outra foi arquivada pelo pesquisador. Nenhum procedimento do protocolo de pesquisa foi executado antes da assinatura do TCLE pelo paciente.

6. RESULTADOS

Do total de 112 pacientes consecutivamente atendidos, inicialmente, 5 não aceitaram realizar os exames de controle após assinatura do TCLE, e 107 tiveram níveis séricos coletados e 5 foram excluídos (1 por ser menor que 18 anos e 4 por falta de dados disponíveis nos prontuários). Assim, 102 pacientes foram finalmente incluídos na análise, 56 (54,9%) com IMC menor que 25 Kg/m² (eutróficos) e 46 (45,1%) com IMC maior ou igual 25 Kg/m² (sobrepeso/obesidade), compondo os grupos de estudo. Do total da amostra populacional, 80 pacientes eram portadores de DC e 22 eram portadores de RCU. O fluxograma com a distribuição dos pacientes, com os respectivos motivos de exclusão do estudo, está ilustrado na figura 1.

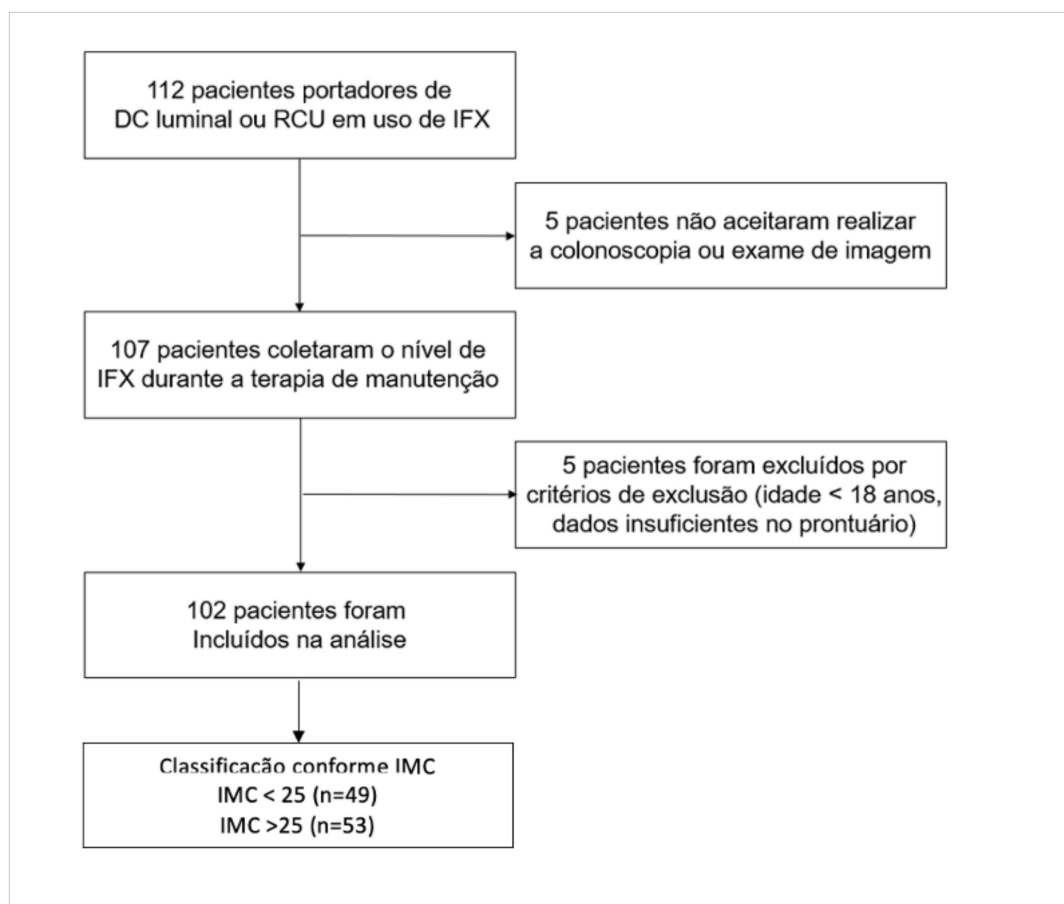


Figura 1: fluxograma com distribuição dos pacientes incluídos por grupo de estudo.

A tabela 1 demonstra as características dos pacientes estudados. Na comparação entre os 2 grupos, não houve diferença significativa na maior parte das avaliações entre elas: distribuição entre os sexos, média de idade, nível sérico de IFX, duração em meses da doença, classificação de Montreal, tabagismo, cirurgia prévia, terapia combinada, dose de IFX otimizada, realização de colonoscopia, atividade endoscópica, atividade radiológica, atividade clínica, atividade laboratorial, níveis de calprotectina fecal e PCR. Os grupos foram considerados homogêneos na quase totalidade das variáveis. As únicas variáveis com diferença significativa entre os grupos foi a presença de atividade da geral doença, que foi observada em 59% nos pacientes eutróficos comparados a 40% nos com sobrepeso ou obesidade ($p=0,04$) e o IMC entre os eutróficos em comparação aos pacientes com sobrepeso/obesidade ($22,37 \text{ kg/m}^2 \pm 1,91$ vs. $29,70 \text{ kg/m}^2 \pm 4,24$, $p<0,001$). Na análise com todos os portadores de DII, não se observou diferença no nível sérico de IFX entre as duas faixas de peso definidas, a principal variável do estudo. O nível sérico médio de IFX em $\mu\text{g/mL}$ do grupo de eutróficos foi numericamente menor que do grupo de sobrepeso/obesidade ($5,74 \text{ ug/mL} \pm 4,98$ vs. $6,36 \text{ ug/mL} \pm 4,63$, $p=0,46$), porém sem diferença estatística.

Tabela 1: características de base dos pacientes

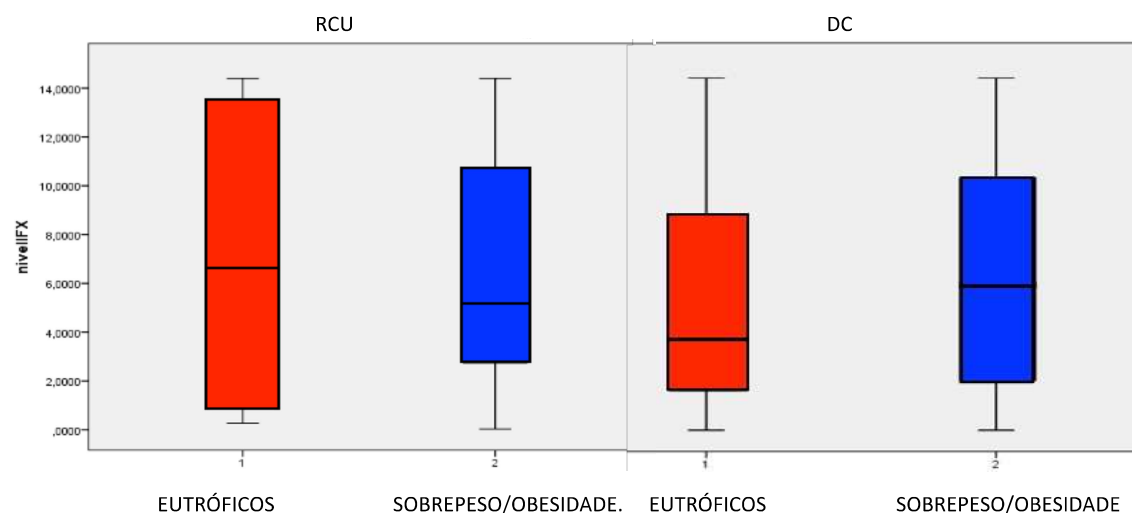
	IMC ≤ 25 (n=56) Eutróficos	IMC > 25 (n=46) sobrepeso/obesidade	Valor de P
Sexo			
Masculino	27 (55%)	25 (47%)	0,42
feminino	22 (45%)	28 (53%)	
Média de Idade (anos)	$38,3 \pm 13,5$	$42,2 \pm 13,3$	0,93
IMC (Kg/m^2 ; média $\pm$ DP)	$22,37 \pm 1,91$	$29,70 \pm 4,24$	$<0,001$
Nível sérico de IFX em $\mu\text{g/mL}$ (média $\pm$ DP)	$5,74 \pm 4,98$	$6,36 \pm 4,63$	0,46
Duração em meses da doença (média $\pm$ DP)	$137,8 \pm 126,5$	$130,9 \pm 91,7$	0,21

Montreal Crohn A			0,28
A1 (<17anos), n (%)	3 (7%)	3 (7%)	
A2 (17-40anos), n (%)	37 (88%)	29 (76%)	
A3 (>40anos), n (%)	2 (5%)	6 (16%)	
Montreal Crohn L			0,24
L1 (ileal), n (%)	6 (12%)	8 (19%)	
L2 (colon), n (%)	8 (17%)	12 (29%)	
L3 (ileocolônica), n (%)	28 (60%)	18 (43%)	
L4 (TGI superior), n (%)	5 (11%)	3 (9%)	
Montreal Crohn B			0,55
B1 (inflamatório), n (%)	23 (55%)	18 (47%)	
B2 (estenossante), n (%)	15 (35%)	13 (34%)	
B3 (penetrante), n (%)	4 (10%)	7 (19%)	
Montreal RCU (E)			1,00
E1 (proctite) n (%)	0 (0%)	1 (6%)	
E2 (colite esquerda), n (%)	1 (14%)	3 (20%)	
E3 (colite extensa), n (%)	6 (86%)	11 (74%)	
Tabagismo (n)	4	7	0,41
Cirurgia prévia (n)	27	26	0,55
Terapia Combinada			0,67
Nenhuma terapia, n (%)	9 (18%)	10 (19%)	
Azatioprina, n (%)	34 (69%)	33 (62%)	
Metotrexate, n (%)	6 (13%)	10 (19%)	
Dose IFX otimizada n (%)	18 (38%)	21 (40%)	0,84
Atividade de doença n (%)	29 (59%)	21 (40%)	0,04
Fez colonoscopia n (%)	45 (92%)	51 (96%)	0,42
Atividade endoscópica n (%)	18 (40%)	15 (30%)	0,29
Atividade radiológica n (%)	7 (37%)	4 (27%)	0,71
Atividade clínica n (%)	11 (23%)	6 (12%)	0,18
Atividade laboratorial n (%)	11 (27%)	7 (15%)	0,19
Calprotectina fecal n (%)	15 (31%)	19 (36%)	0,67
Atividade por calprotectina n (%)	8 (50%)	3 (16%)	0,06
PCR elevado n (%)	8 (23%)	6 (14%)	0,37

Do total de 80 pacientes com DC, 48 (60,0%) eram eutróficos e 32 (40,0%) apresentavam sobrepeso/obesidade. A figura 2 demonstra os resultados referentes aos níveis séricos medianos de IFX na DC entre os pacientes eutróficos (3,65 ug/mL

[1,69 – 8,70]) e os pacientes com sobrepeso/obesidade (6,00 ug/mL [1,87 – 10,36]). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p=0,305$). Dos 22 pacientes com RCU, 8 (36,4%) eram eutróficos e 14 (63,6%) eram portadores de sobrepeso/obesidade. A figura 3 demonstra os resultados referentes aos níveis séricos medianos de IFX na RCU entre os pacientes eutróficos (6,57 ug/mL [0,860 – 13,90]) e os pacientes sobrepeso/obesidade (5,10 ug/mL [2,44 – 12,90]). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,944$). Esses resultados estão ilustrados na figura 2.

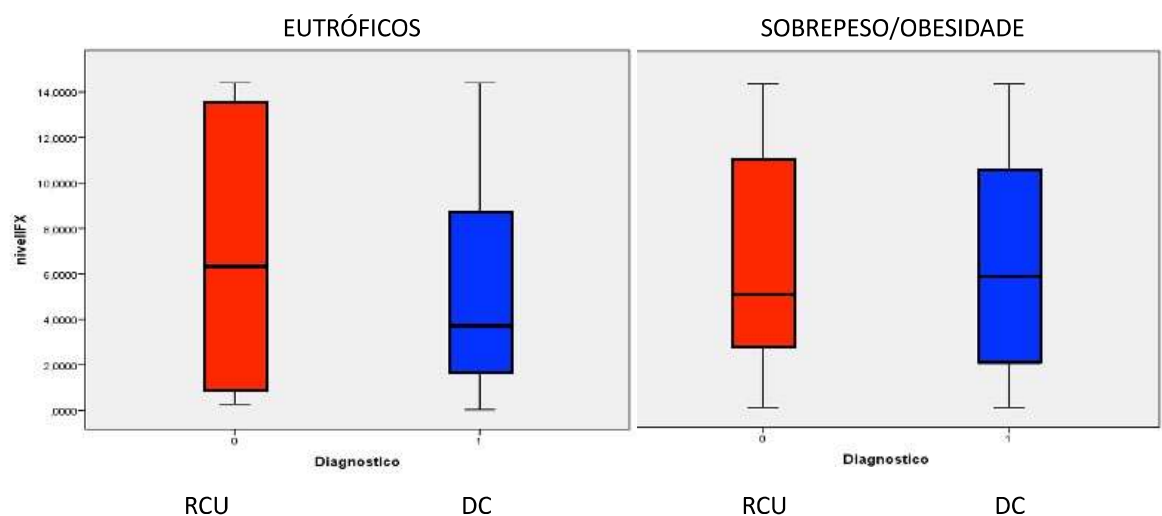
Figura 2: Diagrama de caixa (*boxplot*) descrevendo a relação dos níveis séricos medianos de Infliximabe na RCU e DC, classificados em diferentes faixas de IMC. Grupo 1: eutrófico. Grupo 2: sobrepeso/obesidade. Unidades em ug/mL.



Dos 46 pacientes com sobrepeso/obesidade, 14 (30,4%) eram portadores de RCU e 32 (69,6%) apresentavam DC. A figura 3 demonstra os níveis séricos medianos de IFX dos pacientes com RCU (5,10 ug/mL [2,44 – 12,90]) e com DC (6,00 ug/mL

[1,87 – 10,36]). Não houve diferença significativa entre estes subgrupos ($p=0,967$). Dos 56 pacientes eutróficos, 8 (14,3%) eram portadores de RCU e 48 (85,7%) tinham diagnóstico de DC. A figura 3 igualmente demonstra a comparação dos níveis médios de IFX sérico, com o resultado dos pacientes com RCU (5,10 ug/mL [0,035 – 14,40]) e com DC (3,65 ug/mL [1,69 – 8,70]). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,869$).

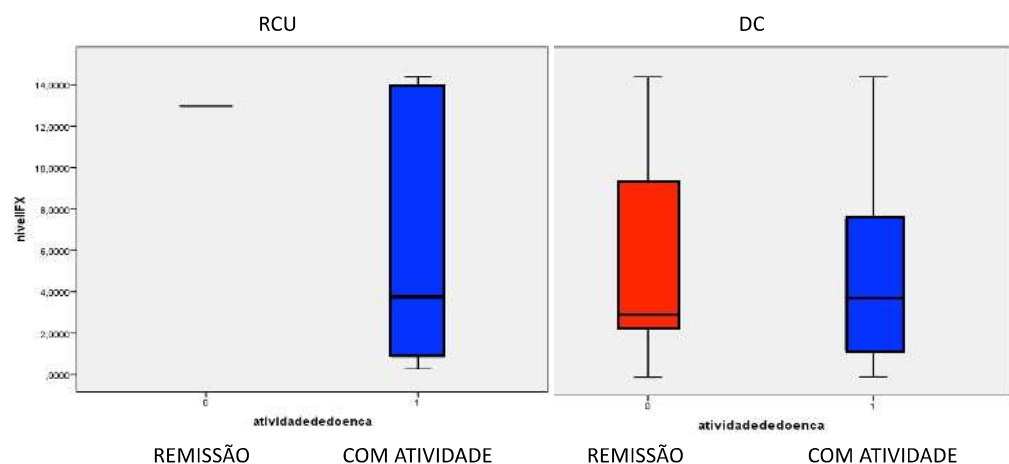
Figura 3: Diagrama de caixa (*boxplot*) descrevendo a relação dos níveis séricos medianos de Infliximabe observados por meio de quartis dos pacientes com RCU e DC, eutróficos e sobrepeso/obesidade. Grupo 0: RCU. Grupo 1: DC. Unidades em ug/mL.



Dos 48 pacientes com DC e eutróficos, foram avaliados a atividade da doença e comparado ao nível de IFX sérico, sendo que 21 (43,8%) não apresentavam atividade da doença (2,98 ug/mL [2,34 – 9,97]) e 27 (56,8%) apresentavam atividade da doença (3,84 ug/mL [1,30 – 7,98]). Não houve diferença significativa entre os grupos. ($p=0,386$). Dos 8 pacientes com RCU eutróficos foram avaliados a atividade da doença comparando o nível de IFX, sendo que 1 (12,5%) não apresentava atividade da doença (12,97 ug/mL) e 7 (87,5%) apresentavam atividade da doença (3,72 ug/mL

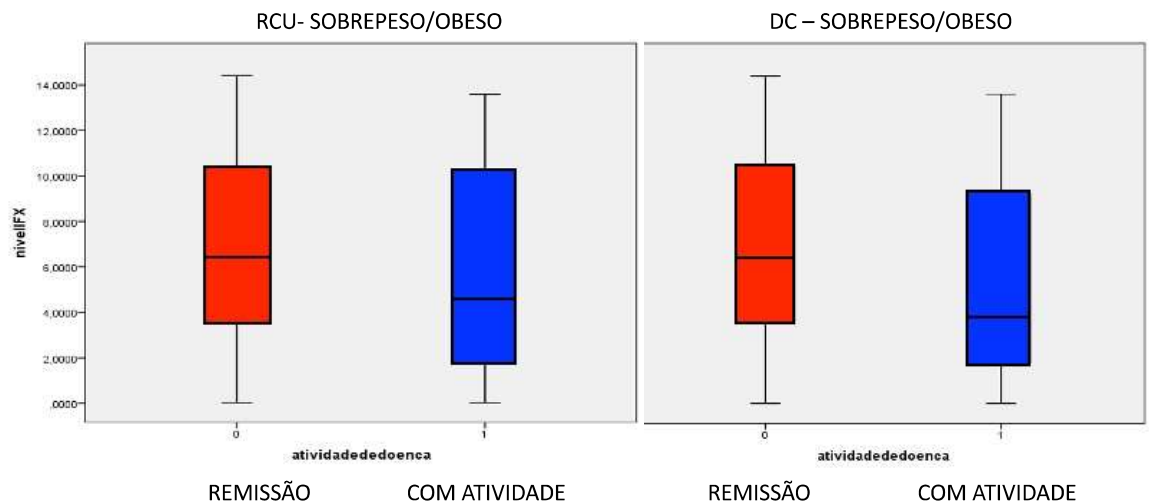
[,712 – 14,02]). Houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,034$). Estes achados estão ilustrados na figura 4.

Figura 4: Diagrama de caixa (*boxplot*) descrevendo a relação dos níveis séricos medianos de Infiximabe observados por meio de quartis dos pacientes eutróficos, com RCU e DC, com atividade ou remissão de doença. Grupo 1: sem atividade. Grupo 2: com doença ativa. Unidades em ug/mL.



Dos 32 pacientes com DC e sobrepeso/obesidade, foram avaliados atividade da doença e comparados com seus níveis séricos de IFX. Sendo que 20 (62,5%) pacientes não apresentavam atividade da doença (6,35 ug/mL [3,20 – 10,55]) e 12 (37,5%) apresentavam atividade da doença (4,44 ug/mL [1,70 – 10,52]). Não houve diferença estatística entre os subgrupos ($p=0,157$). Dos 14 pacientes sobrepeso/obesidade com RCU, foram avaliados seus níveis de IFX e comparado a atividade da doença. Sendo que 10 (71,4%) pacientes não apresentavam atividade da doença (3,20 ug/mL [2,28 – 8,79]) e 4 (28,6%) apresentavam atividade da doença (8,52 ug/mL [4,00 – 14,11]). Não houve diferença estatística na mensuração dos níveis séricos entre os subgrupos ($p= 0,109$). Estes achados estão ilustrados na figura 5.

Figura 5: Diagrama de caixas (*boxplot*) descrevendo a variação dos níveis séricos de IFX observados por meio de quartis dos pacientes com DC e RCU, com sobrepeso/obesidade, com atividade de doença ou não. Grupo 1: sem atividade. Grupo 2: com doença ativa. Unidades em ug/mL.



7. DISCUSSÃO

Diversos estudos têm apresentado um número significativo de pacientes com sobrepeso/obesidade entre os pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII), e a incidência e a prevalência dessas doenças têm aumentado ao redor do mundo (BAUMGART, 2007).

O papel do IFX nas DII tem sido muito estudado nas últimas décadas, mostrando ser uma droga com boa segurança e tolerabilidade (PINHEIRO et al., 2020). Os inibidores de TNF- α têm sido a base do tratamento de pacientes com DII, alterando o curso das doenças e a sua resposta ao tratamento. A obesidade/sobrepeso tem destaque nesse tratamento, por ser reconhecida como uma comorbidade emergente na maioria das condições crônicas (SIDDHART et al., 2016). A presença de maior quantidade de tecido adiposo pode influenciar na resposta ao tratamento com medicações anti-TNF (FONSECA, 2018). Estudos recentes mostraram que o tecido adiposo produz citocinas inflamatórias e é, em essência, um órgão imunologicamente ativo.

A hipótese do estudo foi de que haveria variação nos níveis séricos de IFX entre as duas diferentes faixas de IMC. Entretanto, observou-se que não houve diferença entre as duas faixas de IMC estudadas quando se avaliou todos os pacientes incluídos (DII), além de portadores de DC e RCU separadamente. A hipótese do estudo, assim, não foi comprovada. Alguns fatores podem justificar este achado. Primeiramente, o número de pacientes incluídos pode ter sido limitado para identificação de possível diferença dos níveis do IFX. Além disso, o IMC médio do grupo de sobrepeso/obesidade foi de $29,07 \pm 4,24 \text{ kg/m}^2$, um índice não tão elevado quanto se esperava. Na classificação da OMS, esse valor médio se enquadraria como

sobrepeso, e não obesidade. A maior parte dos pacientes deste grupo apresentava sobrepeso, o que pode ter limitado de certa forma a diferença esperada.

A dosagem dos níveis séricos de IFX imediatamente antes da infusão seguinte (conhecidos como níveis mínimos) e anticorpos para IFX têm sido usados na prática clínica, recentemente, a fim de se monitorar a resposta e orientar o tratamento e otimização em casos de perda secundária de resposta à droga, uma estratégia denominada monitoramento terapêutico medicamentoso (TEIXEIRA et al., 2018). Na terapia de manutenção, os níveis séricos de IFX podem se correlacionar com a atividade ou remissão da doença. Pacientes com IMC mais elevado podem ter maiores taxas de perda de resposta ao fármaco, possivelmente associadas a menores concentrações séricas do medicamento, mas há escassez de dados a respeito dessa diferença na literatura.

Comparando-se os dois grupos de estudo, observou-se que não houve diferença na maior parte das avaliações realizadas. Na análise das características de base entre os grupos, além do IMC, a única variável que apresentou diferença significativa foi a presença da atividade geral da doença, que estava presente em 59% dos pacientes eutróficos, comparados a 40% nos pacientes com sobrepeso ou obesidade ($p=0,04$). Há especulação e controvérsia na literatura que maior atividade da doença poderia estar ligada a menores níveis séricos de IFX. Bremer et al., em tese de doutoramento recentemente apresentada nesta universidade, realizada com os mesmos pacientes do presente estudo, demonstraram que não houve diferença entre os pacientes com ou sem atividade geral da doença, somente na atividade clínica. Na análise da atividade geral da DC, os níveis séricos médios de IFX (em ug/ml) na amostra em remissão e em atividade foram 6,41 +/- 4,75 vs. 5,35 +/- 4,53,

respectivamente ($p=0,691$). Não houve diferença nos níveis quando analisadas as atividades endoscópica, radiológica e laboratorial. Apenas na análise da atividade clínica houve diferença entre os níveis em remissão e atividade, que foram $6,32 \pm 4,70$ vs. $3,21 \pm 3,33$ ($P=0,042$) (BREMER et al., 2023).

Nossos resultados demonstraram que os pacientes com menor IMC (eutróficos) apresentavam maior proporção de atividade da doença, o que colocaria a teoria de menores níveis, maior atividade e maior IMC em cheque, por ser contrária ao especulado pela literatura. O presente estudo demonstrou que não houve diferenças nos níveis séricos de IFX em pacientes com e sem atividade da doença, independentemente da faixa de IMC na DC. No presente estudo, a única diferença encontrada foi nos pacientes com RCU eutróficos, com atividade de doença, porém, pelo baixo número de pacientes ($n=22$), este achado pode ter sido apenas ocasional. É importante salientar que na análise por faixas de IMC, os números de cada subgrupo analisado (atividade de doença ou remissão) foram limitados, principalmente na RCU. A ausência de diferença estatística pode estar relacionada a essa limitação na amostra de pacientes.

A necessidade da monitorização do tratamento com IFX, empregando e identificando quantitativamente sua concentração sérica, pode ser útil no manejo terapêutico para o ajuste da dose terapêutica empregada e para entender a perda ou não da resposta ao agente biológico. Conforme previamente citado, não houve correlação entre a atividade das doenças em eutróficos e obesidade/sobrepeso, e os níveis de IFX nesse estudo. As duas associações: negativa e positiva, são encontradas na literatura, e esses resultados contrastantes dependem também do agente anti-TNF α avaliado (RICCI et al., 2019).

Resultados de alguns estudos sugerem que pacientes com sobrepeso e obesos com DC, podem ter um curso inflamatório mais grave de sua doença, precisando de uma estratégia terapêutica mais agressiva para evitar uma não resposta primária ou uma perda secundária de resposta. A importância desses resultados deve-se ao aumento da prevalência da obesidade no mundo todo, especialmente nos países ocidentais (ROWAN et al., 2021).

Com relação ao tecido adiposo visceral e a doença inflamatória intestinal, há escassez de dados na literatura, principalmente sobre resultados clinicamente relevantes, como a resposta à terapia. Ressalta-se que a maioria dos estudos encontrados se concentrou na DC, talvez, por ser decorrente da associação entre a gordura visceral e a atividade da doença. Quanto ao impacto do tecido adiposo em pacientes com RCU, os estudos são ainda mais escassos (ROWAN et al., 2021).

A amostra do presente estudo vai de encontro a esses achados da literatura, visto que a maioria dos pacientes incluídos apresentava DC (n=80), com menor número de portadores de RCU (n=22).

O aumento do risco de se desenvolver DII, devido à obesidade, também pode estar associado com idade e sexo. Somando-se a possibilidade biológica de uma ligação etiológica entre adiposidade e DII, outros estudos demonstraram a obesidade associada a um risco maior de desenvolver outras condições autoimunes, como artrite reumatoide e psoríase, que compartilham mecanismos genéticos e imunológicos com IMC (HARPER et al., 2016).

Um estudo norte-americano sobre IFX incluindo 124 pacientes com DC e RCU, demonstrou que um IMC mais elevado estava associado a um risco aumentado de crise de agudização de DC definido como escalonamento da dose de IFX,

necessidade de uso de tomografias, descontinuação de IFX e/ou hospitalização ou cirurgia. Esse estudo foi limitado pela população heterogênea (incluindo pacientes com DC e RCU) e a longa duração do acompanhamento (3 anos), levando a um risco de alteração no IMC flutuante durante o tratamento, pois o manejo com IFX pode causar ganho de peso e aumentar a deposição de gordura visceral, alterando esta possível relação (GUERBAU et al., 2017). Este estudo a respeito de obesidade/sobrepeso na DC, apresenta como um dos pontos fortes o acompanhamento de 12 meses após o início do IFX, por reduzir o risco potencial de perspectiva de mudanças no status do IMC ao longo do tempo. Apenas pacientes com DC foram incluídos por um período limitado de 4 anos (2010-2014). Este foi o primeiro estudo a relatar que o IMC maior ou igual a 25 Kg/m² foi um fator preditivo de otimização do IFX dentro de 12 meses após o início do tratamento em pacientes com DC na análise multivariada (GUERBAU et al., 2017). A presente análise desta tese teve um desenho observacional transversal, não permitindo possíveis variações de achados de forma longitudinal, por questões metodológicas e pela dificuldade de realização das dosagens de níveis séricos do IFX repetidamente (atribuídas ao seu custo e às dificuldades intrínsecas da pandemia por COVID-19, período quando o estudo foi realizado).

No supracitado estudo de Guerbau et al., a otimização do IFX em pacientes com DC dentro do primeiro ano após o início do tratamento foi um preditor independente de sobrevida livre de falhas de resposta ao IFX ao longo do tempo, sugerindo que pacientes com sobrepeso/obesidade com DC podem exigir monitoramento rigoroso da resposta e remissão após o início do IFX. O ganho de peso é frequente com o uso do IFX em pacientes com psoríase, mesmo em pacientes com IMC maior ou igual a 25 kg/m². Não há dados disponíveis na literatura com portadores

de DC, mas, é necessária atenção ao ganho de peso em pacientes com DC tratados com IFX, pois a dose precisa ser adaptada em muitos casos (GUERBAU et al., 2017).

Há ainda, necessidade de mais estudos longitudinais para se explicar a possível influência negativa de um IMC mais elevado nas taxas de perda de resposta ao IFX. Além disso, se os níveis séricos podem ser a ferramenta utilizada para essa mensuração, isso ainda precisa ser pesquisado de forma mais detalhada.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na análise final dos resultados. O número de pacientes incluídos foi limitado, principalmente na RCU. Isso se deu pela dificuldade de pacientes realizarem exames de seguimento durante o período da pandemia. A análise das informações dos pacientes foi realizada de forma retrospectiva e observacional, o que pode ter trazido limitações na coleta dos dados. Incluiu-se poucos pacientes com obesidade, a maioria dos pacientes com IMC maior ou igual a 25 Kg/m² apresentava sobrepeso, o que pode, da mesma forma, estar associado a viés de seleção e ter influenciado os resultados. Apesar dessas limitações, o ponto forte do estudo está associado ao seu ineditismo, sendo o primeiro estudo em nosso conhecimento, que procurou associações de possíveis diferenças nos níveis séricos em diferentes faixas de peso em portadores de DII.

8. CONCLUSÃO

Não houve diferença entre os níveis séricos de IFX entre pacientes eutróficos e com sobrepeso/obesidade portadores de DII. Igualmente, não houve diferença entre as duas faixas de IMC estudadas separadamente em DC e RCU.

Na análise de mesma faixa de IMC (tanto em eutróficos quanto em sobrepeso/obesidade), não houve diferença nos níveis séricos entre os portadores de DC e RCU. Na DC, nas diferentes faixas de IMC, não houve diferença entre os níveis séricos entre os pacientes com atividade da doença ou em remissão. Na RCU, pacientes eutróficos tinham mais atividade da doença.

As possíveis relações entre sobrepeso/obesidade e níveis séricos do IFX em portadores de DII, assim como a presença de atividade da doença ou não, necessitam ser mais aprofundadas. Estudos longitudinais prospectivos, com maior número de pacientes principalmente com obesidade, podem elucidar alguns questionamentos acerca do tema.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre sobrepeso e obesidade e metabolização de medicamentos como o IFX, em portadores de DII, permanece incerta. Se pacientes com maior IMC apresentam menores níveis séricos do medicamento, isso ainda precisa ser elucidado, pois no momento, há somente especulação sobre essa relação causa-efeito, com falta de evidências sólidas na literatura.

Com o aumento dos índices de sobrepeso e obesidade nos tempos atuais, cada vez mais estudos nessas faixas de peso a respeito de estratégias terapêuticas em portadores de DII serão necessários.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANANTHAKRISHNAN, A.N. et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Gastroenterology** 2013; 145:970-7.

AUWERX, J.; STAELS, B. Leptin. **Review > Lancet**. 1998; Published: March 07, 1998. Volume 351, ISSUE 9104, P737-742, DOI: [https://doi.org/10.1016/S01406736\(97\)06348-4](https://doi.org/10.1016/S01406736(97)06348-4).

BEMELMAN, W. A. et al. ECCO Guideline / Consensus Paper ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn ' s Disease. **Journal of Crohn's & Colitis**, v. 12, n. 1, p. 1–16, 2018.

BHALME, M. et al. Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**. 2013;25(5):543-9.

BLAIN, A. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. February 2002. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)** 21(1):51-7.

BULTMAN, E. et al. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, 2012;35(3):335-41.

CHUCK, W. BMI is important in predicting the loss of response in inflammatory bowel disease patients on tumor necrosis factor- α inhibitors. 2022 - **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, 34: 622–629.

CHUDY-ONWUGAJE, K. O. et al. A State-of-the-Art Review of New and Emerging Therapies for the Treatment of IBD. **Inflammatory Bowel Diseases**, 2018.

COLOMBEL, J.F. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. **The New England Journal of Medicine**, 2010;362(15):1383-95.

DENSON, L. A. et al. A randomized controlled trial of growth hormone in active pediatric Crohn disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2010; 51:130-9. 91. *In*: Turnbaugh P.J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. **Nature** 2009; 457:480-4.

DETREZ, I. et al. Current practice for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory bowel disease. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 39, n. 4, p. 344–349, 2017.

FEUERSTEIN, J. D. et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**. Sep; v. 153, n. 3, p. 827–834, 2017.

FONSECA, C.B. A resposta terapêutica aos anti-TNFS nos pacientes com doença de Crohn é afetada pelo índice de massa corporal? 2018. **URI**. <http://hdl.handle.net/10183/194386>.

FREEMAN, K. et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors [LISA-TRACKER® enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF- α -Blocker ELISA kits and Promonitor® ELISA kits] versus st. **Health Technology Assessment**, v. 20, n. 83, 2016.

FRÓES, R. D. S. B. et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. **The European Journal Health Economics**, v. 19, n. 3, p. 463–470, 2018.

GASPARINI, R.G., SASSAKI, L.Y., S.H. R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo state, Brazil. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 30, n. 11, p. 423–429, 2018.

GASPARINI, R.G., SASSAKI, L.Y., SAAD-HOSSNE R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo state, Brazil. **Clinical Experimental Gastroenterology**, 2018; 11:423-9.

GIONCHETTI, P. et al. ECCO Guideline / Consensus Paper 3rd European Evidencebased Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn ' s Disease 2016 : Part 2 : Surgical Management and Special Situations. **Journal of crohn**, v. 11, n. 2, p. 135–149, 2017.

GOMOLLÓN, F. et al. 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 & colitis**, v. 11, n. 1, p. 3–25, 2017.

GUERBAU, L. Patients with Crohn's Disease with High Body Mass Index Present More Frequent and Rapid Loss of Response to Infliximab. **Inflammatory Bowel Diseases**. Volume 23, Number 10, October 2017. www.ibdjournal.org.

HAAS, W. et al. Optimization and use of peptide mass measurement accuracy in shotgun proteomics. **Mol Cell Proteomics**, 5(7):1326-37, 2006. **Journal Article | Research Support, N.I.H., Extramural | Validation Study**.

HARBORD, M. et al. ECCO Guideline / Consensus Paper Third European Evidencebased Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis . Part 2 : Current Management. **Journal of Crohn's & colitis**, v. 11, n. 7, p. 769–784, 2017.

HARPER, J.W.; Sinanan M.N.; Zisman T.L. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, 2013; 19:2118-24.

JEAN, L.; AUDREY, M.; BEAUCHEMIN, C. Economic Evaluations of Treatments for Inflammatory Bowel Diseases: A Literature Review. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, 2018.

KAMPA, K. C. et al. Importance of Measuring Levels of Infliximab in Patients Treating Inflammatory Bowel Disease in a Brazilian Cohort. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 54, n. 4, p. 333–337, 2017.

KARMIRIS, K. et al. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, 2007; 19:789-94.

KARMIRIS, K. et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, 2006; 12:100-5.

KHALILI, H. et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**. 2015;21(2):361-8.

KLAASEN, R. et al. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 2011; 63:359-64.

KONRAD, A. et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology** 2007; 19:1070-4.

KOTZE, P. et al. The progression of Inflammatory Bowel Disease throughout Latin América: a systematic review. **Inflammatory Bowel Diseases**, v.25, n. Supplement_1, p. S51, 2019.

LIE, M.R. Adalimumab in Crohn's disease patients: pharmacokinetics in the first 6 months of treatment. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, 2014;40(10):1202-8.

LÖNNFORS, S. et al. IBD and health-related quality of life - Discovering the true impact. **Journal of Crohn's & colitis** , v. 8, n. 10, p. 1281–1286, 2014.

MAASER, C. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detections of complications. **Journal of Crohn's & colitis**, v. 13, n. 2, p. 144–164, 2019.

MAGRO, F. et al. 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 & colitis**, v. 11, n. 6, p. 649–670, **2017a**.

MAGRO, F. et al. 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**, v. 11, n. 6, p. 649–670, **2017b**.

MAO, E. J. et al. A. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 45, n. 1, p. 3–13, 2017.

MENDALL, M.A. et al. Is obesity a risk factor for Crohn's disease? **Dig Dis Sci**, 2011; 56:837-44.

MORENO-NAVARRETE, J.M. et al. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. **PLoS One** 2012;7: e37160.

NG, S.C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, 2018; 390:2769-2778.

OUCHI, N. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. **Circulation**, 2000; 102:1296-301.

PAPAMICHAEL, K. et al. Using Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: From an Old Concept to a Future Standard of Care? **Gastroenterology**, v. 154, n. 4, p. 1201–1202, 2018.

PAPAMICHAEL, K.; CHEIFETZ, A. S. Therapeutic Drug Monitoring in IBD: The New Standard-of-Care for Anti-TNF Therapy. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 112, n. 5, p. 673–676, 2017.

PARRA, R. S. et al. Infliximab Trough Levels and Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Maintenance Therapy. **Gastroenterol Res Pract**, v. May 8, n. 1952086, 2018.

POON, S.S. et al. Body Mass Index and Smoking Affect Thioguanine Nucleotide Levels in Inflammatory Bowel Disease. **J Crohns Colitis** 2015; 9:640-6.

PUIG L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2011;25:1007-11.

RICCI, R. L. et al. Avaliação dos níveis plasmáticos de Infliximabe por imunoensaio de fluxo lateral em pacientes com doença de Crohn. **Revista dos Trabalhos de Iniciação Científica da UNICAMP**, Campinas, SP, n.27, out. 2019 <https://www.prp.unicamp.br/inscricao-congresso/resumos/2019P15180A32592O2780.pdf>. Acesso em: 08/03/2023.

ROWAN, C.R., MACMANUS, J., BOLAND, K., et al. Adiposidade visceral e doença inflamatória intestinal. **Int. J. Colorrectal Dis** 36, 2305-2319 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03968-w>.

SILSWAL, N. al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF α and IL-12 in macrophages by NF-kappaBdependent pathway. **Biochem Biophys Res Commun**. 2005;334(4):1092-101.

SINGH, S. et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One** 2018;13: e 0195123.

SINGH, S. et al. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology Advance Online Publication** | 1 Reviews © 2016 Macmillan Publishers.

SOUZA, R. et al. Avaliação antropométrica em idosos: estimativas de peso e altura e concordância entre classificações de IMC. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro, 2013; 16(1):81-90.

SPENCER, E. A. Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease History and Future Directions. **Pediatric Clinics of NA**, v. 64, n. 6, p. 1309–1326, 2017.

STEINWURZ, F. Experiência clínica com o uso de infliximab em 44 portadores de Doença de Crohn. **Arquivo de Gastroenterologia** v. 40 – no. 3 – Jul./set. 2003 v. 40 – no. 3 – Jul./set. 2003.

STURM, A. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. **Journal of Crohn's and Colitis**, p. 1–18, 2018.

TEIXEIRA, F. V. et al. Serum infliximab measurement in inflammatory bowel disease patients in remission: a comparative analysis of two different methods in a multicentric Brazilian cohort. **Arquivo de Gastroenterologia**, v. 55, n. 2, p. 192–197, 2018. [dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-35](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-35).

TURNBAUGH, P.J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. **Nature** 2009; 457:480-4.

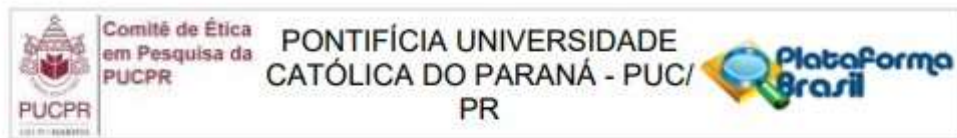
VALENTINI, L. et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. **Nutrition** 2009; 25:172-81.

VERSINI, M. et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. 2014 Sep;13(9):981-1000. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.001. **Epub** 2014 Aug 2. PMID: 25092612.

YAMAMOTO, K. et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. **Gut**. 2005;54(6):789-96.

11. ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DOSAGEM DO NÍVEL SÉRICO DE INFLIXIMABE DURANTE A TERAPIA DE MANUTENÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN LUMINAL E RETOCOLITE ULCERATIVA E SUA CORRELAÇÃO COM ATIVIDADE DAS DOENÇAS: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO TRANSVERSAL

Pesquisador: RODRIGO BREMER NONES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12450919.8.1001.0020

Instituição Proponente: PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATOLICA DO PARANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.499.556

Apresentação do Projeto:

Projeto em segunda versão.

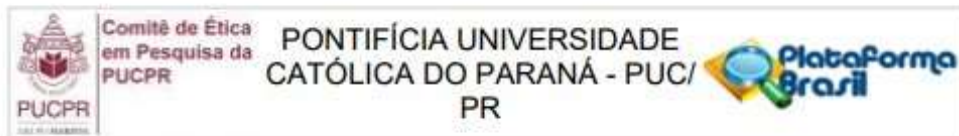
Segundo os pesquisadores:

O Infiximabe (IFX) é um agente anti-TNF- eficaz para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DII) na forma moderada a grave. Os níveis séricos de IFX durante a terapia de manutenção podem se correlacionar com a atividade ou remissão da doença. Porém, dados a este respeito na literatura Latinoamericana são escassos.

Será desenvolvido um estudo transversal prospectivo, com portadores de DII em tratamento de manutenção com IFX, atendidos nos Serviços de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora das Graças e de Coloproctologia do Hospital Cajuru, de Curitiba – PR.

Serão selecionados de modo sequencial, através de amostra de conveniência não aleatória, todos os pacientes maiores de 18 anos de idade portadores do diagnóstico de DC luminal ou RCU em tratamento de manutenção com IFX, que preenchem os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. No momento em que estes pacientes forem submetidos a exames de controle clínico,

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 3.499.556

laboratoriais, endoscópicos e/ou de imagem, que fazem parte do seu atendimento ambulatorial de rotina, a critério do seu médico assistente, será oferecida a coleta do nível sérico do IFX.

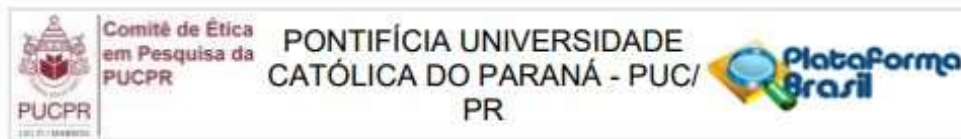
Para as definições de remissão ou atividade da doença, serão levantados os dados clínicos, laboratoriais, endoscópicos e/ou radiológicos contidos dos prontuários dos pacientes. Serão considerados válidos para esta pesquisa os dados coletados num intervalo de +/- 30 dias a partir da coleta do nível sérico do IFX. Serão avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, Índice de massa corporal [peso(kg)/altura(m)²], histórico de tabagismo, de cirurgias prévias relacionadas às DII, as medicações de uso concomitante atuais e de uso prévio, a duração da doença, a classificação e o Índice de Atividade Clínica da DC e da RCU. Serão registrados os seguintes exames de cada paciente: hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, albumina, proteína C reativa, sérica e calprotectina fecal, bem como resultados de colonoscopia e/ou ressonância nuclear magnética de abdome e pelve realizados. Vale salientar que esses exames fazem parte do seguimento rotineiro em portadores de DII.

Será mensurado o nível sérico de IFX num período de até 24 horas antes da próxima dose de cada paciente (Trough level). O tipo do IFX utilizado (referência ou biossimilar), a dose utilizada (definida em mg/kg do IFX), o intervalo das doses e o tempo em semanas entre o início do tratamento com IFX e a sua dosagem serão registrados.

Critério de Inclusão:

1. Indivíduos maiores de 18 anos de idade;
2. Pacientes com diagnóstico de DC luminal ou RCU há pelo menos 3 meses, confirmados por critérios clínicos e/ou endoscópicos, radiológicos e histológicos;
3. Pacientes em uso de IFX a partir da 14ª. semana de tratamento e que tenham realizado o esquema de indução conforme padronizado em bula (5 mg/kg EV nas semanas 0, 2 e 6), independentemente da dose utilizada no momento da coleta dos níveis (pacientes com dose otimizada podem ser incluídos).
4. Pacientes em uso de IFX, em monoterapia ou em terapia combinada com qualquer uma das seguintes medicações no momento da seleção: Aminosalicilatos, antibióticos, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina ou Metotrexate.

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 3.499.556

5. Capacidade de entender os procedimentos do estudo, concordar em participar do mesmo de forma voluntária e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Critério de Exclusão:

1. Indivíduos menores de 18 anos de idade;
2. Pacientes portadores de DC perianal fistulizante, definida por critérios clínicos, endoscópicos ou radiológicos;
3. Pacientes portadores de DII não classificada ou indeterminada;
4. Pacientes em uso IFX em combinação com qualquer uma das seguintes medicações no momento da seleção: Tacrolimus, Ciclosporina, Sirolimus, Micofenolato Mofetil, qualquer outro agente imunobiológicos ou Tofacitinibe;
5. Pacientes participantes de protocolos de pesquisa em uso de drogas investigacionais no momento da seleção;
6. Pacientes em uso de Terapia Nutricional Parenteral no momento da seleção;
7. Indivíduos portadores de estomas no momento da seleção;
8. Mulheres gestantes no momento da seleção.

A hipótese do estudo é de que os pacientes em remissão tenham níveis séricos mais altos que os com atividade

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores

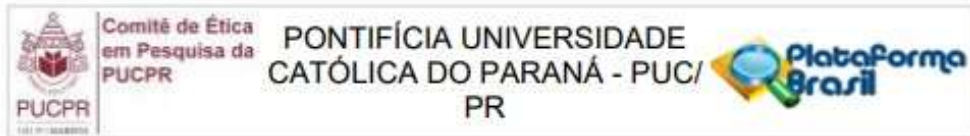
Objetivo Primário:

Comparar os níveis séricos do IFX em portadores de DC luminal e RCU durante as fases de remissão e de atividade de doença, através de escores e marcadores de atividade de doença clínicos, laboratoriais e/ou endoscópicos e/ou de imagem.

Objetivo Secundário:

Comparar os níveis séricos do IFX em portadores de DC luminal e RCU entre as fases de remissão e

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 3.499.556

de

atividade de doença nas suas diferentes topografias e formas de extensão; nos pacientes tratados em monoterapia ou em terapia combinada com imunossuppressores; e entre os que utilizam a dose padrão ou doses otimizadas do fármaco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como a pesquisa é de caráter observacional, a única intervenção que será proposta aos participantes será a coleta de uma amostra de sangue, em que ele poderá sentir dor ou desconforto na hora da punção, além da possibilidade de ficar com um hematoma no seu braço.

Benefícios:

Os participantes não terão nenhum benefício direto com a pesquisa, mas as informações obtidas poderão auxiliar no monitoramento da terapia com IFX, facilitando a decisão da sua continuidade e/ou otimização de doses, analisadas de forma individualizada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, com método adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados e cumprem com as determinações

Recomendações:

Recomendamos mudar o termo "sujeito" para "participante de pesquisa" no espaço para rubrica.

Os campos de assinaturas e rubricas devem ser identificados de acordo com a terminologia prevista na Resolução CNS N° 466 de 2012, ou seja, empregando-se os termos "pesquisador" e "participante de pesquisa/responsável legal".

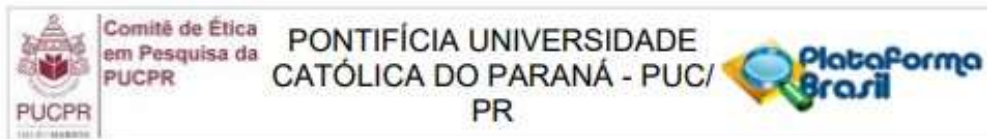
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está em acordo com a resolução 466/12 em suas questões éticas. Atentar para as recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 466/12, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
 Bairro: Prado Velho CEP: 80.215-901
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3271-2103 Fax: (41)3271-2103 E-mail: nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 3.499.556

a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê.

Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1321751.pdf	03/07/2019 17:24:50		Aceito
Outros	Parecer_Comite_Cientifico_Cajuru.pdf	03/07/2019 17:24:13	RODRIGO BREMER NONES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_Cajuru.pdf	03/07/2019 17:23:46	RODRIGO BREMER NONES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_HNSG.pdf	03/07/2019 17:22:34	RODRIGO BREMER NONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Dosagem_Infliximabe.pdf	03/07/2019 17:20:15	RODRIGO BREMER NONES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	18/04/2019 16:42:04	RODRIGO BREMER NONES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rostoassinada.pdf	18/04/2019 16:36:15	RODRIGO BREMER NONES	Aceito

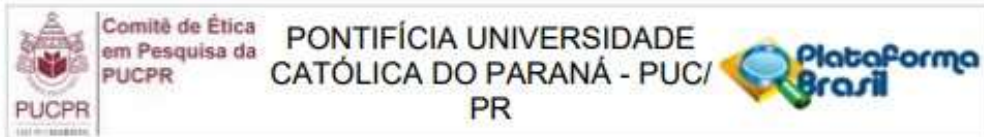
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
 Bairro: Prado Velho CEP: 80.215-901
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3271-2103 Fax: (41)3271-2103 E-mail: nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 3.499.556

CURITIBA, 11 de Agosto de 2019

Assinado por:
Ana Carla Efig
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br

ANEXO 2– TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pág. 1/3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do estudo **"DOSAGEM DO NÍVEL SÉRICO DE INFliximabe DURANTE A TERAPIA DE MANUTENÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN LUMINAL E RETOCOLITE ULCERATIVA E SUA CORRELAÇÃO COM ATIVIDADE DAS DOENÇAS: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO TRANSVERSAL"**, que tem como objetivo comparar o nível sérico de infliximabe em portadores de doença de Crohn luminal e Retocolite Ulcerativa durante a fase de remissão e de atividade de doença, através de escores e marcadores de atividade de doença clínicos, laboratoriais e/ou endoscópicos e/ou de imagem. Acreditamos que esta pesquisa seja importante porque entender estas informações poderá auxiliar no monitoramento adequado da terapia com infliximabe. Ao se identificar o nível de Infliximabe mais esperado para que um paciente esteja na fase de remissão ou de atividade da doença, a decisão da continuidade do tratamento, modificação da sua dose, e eventualmente até da sua suspensão será facilitada para os pacientes de nossa prática do dia a dia.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

A sua participação no referido estudo será basicamente de coleta de uma amostra de sangue para a dosagem do nível sérico do Infliximabe.

Alguns de seus dados clínicos, como: idade, peso, altura, sintomas abdominais (dor, diarreia, sangramento), medicamentos em uso, dose e tipo de Infliximabe do seu tratamento, achados de exame físico, bem como exames de sangue, de colonoscopia e/ou de tomografia/ressonância nuclear magnética do abdome, que foram realizados a pedido do seu médico assistente e que constam no seu prontuário, poderão ser revisados para que se possa definir se a sua doença está na fase de remissão ou de atividade no mesmo momento da coleta do nível sérico de Infliximabe.

A coleta de sangue precisa ser realizada no máximo 24 horas antes da sua próxima aplicação do Infliximabe, tem uma duração estimada de 10 minutos e será realizada no laboratório de análises clínicas do Hospital Nossa Senhora das Graças de Curitiba – PR (Rua Alcides Munhoz, 433).

RISCOS E BENEFÍCIOS

Através deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está sendo alertado de que, da pesquisa a se realizar, pode esperar alguns benefícios, tais como: as informações obtidas poderão auxiliar na melhoria do tratamento com Infliximabe, ajudando o médico assistente a decidir se ele deve ser continuado com a mesma dose, se a dose deve ser modificada, ou eventualmente, se o tratamento deve ser substituído.

HABRICA DO SUJEITO DE PESQUISA

HABRICA DO PESQUISADOR

Bem como, também que é possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos em sua participação, tais como: a coleta da amostra de sangue poderá gerar um pouco de dor ou desconforto na hora da punção, além da possibilidade de formar um hematoma no braço.

Para minimizar tais riscos, nós pesquisadores tomaremos as seguintes medidas: a coleta da amostra de sangue será realizada num laboratório com experiência no procedimento, logo após a coleta será orientada a compressão do local da punção por 2 minutos, será recomendado que não seja feita força com aquele braço durante 1 hora e eventualmente poderá ser aplicado gelo localmente para diminuir o hematoma.

SIGILO E PRIVACIDADE

Nós pesquisadores garantiremos a você que sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, lhe identificar, será mantido em sigilo. Nós pesquisadores nos responsabilizaremos pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição dos dados de pesquisa.

AUTONOMIA

Nós lhe asseguramos assistência durante toda pesquisa, bem como garantiremos seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois de sua participação. Também informamos que você pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo.

RESSARCIMENTO

Você não será pago por sua participação neste estudo; no entanto, você não terá nenhum custo relacionado à sua participação neste estudo.

Você será ressarcido por despesas que você e seu(s) acompanhante(s) (caso seja necessário) tiverem com transporte e alimentação para comparecer às coletas de sangue devido à sua participação neste estudo.

CONTATO

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são o Dr. Rodrigo Bremer Nones – Hospital Nossa Senhora das Graças, e Dr. Paulo Gustavo Kotze – Hospital Cajuru e com eles você poderá manter contato pelos telefones: Dr. Rodrigo 41-99967-1464 e Dr. Paulo 41-99664-8989.

RUBRICA DO SUJEITO DE PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR (CEP) pelo telefone (41) 3271-2103 entre segunda e sexta-feira das 08h00 às 17h30 ou pelo e-mail nep@pucpr.br.

DECLARAÇÃO

Declaro que li e entendi todas as informações presentes neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de discutir as informações deste termo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e eu estou satisfeito com as respostas. Entendo que receberei uma via assinada e datada deste documento e que outra via assinada e datada será arquivada nos pelo pesquisador responsável do estudo.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Dados do participante da pesquisa	
Nome:	
Telefone:	
e-mail:	

Local, ____ de ____ de ____.

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do Pesquisador

RUBRICA DO SUJEITO DE PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR