



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE INFLIXIMABE E
RECORRÊNCIA ENDOSCÓPICA PÓS-OPERATÓRIA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE CROHN SUBMETIDOS A RESSECÇÕES ILEOCÓLICAS**

MESTRANDA: FERNANDA DA SILVA BARBOSA BARAÚNA
ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO GUSTAVO KOTZE

Curitiba, fevereiro/2022



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE INFLIXIMABE E
RECORRÊNCIA ENDOSCÓPICA PÓS-OPERATÓRIA EM PACIENTES COM
DOENÇA DE CROHN SUBMETIDOS A RESSECÇÕES ILEOCÓLICAS**

Dissertação de mestrado acadêmico apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

Curitiba, fevereiro/2022



Pontifícia Universidade Católica do Paraná




Escola de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL
DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.**

Aos **14 dias do mês de fevereiro de 2022 às 13:30**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação “**CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE INFLIXIMABE E RECORRÊNCIA ENDOSCÓPICA PÓS-OPERATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN SUBMETIDOS A RESSECÇÕES ILEOCÓLICAS**” apresentado por **Fernanda da Silva Barbosa Baraúna** para obtenção do título de mestre; Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze - Presidente	
Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes (PUCPR)	
Prof. Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião (FMUSP)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

Conceito: Aprovada

Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

Conceito: Aprovada

Prof. Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião

Conceito: Aprovada

Parecer Final: Aprovada

Observações da Banca Examinadora:



Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze
Presidente da Banca Examinadora



Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo a normatização estabelecida pela ABNT. A coleta de dados para este trabalho foi realizada nos ambulatórios de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário Cajuru e do Hospital Nossa Senhora das Graças. Declaramos que não há conflito de interesse na realização da presente dissertação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, pelo discernimento concedido ao longo da minha jornada e pelas conquistas de cada dia.

Aos meus pais Lourdes e Miguel, com quem aprendi que honestidade e caráter são valores essenciais para o ser humano. Absolutamente tudo que sou hoje, devo a vocês.

Ao meu amor Thiago, que vem sendo o melhor companheiro que eu poderia ter. Nos momentos difíceis você esteve ao meu lado mostrando que podemos tudo com amor e dedicação.

Ao meu querido irmão Angelo, a melhor pessoa que conheci nesta vida e que me ensinou que com trabalho árduo e bom humor alcançamos todos os nossos objetivos.

A minha melhor amiga Samantha, parceira para todos os momentos e grande apoiadora na minha pós-graduação. Cumplicidade define a nossa longa amizade.

A todos os colegas da pós-graduação da PUCPR, em especial aos queridos Eron Miranda, Rodrigo Bremer Nones, e Gustavo Marçal que permitiram a realização deste trabalho.

A todos os professores do programa de pós-graduação da PUCPR que não mediram esforços em nossa formação, e à Paula, sempre disponível e solícita em todas as necessidades dos alunos.

Aos preceptores do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário Cajuru, a quem devo minha formação e a quem dedico este trabalho pela importância que tiveram em minha vida como médica e como ser humano. Levo comigo os ensinamentos e um laço de amizade que cultivarei até o fim da vida.

Aos pacientes, motivo maior da minha jornada. Obrigada pela oportunidade de evoluir junto de vocês e por me ensinarem que ser médico vai muito além do que estudar a arte da Medicina.

Agradeço, de forma especial, àquele que tornou este trabalho possível, meu querido orientador e maior exemplo da Coloproctologia: Paulo Gustavo Kotze. Inicialmente agradeço por ter me acolhido de braços abertos e me conduzido com paciência e maestria pelos caminhos da pesquisa e da produção científica. Seu trabalho renomado na área das Doenças Inflamatórias Intestinais me deixa lisonjeada em tê-lo ao meu lado nesta empreitada. Gostaria de agradecer também por ter tido oportunidade de trabalhar com você enquanto médico. Sua relação médico-paciente, conhecimento técnico, discernimento, didática e empatia são os atributos que todo e qualquer Médico deveria ter. Com você aprendi a enxergar com outros olhos as Doenças Inflamatórias Intestinais e entendi o quão importante é, para o paciente e sua família, a dedicação e amor pela profissão. Obrigada pelos conselhos, pelas orientações, pelo carinho e por dividir comigo seu conhecimento.

RESUMO

Introdução: Estima-se que até 80% dos pacientes com doença de Crohn (DC) necessitarão de cirurgia em algum momento de suas vidas. Apesar de fornecer um período prolongado de controle da doença, a cirurgia não é curativa e a taxa de recorrência é alta. A terapia anti-TNF é cada vez mais usada no cenário pós-operatório na prevenção da recorrência endoscópica, e entre elas destaca-se o uso do Infliximabe (IFX). Embora haja vasta evidência da eficácia dos anti-TNFs na prevenção de recidiva endoscópica, o impacto dos níveis séricos de drogas na recorrência pós-operatória tem sido pouco explorado. Por não haver estudos referentes ao tema em pacientes no Brasil e na América Latina, optou-se por estudar tal assunto em nosso meio, avaliando níveis séricos de IFX e correlacionando com a presença ou não de recorrência endoscópica da doença. **Métodos:** Um estudo observacional e transversal foi realizado em pacientes provenientes de 2 centros de tratamento em Curitiba-PR, portadores de DC, que foram submetidos a ilecolectomia e usaram IFX após a cirurgia. Foi realizada dosagem do nível sérico da droga e uma colonoscopia 30 dias antes ou após a coleta. Os pacientes foram então alocados em dois grupos: com ou sem recorrência endoscópica (definida como um escore de Rutgeerts maior ou igual a 2), e os níveis séricos médios do IFX foram identificados e comparados. O objetivo primário do estudo foi a correlação entre recorrência e a mediana dos níveis séricos IFX, realizada comparativamente entre os grupos. **Resultados:** Dos 21 pacientes incluídos no estudo, 14 não apresentavam recorrência endoscópica e 7 a apresentavam. Não houve diferença entre os grupos em relação às características de base dos pacientes, tratamento em mono ou comboterapia, albumina sérica e o tempo decorrido entre a coleta dos níveis séricos e o diagnóstico, a cirurgia e o início da terapia. Os pacientes com recorrência endoscópica fizeram mais uso de biológicos prévios ($p=0,027$). Não houve diferença entre os valores de mediana dos níveis séricos de IFX entre os grupos: (4,71 [0,03 – 14,4]) nos pacientes sem recorrência versus 2,18 [0,88 – 14]) nos com recorrência ($p=0,601$). **Conclusão:** baixos níveis séricos de IFX não foram correlacionados à recorrência endoscópica pós-operatória. Estudos com um número maior de pacientes são necessários para melhor se testar a hipótese proposta.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Recorrência; Infliximab; Monitoramento de Medicamentos.

ABSTRACT

Background: It is estimated that up to 80% of patients with Crohn's disease (CD) will need surgery at some point in their lives. Despite providing a prolonged period of disease control, surgery is not curative, and the recurrence rate is high. Anti-TNF therapy is increasingly used in the postoperative setting to prevent endoscopic recurrence, and among them the use of Infliximab (IFX) stands out. Although there is vast evidence of the effectiveness of anti-TNFs in preventing endoscopic relapse, the impact of serum drug levels on postoperative recurrence has been poorly explored. As there are no studies on the subject in patients in Brazil and Latin America, we chose to study this subject in our country, evaluating serum levels of IFX and correlating it with the presence or absence of endoscopic recurrence.

Methods: An observational and cross-sectional study was carried out in patients from 2 treatment centers in Curitiba-PR, with CD, who underwent ileocaecal resection and used IFX after surgery. Drug serum levels were measured, and colonoscopy performed 30 days before or after collection. Patients were then divided into two groups: with or without endoscopic recurrence (defined as a Rutgeerts score greater than or equal to 2), and mean serum IFX levels were identified and compared. The primary objective of the study was the correlation between recurrence and the median of serum levels of IFX, performed comparatively between groups.

Results: Of the 21 patients included in the study, 14 had no endoscopic recurrence and 7 had it. There was no difference between groups in terms of baseline patient characteristics, mono or combo therapy treatment, serum albumin, and the time elapsed between collection of serum levels and diagnosis, surgery, and beginning of therapy. Patients with endoscopic recurrence used more biologics previously ($p=0.027$). There was no difference between the median values of serum IFX levels between the groups: (4.71 [0.03 – 14.4]) in patients without recurrence versus 2.18 [0.88 – 14]) in those with recurrence ($p=0.601$).

Conclusion: low serum IFX levels were not correlated with postoperative endoscopic recurrence. Studies with a larger number of patients are needed to better test the proposed hypothesis.

Keywords: Crohn disease; Recurrence; Infliximab; Therapeutic drug monitoring.

RESUMO POPULAR

A doença de Crohn é um processo inflamatório crônico, que pode acometer todo o trato digestivo, desde a boca até o ânus. Estima-se que até 80% dos pacientes com doença de Crohn necessitarão de cirurgia em algum momento de suas vidas. A cirurgia não cura a doença, mas pode fornecer um controle da atividade inflamatória por tempo limitado. No entanto, é comum que, mesmo após a cirurgia, observe-se o retorno da inflamação no local que foi operado. Na tentativa de se evitar a recidiva da doença, vários medicamentos vêm sendo utilizados, e entre eles o infliximabe (um imunobiológico utilizado no tratamento da doença de Crohn) parece estar associado a bons resultados. Atualmente a dosagem dos níveis de Infliximabe no sangue tem sido utilizada no acompanhamento dos pacientes que usam a medicação, mas ainda não há muitos estudos que avaliam a utilidade dessa dosagem nos pacientes submetidos à cirurgia. Nesse estudo buscou-se considerar a hipótese de que, medindo os níveis do medicamento no sangue, e identificando valores baixos, os pacientes poderiam apresentar maiores taxas de retorno da doença após a cirurgia. Os resultados não comprovaram tal hipótese, mas novos estudos sobre o assunto, incluindo um número maior de pacientes, podem ser realizados para tentar avaliar novamente tal hipótese.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de dispersão dos níveis de albumina versus níveis séricos de IFX.....	40
Figura 2. Gráfico de dispersão do tempo em anos desde o diagnóstico da doença até a coleta versus níveis séricos de IFX	41
Figura 3. Gráfico de dispersão do tempo em anos desde a cirurgia até a coleta versus níveis séricos de IFX.....	41
Figura 4. Gráfico de dispersão do tempo em anos desde o início da terapia com IFX até a coleta versus níveis séricos de IFX.....	42
Figura 5. <i>Boxplot</i> com níveis séricos de IFX em $\mu\text{g/ml}$ por grupo (grupo 1 = sem recorrência / grupo 2 = com recorrência endoscópica).....	43
Figura 6. <i>Boxplot</i> com níveis séricos de IFX por escore de Rutgeerts.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escore de Rutgeerts	35
Tabela 2. Classificação de Montreal para Doença de Crohn.....	36
Tabela 3. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo.....	39
Tabela 4. Comparação dos dados dos grupos sem recorrência e com recorrência endoscópica de Fay <i>et al.</i> com o estudo atual.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Adalimumabe
ANCA	Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo
Anti-TNF	Inibidores do fator de necrose tumoral alfa
ASCA	Anticorpo anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AZA	Azatioprina
CZB	Certolizumabe Pegol
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
g/dL	Gramas por decilitro
IFX	Infliximabe
IgG1	Imunoglobulina G subclasse 1
MEI	Manifestações extra-intestinais
MP	Mercaptopurina
MTX	Metotrexato
PCR	Proteína C-Reativa
PUC-PR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
RCU	Retocolite Ulcerativa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDM	<i>Therapeutic drug monitoring</i>
TGI	Trato gastrointestinal
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
UST	Ustequinumabe
VDZ	Vedolizumabe
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

FOLHA INFORMATIVA.....	4
AGRADECIMENTOS	5
RESUMO.....	7
ABSTRACT	8
RESUMO POPULAR	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
2.1. DOENÇA DE CROHN: CONCEITOS GERAIS	17
2.2. CONCEITOS DE TRATAMENTO CLÍNICO CONVENCIONAL.....	24
2.3. CONCEITOS DE TERAPIA BIOLÓGICA	25
2.4 CIRURGIA E PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA NA DC.	27
2.5. INFLIXIMABE: FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA.....	29
2.6 CONCEITOS DE NÍVEIS SÉRICOS DE INFLIXIMABE.....	30
2.7. NÍVEIS SÉRICOS E RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA.....	31
3. JUSTIFICATIVA	32
4. HIPÓTESE	33
5. OBJETIVO GERAL.....	33
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
6. MÉTODOS.....	34

ANÁLISE DE DADOS	37
7. RESULTADOS	38
7.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	38
7.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM RECORRÊNCIA E SEM RECORRÊNCIA ENDOSCÓPICA	40
7.3 CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE IFX E RECORRÊNCIA ENDOSCÓPICA PÓS-OPERATÓRIA	42
8. DISCUSSÃO	44
9. CONCLUSÕES	53
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é um processo inflamatório autoimune crônico, de etiologia ainda desconhecida, que pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, de intensidade variável e curso clínico imprevisível. Estima-se que até 80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento de suas vidas, sendo que 40% passarão por mais de uma intervenção cirúrgica. (DE BARCELOS, 2017; ARMUZZI, 2013; BURR, 2018)

Apesar de fornecer um período prolongado de controle da doença, a cirurgia não é curativa, e a taxa de recorrência é alta. Estudos demonstram que, entre os pacientes submetidos à ressecção ileocecal, as taxas de recorrência endoscópica são de 73% em 1 ano e de 85% em 3 anos após a cirurgia (BURR, 2018). Vários agentes terapêuticos, incluindo antibióticos, probióticos, aminosalicilatos, tiopurinas e anticorpos monoclonais inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) alfa foram testados para a profilaxia de recidiva endoscópica e clínica em pacientes submetidos a cirurgia. (DE CRUZ, 2015; AUZOLLE, 2018; FAY, 2017; KOTZE, 2018)

A eficácia dos anti-TNFs na prevenção da recorrência endoscópica após ileocelectomias tem sido estabelecida e demonstrada por diversos estudos. Diversos estudos e uma revisão sistemática recente, demonstraram que os agentes anti-TNF, tanto em mono como em comboterapia com imunomoduladores, parecem ser os medicamentos mais eficazes para se prevenir a recorrência endoscópica pós-operatória da DC. (BURR,2018; REGUEIRO, 2016; ARMUZZI, 2013; KOTZE,2015; MITREV, 2017) Entretanto, não são usados para todos os pacientes, para se evitar supertratamento nos casos de evolução mais lenta da doença e por razões de custos. Assim, ficam com sua indicação reservada para os casos de pacientes com fatores de risco para recorrência, como tabagismo, ressecções intestinais prévias e doença penetrante abdominal, entre outros.

Os níveis séricos de infliximabe (IFX) estão associados à resposta clínica, remissão da doença e cicatrização da mucosa. Em uma revisão sistemática, Moore *et al.* demonstraram que, durante a terapêutica de manutenção, os pacientes em remissão clínica apresentaram níveis séricos (*trough levels*) médios significativamente superiores de IFX do que os pacientes que não estavam em remissão: 3,1 µg/ml versus 0,9 µg/ml. (MOORE, 2016) No estudo PREVENT, de Regueiro *et al.*, os níveis mais baixos de IFX foram associados a um maior risco de recorrência endoscópica na semana 76. Embora nenhuma análise estatística formal tenha sido realizada, parece que o maior risco para recorrência (52%) foi associado a níveis <1,85 µg/mL. (REGUEIRO, 2016). Fay *et al.* evidenciaram em estudo retrospectivo que baixos níveis séricos de IFX e a presença de anticorpos anti-IFX estão associados à maior probabilidade de recidiva endoscópica nos pacientes com DC após procedimentos cirúrgicos. (FAY, 2017).

Embora haja vasta evidência da eficácia dos anti-TNFs na prevenção de recidiva endoscópica após ressecções ileocólicas, o impacto dos níveis séricos de drogas na recorrência pós-operatória tem sido pouco explorado. Por não haver estudos referentes ao tema em pacientes do Brasil e da América Latina, optou-se por avaliar tal assunto em pacientes locais.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. DOENÇA DE CROHN: CONCEITOS GERAIS

2.1.1. EPIDEMIOLOGIA

A evolução das doenças inflamatórias intestinais (DII) acompanha o avanço da sociedade. Tradicionalmente consideradas doenças de nações ocidentalizadas - países influenciados por uma herança cultural da Europa Ocidental, incluindo os EUA, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e demais países da Europa Ocidental - a epidemiologia das DII está mudando em todo o mundo desde a virada do Século 21. (KAPLAN, 2016; NG, 2018)

A incidência e prevalência das DII aumentaram constantemente nos países ocidentais desde a década de 1950, enquanto pouco se sabia sobre a mudança na incidência em outras partes do mundo. Atualmente, novos estudos epidemiológicos sugerem que a incidência pode estar aumentando rapidamente em países recém-industrializados da América do Sul, Europa Oriental, Ásia e África, cujas sociedades apresentam-se cada vez mais ocidentalizadas e urbanizadas. Um aumento na incidência da doença em populações nas quais as DII eram incomuns, tem implicações substanciais para a compreensão da patogênese e da influência ambiental sobre a doença em diferentes etnias. (NG, 2018; QUARESMA, 2020)

O estudo de Dahlhamer *et al.* publicado em 2016 sugere que 1,3% (3 milhões de indivíduos) da população dos EUA é portador de DII, com uma incidência anual variando de 3 a 20 casos por 100.000 habitantes. A prevalência estimada excede 0,3% da população geral na América do Norte e Europa e chegou a 0,7% no Canadá em 2018. (DAHLHAMER, 2016)

No Brasil, uma revisão sistemática demonstrou que a incidência de DC aumentou de 0,68 no período de 1991 a 1995, para 3,5 de 2001 a 2005, atingindo um pico de 5,48 por

100.000 habitantes em 2015. Seguindo a mesma tendência, a prevalência aumentou de 0,24 de 1986 a 1990, para 24,1 por 100.000 habitantes em 2014. (KOTZE, 2020)

Variações importantes na prevalência dessas doenças foram observadas em diferentes regiões do Brasil. Parente *et al.* evidenciaram que a prevalência de DII no Estado do Piauí (12,8 por 100.000) é significativamente menor do que no estado de São Paulo (52,6 por 100.000). Fatores de desenvolvimento social, econômico e cultural possivelmente influenciaram esses números, já que são nitidamente maiores no estado mais desenvolvido do país (São Paulo) em comparação com um dos estados com menor índice de desenvolvimento do nosso país. (PARENTE, 2015)

Estima-se que em 2027 os países recém-industrializados terão um número consideravelmente maior de pacientes com DII, que podem enfrentar barreiras no acesso aos cuidados e medicamentos como os biológicos. A compreensão da patogênese das DII objetiva a prevenção destas doenças. (KAPLAN, 2016)

2.1.2. ETIOPATOGENIA

O desenvolvimento da DC parece estar relacionado a fatores genéticos e fatores ambientais que alteram a resposta imunológica, associada a uma alteração da microbiota intestinal comensal que normalmente está em um estado de mutualismo simbiótico com o hospedeiro humano. (BAUMGART 2012)

Estudos genômicos identificaram loci de suscetibilidade que, desencadeados por fatores ambientais, resultam em um distúrbio inato (ou seja, alteração da barreira intestinal, disfunção das células de Paneth, estresse do retículo endoplasmático, defeitos na resposta proteica e autofagia, reconhecimento prejudicado de microorganismos por receptores de reconhecimento) e resposta imune adaptativa, isto é, desequilíbrio de células T efectoras e

reguladoras e citocinas, com consequente migração e retenção de leucócitos. (FEUERSTEIN, 2017; BAUMGART, 2012)

Ainda que a história familiar predisponha a um risco aumentado, apenas 10 a 25% dos pacientes com DII têm um parente de primeiro grau com a doença. Em estudos com gêmeos, as taxas de concordância para DC em gêmeos monozigóticos variam de 20 a 50% em comparação com 10% em gêmeos dizigóticos. A DC é mais comum em pacientes de origem judaica Ashkenazi do que em não judeus e é observada com menos frequência em afro-americanos ou hispânicos. (KAPLAN, 2016; FEUERSTEIN, 2017)

Embora os fatores de risco genéticos ainda estejam sendo elucidados, existem mais de 200 genes que foram associados ao desenvolvimento das DII. O primeiro gene descoberto foi o NOD2 localizado no cromossomo 16. Alterações homozigóticas no NOD2 têm um risco 20 a 40 vezes maior de desenvolver DC, enquanto nos heterozigotos o aumento do risco é de apenas de 2 a 4 vezes. (FEUERSTEIN, 2017; BAUMGART 2012;)

Estudos sugerem como fatores de risco ambientais ao desenvolvimento das DII o tabagismo, infecções gastrointestinais, uso de antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais e contraceptivos orais, dietas ricas em açúcar, ácidos graxos ômega-6, ácidos graxos poli-insaturados, gordura e carne, e baixos níveis de vitamina D. Torna-se evidente que o estilo de vida ocidental, a urbanização e a industrialização influenciam no risco de se desenvolver a doença. (ANANTHAKRISHNAN, 2012; 2015)

A microbiota intestinal humana abriga mais de 100 trilhões de microrganismos e possui papel importante na patogênese da DC. Estímulos antigênicos são fornecidos por composições microbianas alteradas, promovendo desequilíbrios na homeostase intestinal e imunológica. Uma resposta imunológica agressiva, mediada por células T, a componentes específicos da microbiota intestinal em hospedeiros geneticamente suscetíveis, resulta na

inflamação da mucosa intestinal. Acredita-se que a disbiose microbiana esteja associada ao desenvolvimento, exacerbação ou até perpetuação da DC subjacente. (KHANNA, 2017)

2.1.3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os sintomas mais comuns de apresentação da DC são a dor abdominal, diarreia e perda de peso. A diarreia crônica que persiste por mais de 6 semanas deve ser diferenciada da diarreia infecciosa autolimitada. Dor abdominal e perda de peso são observadas em cerca de 80 e 60%, dos pacientes, antes mesmo do diagnóstico. (GOMOLLÓN, 2017; FLYNN, 2019)

Sintomas crônicos inespecíficos que mimetizam a síndrome do intestino irritável (SII), anemia sem causa aparente e deficiência vitamínica e de crescimento em crianças também devem ser investigados. Embora a SII seja mais comum do que a DC, sintomas sistêmicos associados, sangue nas fezes e perda de peso devem sempre desencadear investigações adicionais. (GOMOLLÓN, 2017)

Sangue e/ou muco nas fezes podem ser vistos em até 40-50% dos pacientes com colite de Crohn, mas menos frequentemente do que na colite da RCU. Apresentações mais agudas podem ocorrer, e a DC ileocecal pode ser confundida com apendicite aguda. As fístulas perianais estão presentes em 4–10% dos pacientes no momento do diagnóstico e podem ser a queixa inicial, inclusive na ausência de alterações na colonoscopia. (GOMOLLÓN 2017; FLYNN, 2019)

2.1.4. LOCALIZAÇÃO DA DOENÇA

A DC pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. Cerca de 50% dos pacientes têm envolvimento do íleo terminal e cólon, 30% têm apenas envolvimento do

intestino delgado, e em 20% dos casos o acometimento é apenas colônico. Além disso, 25% dos pacientes sofrem de manifestações perianais como fístulas. Muito menos frequentemente (<10%), ocorre o acometimento perianal isolado e doença do trato gastrointestinal superior. (FEUERSTEIN, 2017)

2.1.5. MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS

As DII são consideradas doenças sistêmicas, não limitadas ao trato gastrointestinal, porque muitos pacientes desenvolverão manifestações extra-intestinais (MEI). Estudos recentes relatam que as MEI podem ocorrer em 5 a 50% dos pacientes com DII, afetando cerca de 31% naqueles com DC, com uma preponderância no sexo feminino (50% vs. 34% em homens). (MALIK, 2021; GARBER 2019)

As MEI mais frequentemente encontradas são as articulares (artropatias periféricas e axiais), dermatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, úlceras aftoides, estomatite aftosa), do trato hepatobiliar (colangite esclerosante primária) e oculares (episclerite, uveíte). (VAVRICKA, 2015, MALIK 2021)

A gravidade e a ocorrência de MEI e sua correlação com a atividade intestinal das DII variam. A maioria das MEI está diretamente associada a uma crise intestinal em andamento. Isso inclui úlceras aftosas, artrite pauciarticular, eritema nodoso e episclerite. Outras MEI como espondilite anquilosante e uveíte, são independentes da atividade da doença intestinal. Tais manifestações podem surgir antes ou depois das manifestações intestinais ou do diagnóstico de DII. Além disso, a presença de uma MEI indica maior suscetibilidade a MEI adicionais. (GREUTER, 2019; MALIK 2021)

2.1.6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Embora não haja nenhum teste laboratorial que defina o diagnóstico de DC, achados em testes de soro e fezes podem ajudar durante a investigação. Marcadores inflamatórios incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína c-reativa (PCR) podem estar elevadas. Marcadores sorológicos como pANCA e ASCA estão presentes em uma proporção significativa de pacientes com DII, mas não há base de evidências para se recomendar seu uso no diagnóstico das mesmas. A calprotectina fecal é precisa na detecção da inflamação da mucosa colônica e pode ajudar a diferenciar da diarreia funcional. (LAMB, 2019; MOWAT, 2011; LICHTENSTEIN, 2018)

As investigações laboratoriais devem incluir hemograma completo, creatinina, ureia, eletrólitos, testes de função hepática, ferritina, saturação de transferrina, vitamina B12, vitamina D e ácido fólico, já que pacientes com DC podem apresentar anemia ferropriva e deficiências vitamínicas. (LAMB, 2019)

2.1.7. DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO E HISTOPATOLÓGICO

A ileocolonosopia com biópsias está bem estabelecida como o procedimento de primeira linha para o diagnóstico de DC. O achado clássico é de áreas de inflamação da mucosa intestinal sob a forma de erosões, úlceras aftoides, úlceras profundas geralmente longitudinais, em padrão de descontinuidade ou salteamento, entremeadas por áreas de mucosa normal. Estenoses luminais e, menos comumente fístulas, podem ser observadas durante o exame endoscópico. (GOMOLLÓN, 2017; BAUMGART 2012; FEUERSTEIN, 2017)

Nos pacientes com DC de intestino delgado, a cápsula endoscópica pode ser mais sensível em comparação com a enterotomografia ou enterorressonância magnética, em pacientes sem suspeita endoscópica ou clínica de estenose. Os pacientes com DC e

acometimento extenso do cólon apresentam um risco aumentado para desenvolvimento de câncer colorretal. A cromoendoscopia com biópsias direcionadas resulta em melhor detecção de displasia em comparação aos métodos convencionais de biópsia aleatória e sequencial. (BAUMGART, 2012)

As alterações macroscópicas anatomopatológicas sugestivas de DC incluem nodularidade da mucosa, edema, ulcerações, friabilidade e estenose. A inflamação microscópica granulomatosa clássica é observada em uma minoria de pacientes (até 33%) com DC e é útil, mas não necessária, para o diagnóstico. (LICHTENSTEIN, 2018)

2.1.8. EXAMES DE IMAGEM

Para o diagnóstico de inflamação do intestino delgado na DC, a enterotomografia computadorizada e a enterorressonância magnética são as modalidades de exame de escolha. Uma meta-análise recente mostrou que a sensibilidade e a especificidade foram de 87 e 91%, respectivamente, para a enterotomografia e de 86 e 93%, respectivamente, para a enterorressonância. (FLYNN, 2019)

Ambos os estudos requerem a ingestão de grande volume de contraste, usado para se distender o intestino e ajudar a destacar alterações intraluminais como inflamação, estenoses, úlceras e o padrão de salteamento, em “pedra de calçamento”. A imagem em corte transversal também pode identificar achados extraluminais como fístulas e espessamento do mesentério. Até 50% dos casos de DC com colonoscopia normal apresentam anormalidades no exame de imagem, destacando sua utilidade no diagnóstico da DC. (BAUMGART, 2012; FLYNN, 2019)

2.2. CONCEITOS DE TRATAMENTO CLÍNICO CONVENCIONAL

O tratamento da DC objetiva induzir e manter a remissão da doença, prevenir complicações, hospitalizações e cirurgia, e melhorar a qualidade de vida do paciente. Dentro do arsenal terapêutico disponível para a DC estão os antibióticos, corticosteroides, aminossalicilatos, imunossuppressores e imunobiológicos. A estratégia terapêutica é dividida em duas fases: terapia de indução e de manutenção, e a escolha do tratamento é realizada de acordo com o perfil de risco do paciente e a gravidade da doença, com o objetivo de controlar a inflamação e, conseqüentemente, os sintomas decorrentes dessa. (DAMIÃO, 2019; CHANG, 2020)

O envolvimento da microbiota intestinal na etiopatogenia da DC justifica a inclusão de antibióticos no arsenal terapêutico. Vários mecanismos de eficácia propostos incluem uma imunossupressão direta, supressão do supercrescimento bacteriano e eliminação de um gatilho antigênico mediado por bactérias. Embora amplamente utilizado no passado, o papel principal dos antibióticos para o tratamento da DC luminal não está estabelecido. (GIONCHETTI, 2011; LICHTENSTEIN, 2018; GOMOLLÓN, 2017)

Os corticosteroides convencionais são eficazes no alívio dos sintomas da DC em atividade e em induzir a remissão em pacientes com DC ativa moderada a grave. As formulações orais podem ser usadas para doenças leves a moderadas, enquanto os corticosteroides sistêmicos endovenosos são usados para doenças moderadas a graves. No entanto, os corticosteroides induzem a cicatrização da mucosa intestinal em apenas 13% dos pacientes, e por isso, têm sido utilizados historicamente apenas para permitir o controle dos sintomas até que os imunossuppressores e/ou agentes biológicos atuem na indução da cicatrização da mucosa. (GIONCHETTI, 2011; LICHTENSTEIN, 2018)

A eficácia da terapia com drogas contendo ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) na DC é controversa e o debate sobre o tema é antigo. O 5-ASA atua como um agente anti-

inflamatório tópico no lúmen intestinal. A mesalazina oral não demonstrou ser eficaz em comparação com o placebo para a indução da remissão e cicatrização da mucosa em pacientes com DC. Já a sulfassalazina se mostrou eficaz no tratamento dos sintomas de pacientes com DC de cólon leve a moderada ou DC ileocolônica, mas não naqueles com doença isolada do intestino delgado. Apesar do efeito benéfico nos sintomas, a sulfassalazina não demonstrou ser mais eficaz do que o placebo para se alcançar a cicatrização da mucosa intestinal. (HANAUER,2004; FORD, 2011)

Os imunomoduladores mais utilizados no tratamento da DC são as tiopurinas [mercaptopurina (MP) e sua pró-droga azatioprina (AZA)] e o metotrexato (MTX). Tais drogas não são agentes eficazes para indução a curto prazo nos sintomas da doença em atividade devido ao seu início de ação relativamente lento, entre 8 e 12 semanas. No entanto, são terapias eficazes para manutenção da remissão em pacientes com DC, além de serem efetivos em poupar o uso de corticoides. Os efeitos adversos da AZA incluem pancreatite, mielossupressão, náuseas, infecções, hepatotoxicidade e malignidade, especialmente para câncer de pele não melanoma e linfoma. Em mulheres, o MTX deve ser utilizado apenas naquelas que estejam em uso de método anticoncepcional de alta eficácia, devido ao seu potencial teratogênico. (CHANDE, 2015; LICHTENSTEIN, 2018)

2.3. CONCEITOS DE TERAPIA BIOLÓGICA

Há duas décadas, as opções de tratamento para DC aumentaram com o surgimento do primeiro inibidor de TNF alfa, o IFX, especialmente para pacientes com curso grave da doença e aqueles que eram refratários ou intolerantes aos imunossupressores. A partir daí, novos anti-TNF chegaram ao mercado, como o adalimumabe (ADA) e o certolizumabe pegol (CZB), além de drogas com diferentes mecanismos de ação como o vedolizumabe (anti-integrina) e o ustequinumabe (anti-interleucina). (NADPARA, 2020; SULZ, 2020)

O TNF- α é uma citocina importante na origem, amplificação e manutenção da disfunção inflamatória na DC. O IFX é um anticorpo monoclonal quimérico, formado por 25% de proteína murínica e 75% de proteína humana, de uso endovenoso. Sua eficácia foi comprovada em 2002 pelo estudo ACCENT I, que demonstrou superioridade sobre o placebo em relação à resposta à DC, manutenção da remissão e capacidade de interromper o uso de corticosteroides. Em 2004, o estudo ACCENT II confirmou a eficácia após 54 semanas de uso do IFX, na manutenção do fechamento de fístulas entre pacientes que tiveram uma resposta a um regime inicial de indução da remissão. (HANAUER, 2002)

O ADA é um anticorpo monoclonal 100% humano, de uso subcutâneo. O estudo CLASSIC I, seguido pelo estudo CHARM e pelo estudo EXTEND demonstraram a eficácia da medicação em induzir e manter a remissão clínica e a cicatrização endoscópica da mucosa a longo prazo. (HANAUER, 2006; COLOMBEL, 2007; RUTGEERTS, 2012)

A comboterapia, ou seja, a terapia combinada de IFX com imunomoduladores é mais eficaz do que qualquer um dos agentes administrados isoladamente em pacientes sem exposição anterior a qualquer um dos tratamentos, sugerindo um importante efeito sinérgico, dada a imunogenicidade deste biológico e a capacidade dos imunomoduladores em reduzir a taxa de formação de anticorpo anti-droga. (COLOMBEL, 2015) A terapia combinada de ADA ou CZB com um imunomodulador não foi bem estudada, mas é provável que seja superior em eficácia em relação à monoterapia. (LICHTENSTEIN, 2018)

O vedolizumabe (VDZ), um inibidor específico das integrinas $\alpha 4\beta 7$, bloqueia a migração de linfócitos do espaço vascular para a lâmina própria das células do trato gastrointestinal. A aprovação do FDA para a DC foi emitida após a conclusão dos ensaios de fase III GEMINI II e III, que demonstraram que o VDZ foi superior ao placebo na indução da remissão em pacientes com DC moderada a grave. Devido a sua especificidade ao trato gastrointestinal, o VDZ é considerado uma droga extremamente segura, com baixa

imunogenicidade e útil para pacientes virgens ou com falha à terapia com anti-TNF. (NADPARA, 2020; SANDBORN, 2013; SANDS, 2014)

O ustequinumabe (UST) é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que reduz o processo inflamatório de forma sistêmica, ligando-se com especificidade a receptores das interleucinas 12 e 23 impedindo a ligação dessas aos seus receptores presentes na membrana da célula T. A aprovação para DC foi baseada nos resultados dos estudos UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI, que demonstraram a eficácia na indução e manutenção da remissão da DC, tanto em pacientes virgens de anti-TNF quanto naqueles em que houve falha ao tratamento com estes medicamentos. (LAMB, 2019; FEAGAN, 2016)

2.4 CIRURGIA E PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA NA DC

Apesar das grandes melhorias no tratamento da DC, particularmente devido a introdução dos agentes imunobiológicos, estima-se que até 80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento de suas vidas, sendo que 40% passarão por mais de uma intervenção cirúrgica. Uma meta-análise demonstrou que o risco cirúrgico em 1 e 5 anos após o diagnóstico diminuiu significativamente nas últimas décadas: 14,8% e 31,2% após 1970 e 12,6% e 24,2% após 2000, respectivamente. (FROLKIS, 2013)

As indicações absolutas para cirurgia na DC incluem associação com neoplasia, perfuração, megacólon tóxico e sangramento do trato gastrointestinal (TGI) com risco eminente de óbito. As indicações relativas incluem estenoses, flegmões, fístulas, abscessos intra-abdominais, sangramentos incipientes do TGI, lesões ou massas associadas a displasias, displasias de alto grau detectadas na vigilância colonoscópica, retardo de crescimento em crianças e falha da terapia clínica. O procedimento cirúrgico mais comum é a ressecção intestinal, e entre elas, a ileocolectomia. (TOH, 2016; BURR, 2018)

Apesar de fornecer um período prolongado de controle da doença, a cirurgia não é curativa, e a taxa de recorrência é alta. A recorrência pode ser histológica, endoscópica, clínica ou combinada, sendo que as lesões histológicas e endoscópicas geralmente precedem as manifestações clínicas dos sintomas. Rutgeerts *et al.* avaliaram a gravidade das lesões endoscópicas, sugerindo uma classificação baseada nos achados colonoscópicos no neo-íleo terminal da seguinte maneira: i0 (sem lesões), i1 (<5 erosões/úlceras aftoides), i2 (> 5 erosões/úlceras aftoides com mucosa normal entre as lesões ou lesões grandes confinadas à anastomose), i3 (ileíte difusa com erosões/úlceras aftoides) e i4 (inflamação difusa com úlceras, nódulos e/ou estreitamento luminal). A recorrência endoscópica é definida como um escore de Rutgeerts maior ou igual a 2. (ARMUZZI, 2013; RUTGEERTS, 1990)

Estudos demonstraram que, entre os pacientes submetidos à ressecção ileocecal, as taxas de recorrência endoscópica são de 73% em 1 ano e de 85% em 3 anos após a cirurgia. Quando não há nenhum tratamento medicamentoso associado para a prevenção da recorrência, as taxas de recidiva variam de 20 a 30% em 1 ano, com um adicional de 10% ao ano, nos anos subsequentes. Alguns fatores foram associados a um risco aumentado de recidiva endoscópica pós-operatória: sexo masculino, tabagismo, ressecção intestinal prévia e uso de corticosteroides prévios. (MOWAT, 2011; DE BARCELOS, 2017; AUZOLLE, 2018)

Várias drogas vêm sendo testadas com o objetivo de se prevenir a recorrência pós-operatória na DC. Metronidazol parece ser eficaz em comparação ao placebo, mas os eventos adversos significativos limitam seu uso a longo prazo. Estudos prospectivos demonstraram que a AZA foi mais eficaz do que o placebo e a mesalazina, principalmente em pacientes com baixo risco de recorrência, e ainda é utilizada com esse objetivo. (KOTZE, 2015)

A terapia anti-TNF é cada vez mais usada no cenário pós-operatório da DC, com sua eficácia sendo estabelecida e demonstrada por diversos estudos. Burr *et al.* demonstraram

em sua revisão sistemática que as terapias anti-TNF, tanto em mono como em comboterapia com imunossupressores, parecem ser os medicamentos mais eficazes para se prevenir a recorrência endoscópica pós-operatória da DC. Regueiro *et al.* demonstraram apenas 9,1% de recorrência com IFX em comparação com 84,6% em pacientes com placebo, em pacientes submetidos a ileocelectomias, após um período de acompanhamento de 1 ano. (ARMUZZI, 2013; BURR, 2018; MITREV, 2017; REGUEIRO,2009)

2.5. INFLIXIMABE: FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A farmacodinâmica de um medicamento envolve a ação deste medicamento no organismo humano. O IFX é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino, que neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do TNF-alfa inibindo sua ligação a estes receptores. A avaliação histológica de biópsias de cólon obtida antes e 4 semanas após a administração de IFX revelou uma redução substancial do TNF-alfa detectável. (REMICADE. Bula de remédio)

Com relação a farmacocinética, infusões intravenosas únicas de 3 mg/kg a 20 mg/kg mostraram uma relação linear entre a dose administrada e a concentração sérica máxima. O volume de distribuição no estado de equilíbrio não é dose-dependente e indica que IFX tem sua distribuição predominantemente no compartimento vascular. A mediana dos resultados dos parâmetros farmacocinéticos para doses de e 5 mg/kg em doença de Crohn indica que a meia-vida terminal de IFX é de 7,7 a 9,5 dias. Após uma dose inicial de IFX, infusões repetidas em 2 e 6 semanas resultaram em perfis previsíveis de concentração versus tempo após cada tratamento. Não ocorre acúmulo sistêmico da droga com a administração repetida e não são observadas grandes diferenças na depuração ou no volume de distribuição em subgrupos de pacientes adultos definidos por idade ou peso. (REMICADE. Bula de remédio)

2.6 CONCEITOS DE NÍVEIS SÉRICOS DE INFLIXIMABE

Os níveis séricos adequados de IFX estão diretamente associados a resposta clínica, remissão da doença e cicatrização da mucosa. Em geral, baixos níveis séricos da droga e presença de anticorpos anti-IFX estão associados a piores resultados clínicos. No entanto, a relação entre os desfechos clínicos e os níveis séricos de IFX é complexa, pois estudos prospectivos também demonstraram que muitos pacientes recidivam clinicamente, apesar dos níveis séricos adequados da droga e da ausência de anticorpos anti-fármacos e, inversamente, muitos pacientes permanecem em remissão clínica apesar dos níveis baixos. (VANDE CASTEELE, 2015)

Um fator relacionado aos níveis de IFX é a albumina. A albumina é a proteína mais abundante no plasma humano, é sintetizada no fígado e tem papel importante no transporte e no metabolismo de drogas. Pacientes com DII podem apresentar baixos níveis de albumina pela desnutrição causada por deficiência de absorção e perda de nutrientes e líquidos nos episódios de diarreia.

A albumina influencia a disponibilidade de drogas ligando-se a moléculas pequenas, polipeptídios e imunoglobulinas (na porção Fab). Sua perda é aumentada quando há porções livres de droga, já que estas porções são mais susceptíveis a excreção. Estudos observaram que pacientes com baixos níveis de IFX tinham menores níveis de albumina, e que altos níveis de albumina têm menores taxas de clearance de IFX. Consequentemente, verificou-se maior meia-vida da medicação e melhor resposta clínica nos indivíduos com maiores níveis de albumina circulante. (MARITS, 2014; FASANMADE, 2010)

Moore *et al.* demonstraram em sua revisão sistemática que, durante a terapêutica de manutenção, os pacientes em remissão clínica apresentaram níveis séricos imediatamente antes da próxima dose (*trough levels*) significativamente superiores de IFX do que os indivíduos que não estavam em remissão. Pacientes com um nível de IFX > 2 µg/ml tinham

maior chance de estar em remissão clínica ou alcançar remissão endoscópica do que pacientes com níveis $< 2\mu\text{g/ml}$. Outro estudo randomizado observou que os níveis séricos médios (*trough levels*) de IFX foram maiores em pacientes com cicatrização da mucosa ao exame endoscópico do que em pacientes sem cicatrização da mucosa. No estudo de Maser *et al.*, a taxa de remissão clínica foi maior em pacientes com nível sérico de IFX detectável em comparação com pacientes nos quais o IFX sérico era indetectável. (MOORE, 2016; VANDE CASTEELE, 2015; MASER, 2006)

2.7. NÍVEIS SÉRICOS E RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA

Os dados da literatura são escassos quando se trata da avaliação do impacto dos níveis séricos de drogas na recorrência pós-operatória. Uma revisão sistemática recente de Baraúna *et al.* avaliou níveis séricos de IFX em pacientes com DC submetidos a ileocolectomias que utilizaram o fármaco e correlacionou à presença ou não de recorrência endoscópica da doença após a cirurgia. Um dos estudos incluídos na revisão, o estudo PREVENT, foi o primeiro grande ensaio multicêntrico, randomizado e controlado com placebo, sobre o uso de biológicos em pacientes com DC submetidos a ileocolectomias. Após 18 meses de cirurgia, a taxa de recorrência endoscópica em pacientes tratados com IFX foi de 22,4%, contra 51,3% no grupo placebo. (BARAÚNA, 2021; REGUEIRO 2016)

O estudo de Fay *et al.*, também incluído na revisão sistemática, demonstrou que, entre os pacientes tratados com IFX, os menores *trough levels* e presença de anticorpos anti-IFX estavam significativamente relacionados ao risco de recidiva endoscópica. Níveis medianos de IFX foram significativamente maiores em pacientes com escore de Rutgeerts i0 em comparação aos com escore i4. (BARAÚNA, 2021; FAY, 2017)

As evidências encontradas tendem a confirmar que valores baixos de níveis séricos de IFX e a presença de anticorpos contra a droga podem estar relacionados ao maior risco de recorrência endoscópica pós-operatória. (BARAÚNA, 2021)

3. JUSTIFICATIVA

Avaliar a importância da correlação entre nível sérico de IFX em pacientes com DC submetidos a ressecções ileocólicas, com a recorrência endoscópica da doença, uma vez que não há dados referentes a essa comparação na literatura.

A dosagem dos níveis séricos de IFX é uma ferramenta útil para orientar o acompanhamento dos pacientes, pois pode identificar níveis inadequados, insuficientes ou elevados, permitindo a otimização das administrações de IFX, se necessário, e uma melhor chance de obter uma terapia bem-sucedida com menos risco de eventos adversos. Portanto busca-se definir uma possível associação, almejando níveis séricos mais elevados da droga visando a ausência de recorrência, poupando o paciente e o sistema único de saúde (SUS) de uma troca antecipada e desnecessária de medicamento, apenas ajustando a dose do medicamento já utilizado pelo paciente.

4. HIPÓTESE

A hipótese do estudo foi que, pacientes em recorrência endoscópica pós-operatória, em uso de IFX possuem baixos níveis séricos da droga, ou inferiores àqueles que não apresentam recorrência.

5. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis séricos de IFX em pacientes com DC submetidos a ileocectomias que utilizam o fármaco e correlacionar com a presença ou não de recorrência endoscópica da doença.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) avaliar o nível sérico médio do IFX em pacientes submetidos a ressecção ileocólica prévia, classificados nos diferentes escores de Rutgeerts e correlacionar com a tendência individual em cada subescore;

b) avaliar nível sérico do IFX e recidiva endoscópica e correlacionar com:

- Características de base dos pacientes;
- Tratamento em monoterapia ou comboterapia com imunossupressores;
- Uso de biológicos prévios;
- Intervalo de tempo, em anos, entre o diagnóstico da doença e a coleta, a cirurgia e a coleta, e ainda entre o início da terapia com IFX e a coleta dos níveis séricos;
- Albumina sérica.

6. MÉTODOS

Um estudo observacional e transversal foi realizado em pacientes com DC que foram submetidos a ileocectomias e que usaram IFX após a cirurgia, atendidos nos serviços de Coloproctologia do Hospital Universitário Cajuru de Curitiba e de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora das Graças. A amostra populacional se deu por conveniência, sem cálculo amostra prévio, e os pacientes selecionados obedecendo os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão: todos os pacientes com DC, adultos, maiores de 18 anos, submetidos a ressecções ilecônicas, em uso de IFX em mono ou comboterapia, que aceitaram participar do estudo.

Critérios de exclusão: pacientes com DC grave hospitalizados ou cujos dados não estivessem disponíveis nos prontuários.

Foi realizada dosagem do nível sérico de IFX nos pacientes com DC submetidos a ressecção ileocônica e que estavam em uso deste fármaco após as cirurgias, independentemente da data do procedimento cirúrgico. A dosagem foi obtida pelo teste de ensaio imunoenzimáticos Promonitor® ELISA kit (Proteomika, Progenika Biopharma, Bizkaia, Spain), realizado centralizadamente no Laboratório de Análises Clínicas 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 a lavagem, o 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 nível do IFX são de 0,035 a 14,4 µg/mL. (FREEMAN, 2016). Foi utilizado o valor absoluto da

dosagem para avaliação dos desfechos (presença de recorrência ou remissão da doença). O sangue foi coletado até 24 horas antes da próxima infusão do IFX (*trough levels*).

Em um período de no máximo 30 dias antes ou depois da coleta de sangue periférico, foi realizada uma videocolonosopia, pelo médico assistente, classificando o paciente de acordo com o escore de Rutgeerts (RUTGEERTS, 1990). Trata-se de um escore simples, composto por apenas 5 categorias, cujo escalonamento depende da extensão e tipo de lesões detectadas na anastomose e no neo-íleo terminal (Tabela 1). Recorrência endoscópica é considerada quando o escore for maior ou igual a i2. As demais variáveis analisadas foram: sexo, idade, duração da doença, classificação de Montreal (SILVERBERG, 2005; SATSANGI, 2006) descrita na Tabela 2 (que inclui a idade ao diagnóstico, localização da doença em ileal, colônica ou ileocolônica e comportamento da doença como estenosante, penetrante ou não estenosante e não penetrante), doença perianal associada, tratamento prévio com biológicos, otimização da terapia (aumento da dose ou diminuição do intervalo entre as infusões - sendo o intervalo habitual recomendado em bula de 8 semanas), tempo decorrido entre a coleta dos níveis séricos e a data da última cirurgia (nos pacientes submetidos a mais de um procedimento cirúrgico), duração do tratamento com anti-TNF, imunossupressão concomitante (azatioprina, metotrexato ou nenhuma) e valor da última albumina sérica, mais próxima à data da coleta dos níveis séricos.

Tabela 1. Escore de Rutgeerts, adaptado de Rutgeerts et al. 1990

Grau	Achados endoscópicos
i0	Ausência de lesões
i1	< 5 erosões/úlceras aftoides
i2	> 5 erosões/úlceras aftoides intercaladas por mucosa normal ou úlceras maiores em áreas isoladas ou úlceras maiores confinadas à anastomose
i3	Inflamação difusa com erosões/úlceras aftoides
i4	Inflamação difusa com úlceras maiores, nódulos ou estenoses

Tabela 2. Classificação de Montreal para Doença de Crohn

Idade ao diagnóstico (A)		
A1: 16 anos ou menos		
A2: 17-40 anos		
A3: acima de 40 anos		

Localização (L)	Modificador TGI superior (L4) *	
L1: Íleo terminal	L1 + L4	(Íleo terminal + TGI superior)
L2: Cólon	L2 + L4	(Cólon + TGI superior)
L3: Ileocolônica	L3 + L4	(Ileocolônica + TGI superior)
L4: TGI superior		

Comportamento clínico (B)	Modificador Doença Perianal (p) ¶	
B1: Inflamatório (Não estenosante, Não penetrante)	B1p	Não estenosante, Não penetrante + perianal
B2: Estenosante	B2p	Estenosante + perianal
B3: Penetrante	B3p	Penetrante + perianal

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

¶ Quando há doença perianal, deve ser indicada separada pela presença de um marcador (p), que deve ser adicionado às categorias B1, B2 e B3.

Os pacientes foram então alocados em dois grupos: aqueles com ou sem recorrência endoscópica (definida como um escore de Rutgeerts maior ou igual a 2), e os níveis séricos médios do IFX foram identificados e comparados. O desfecho primário do estudo foi a correlação entre recorrência e os níveis séricos de IFX (*trough levels*), realizada comparativamente entre os grupos.

Este projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná via plataforma Brasil sob número CAAE 12890419.1.0000.0020 (ANEXO 1). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido após o participante da pesquisa e/ou seu responsável legal ter sido

suficientemente esclarecido de todos os possíveis benefícios e riscos, além de orientações sobre sigilo, privacidade e autonomia do paciente e seus dados (ANEXO 2).

ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram coletados e armazenados em uma planilha Excel e em seguida realizou-se a análise descritiva com apresentação de tabelas de frequências para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas.

Para comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de variáveis contínuas entre 2 grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi 5%. O pacote estatístico utilizado para a análise dos dados e edição de alguns gráficos foi o SPSS 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*). Para a confecção de gráficos de dispersão, foi utilizado o pacote de software Stata 17.

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

De um total de 107 pacientes portadores de DII que faziam uso de IFX e tiveram seus níveis séricos da droga coletados para estudo, 21 pacientes tinham o diagnóstico de DC e foram submetidos, em algum momento ao longo de seu tratamento, a ressecções ileocólicas, sendo então incluídos no presente estudo.

As principais características clínicas e demográficas dos pacientes selecionados estão detalhadas na Tabela 3. Em resumo, dos pacientes incluídos, 11 (52,4%) eram homens, a média de idade foi de $48,2 \pm 10,5$ anos e 3 (14,3%) pacientes eram tabagistas. Um total de 19 (90,4%) pacientes diagnosticaram a doença entre 17 e 40 anos, 1 paciente apresentou a doença antes dos 17 anos e outro após os 40 anos. No que se refere à localização da doença, 18 pacientes (85,7%) apresentavam acometimento ileocolônico e os demais apresentavam doença ileal. Apenas 2 pacientes exibiam, concomitantemente, doença no TGI superior. Com relação ao comportamento da doença, 16 (76,2%) pacientes apresentaram doença estenosante, enquanto 5 (23,8%) exibiam comportamento penetrante. A doença perianal estava presente em 4 pacientes (19%). Vinte (95,2%) pacientes faziam uso de comboterapia com imunossupressor, sendo a azatioprina utilizada por 75% desta população. Dos 21 incluídos, 10 (47,6%) estavam sob regime de otimização da terapia (infusões a cada 6 ou 4 semanas), enquanto os 11 (52,6%) restantes não estavam otimizados (infusões a cada 8 semanas). O número de cirurgias realizadas variou de 1 a 7, caracterizando uma população multioperada.

Tabela 3. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo

	Geral (N=21)		Grupo sem recorrência (N=14)		Grupo com recorrência (N=7)		P
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Mulher	10	47,6	5	35,7	5	71,4	0,183
Homem	11	52,4	9	64,3	2	28,6	
Idade (anos, mediana [mín. e máx.])	51,9 (30,2– 67)		53,1 (36 - 67)		43,6 (30,2 - 53,7)		0,117
Tabagismo	3	14,3	2	14,3	1	14,3	1,000
Montreal Crohn A (Idade ao diagnóstico)							
1 (<16 anos)	1	4,8	0	0,0	1	14,3	0,559
2 (entre 17 e 40 anos)	19	90,4	13	92,9	6	85,7	
3 (> 40 anos)	1	4,8	1	7,1	0	0,0	
Montreal Crohn L (Localização da doença)							
1 (ileal)	3	14,3	2	14,3	1	14,3	1,000
2 (colônica)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
3 (ileocolônica)	18	85,7	12	85,7	6	85,7	
Modificador L4 (TGI superior)	2	9,5	1	7,1	1	14,3	1,000
Montreal Crohn B (Comportamento clínico)							
1 (inflamatório)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,624
2 (estenosante)	16	76,2	10	71,4	6	85,7	
3 (penetrante)	5	23,8	4	28,6	1	14,3	
Modificador Bp (perianal)	4	19,0	4	28,6	0	0,0	0,255
Terapia combinada	20	95,2	13	92,9	7	100,0	
Sem terapia combinada (monoterapia)	1	4,8	1	7,1	0	0	1,000
AZA via oral	15	75	11	78,6	4	57,1	
MTX via oral	5	25	2	14,3	3	42,9	
Biológicos utilizados							
IFX apenas	18	85,7	14	100,0	4	57,1	0,027
ADA e IFX	1	4,8	0	0,0	1	14,3	
CZB e IFX	2	9,5	0	0,0	2	28,6	
Otimização da terapia							
Otimizado	10	47,6	7	50,0	3	42,9	1,000
Não otimizado	11	52,4	7	50,0	4	57,1	
Cirurgias prévias (mediana, [mín. e máx.])	1 (1 - 7)		1 (1 - 7)		2 (1 - 4)		0,186
Tempo decorrido do diagnóstico até a coleta							
Anos (mediana, [mín. e máx.])	20 (4 – 43)		19 (4 – 43)		22 (10 – 34)		0,550
Tempo decorrido da cirurgia até a coleta							
Anos (mediana, [mín. e máx.])	6,9 (1,2 – 20)		5,2 (1,2 – 20)		9,3 (5,9 – 19)		0,093
Tempo decorrido do início do IFX até a coleta							
Anos (mediana, [mín. e máx.])	7,7 (0,4 – 11,9)		6,7 (0,4 – 11,3)		7,9 (0,4 – 11,9)		0,765
Albumina em g/dL (mediana, [mín. e máx.])	4,2 (3,5 – 5)		4,3 (3,5 – 5)		4,1 (3,5 – 4,5)		0,098

7.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM RECORRÊNCIA E SEM RECORRÊNCIA ENDOSCÓPICA

Dos 21 pacientes compreendidos no estudo, 14 (66,7%) apresentavam escore de Rutgeerts menor que 2, sendo alocados no grupo sem recorrência endoscópica. Os outros 7 pacientes (33,3%) foram alocados no grupo com recorrência endoscópica já que o escore de Rutgeerts encontrado foi maior ou igual a 2.

Na comparação entre os grupos, não houve diferenças entre eles quanto às características de base dos pacientes, a utilização do IFX em mono ou comboterapia, a otimização da terapia, o número de cirurgias prévias, o valor de albumina e o tempo decorrido entre: a) o diagnóstico e a coleta dos níveis séricos para o presente estudo; b) a cirurgia e a coleta; c) o início da terapia com IFX e a coleta. As Figuras de 1 a 4 demonstram a relação entre os níveis séricos de IFX e o valor de albumina e o tempo decorrido entre: a) o diagnóstico e a coleta dos níveis séricos para o presente estudo; b) a cirurgia e a coleta; c) o início da terapia com IFX e a coleta, respectivamente.

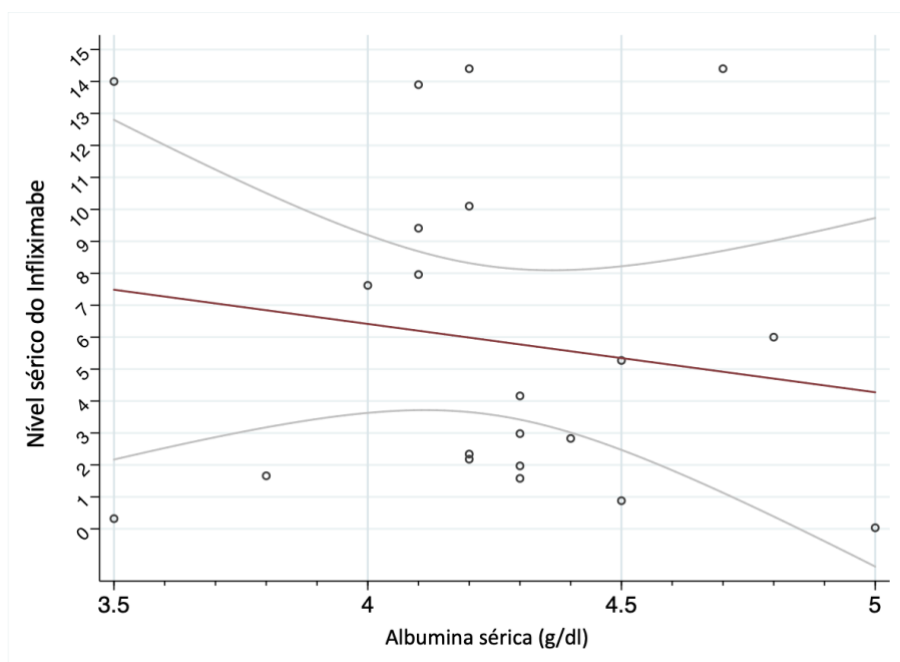


Figura 1. Gráfico de dispersão dos níveis de albumina versus níveis séricos de IFX

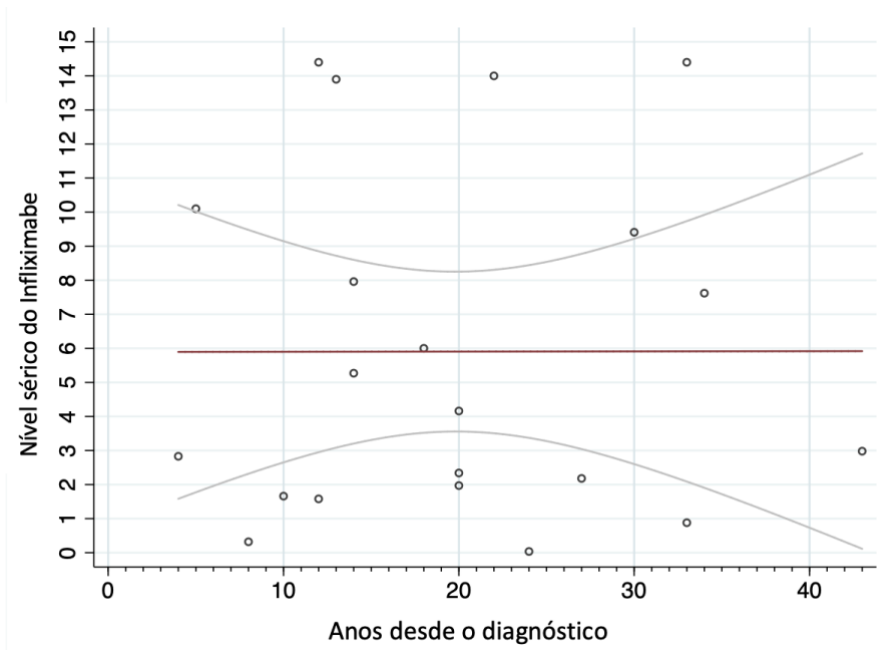


Figura 2. Gráfico de dispersão do tempo em anos desde o diagnóstico da doença até a coleta versus níveis séricos de IFX

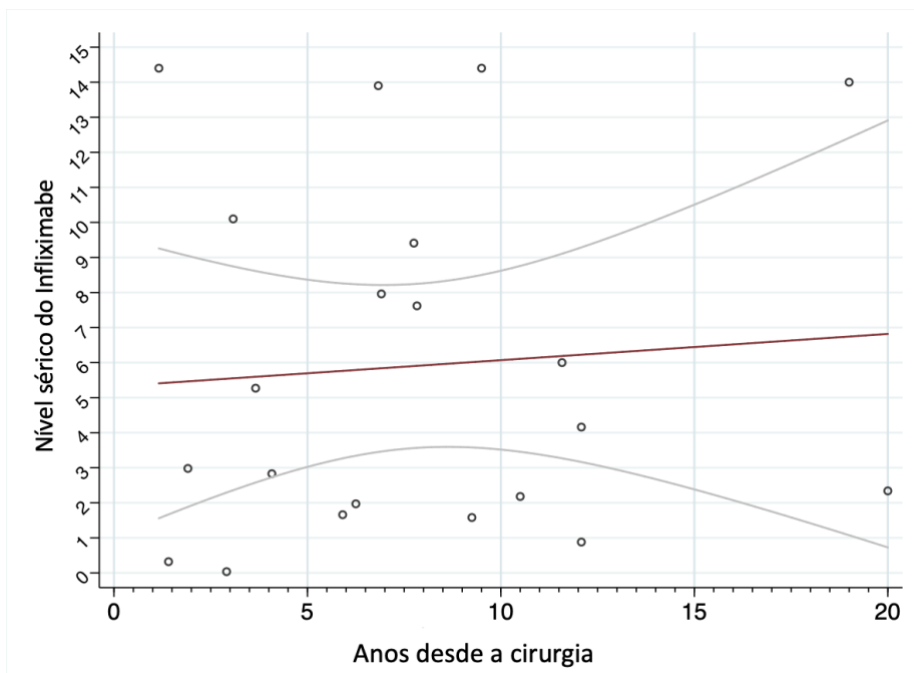


Figura 3. Gráfico de dispersão do tempo em anos desde a cirurgia até a coleta versus níveis séricos de IFX

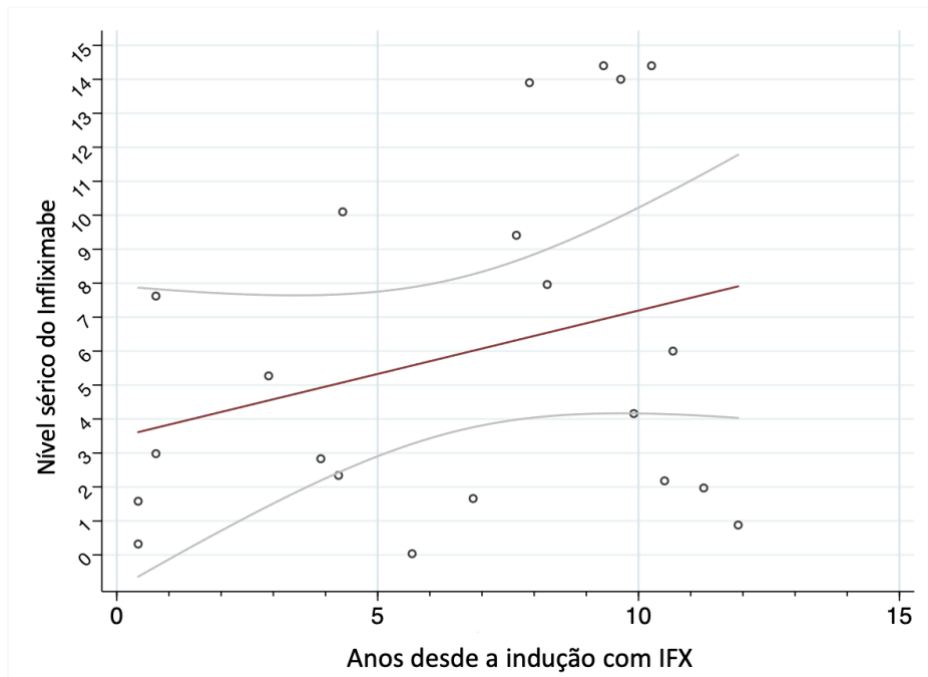


Figura 4. Gráfico de dispersão do tempo em anos desde o início da terapia com IFX até a coleta versus níveis séricos de IFX

Com relação ao uso de biológicos prévios, os pacientes com recorrência endoscópica fizeram uso de mais medicamentos prévios (como o ADA e CZB), enquanto todos os incluídos no grupo sem recorrência utilizaram apenas o IFX ($p=0,027$).

7.3 CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE IFX E RECORRÊNCIA ENDOSCÓPICA PÓS-OPERATÓRIA

O valor da mediana dos níveis séricos de IFX no grupo sem recorrência endoscópica foi de $4,71\mu\text{g/ml}$ [0,03 – 14,4]) enquanto no grupo com recorrência foi de $2,18\mu\text{g/ml}$ [0,88 – 14]). ($p=0,601$) A figura 5 demonstra essa ausência de diferença em forma de gráfico. A Figura 6 apresenta os níveis séricos de IFX por cada score de Rutgeerts, de maneira individualizada.

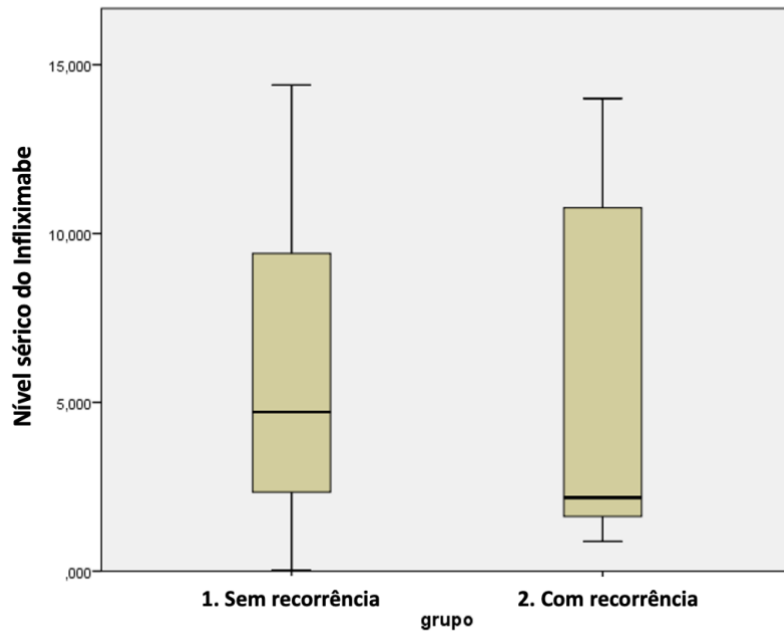


Figura 5. *Boxplot* com níveis séricos de IFX em µg/ml por grupo (grupo 1 = sem recorrência / grupo 2 = com recorrência endoscópica).

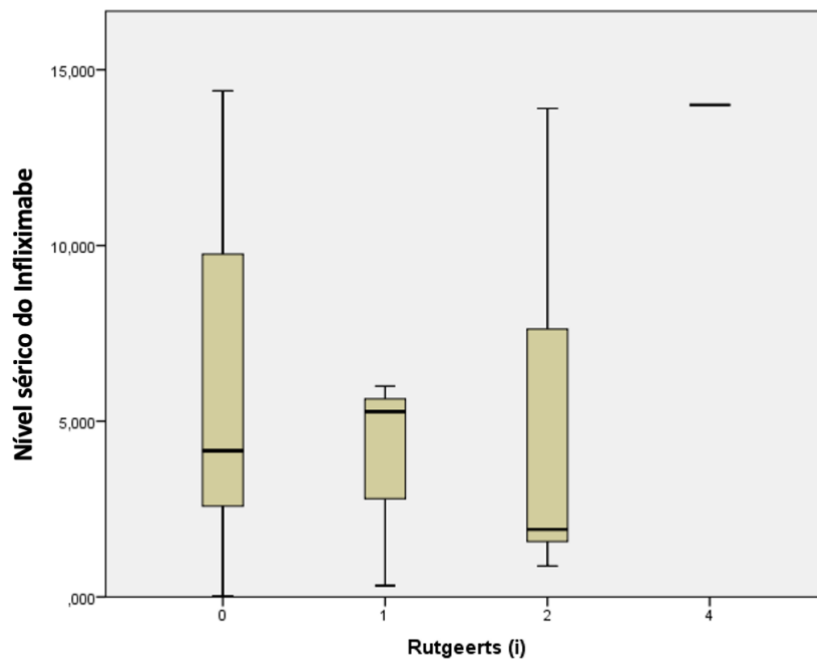


Figura 6. *Boxplot* com níveis séricos de IFX por escore de Rutgeerts.

8. DISCUSSÃO

Desde o início dos anos 90 a recorrência pós-operatória na DC vem sendo objeto de estudo no campo das doenças inflamatórias intestinais. Rutgeerts *et al.* demonstraram que a recidiva endoscópica é a primeira a acontecer, precedendo os sintomas clínicos. As taxas de recorrência endoscópica pós-operatória são variáveis na literatura, indicando menos de 10% em ensaios com imunobiológicos, e atingindo até 90% em pacientes sem manejo pós-operatório adequado. A terapia anti-TNF é cada vez mais usada no cenário pós-operatório da DC, no entanto, faltam dados sobre o impacto dos níveis séricos nesses pacientes submetidos a ileocectomias, em relação ao risco de recorrência. (BARAÚNA, 2021)

O presente estudo incluiu 21 pacientes em uso de IFX e submetidos a ressecções ileocólicas, dentro de uma população proveniente de dois centros de referência em DII na cidade de Curitiba-PR. Onze pacientes eram homens e 10 mulheres, com média de idade de aproximadamente 48 anos. A maioria teve o diagnóstico entre 17 e 40 anos, correspondendo ao pico de incidência da doença descrito na literatura - entre 15 e 30 anos (COSNES, 2011).

Todos os pacientes do estudo apresentavam envolvimento ileal da doença, algo esperado, pois foram tratados através de ileocectomias. Desses, cerca de 86% exibiam acometimento ileocolônico, e 14%, ileal isolado. Thia *et al.* demonstraram que pacientes com doença ileal ou ileocolônica tem risco aumentado de mudança do comportamento da DC (inflamatório para estenosante ou penetrante) e ocorrência de alguma complicação intestinal. (THIA, 2010) Logo, a população deste estudo apresentava maiores chances de progressão da doença em relação a pacientes com acometimento colônico isolado. Observa-se ainda que todos os pacientes incluídos no estudo podem ser classificados como portadores de DC grave, já que não há pacientes com comportamento inflamatório da doença, sendo 76% com padrão estenosante e 24% penetrante. (HALLIGAN, 2016)

Dos 21 pacientes incluídos, 20 estavam sob regime de comboterapia do IFX com algum imunossupressor (75% com AZA e 25% com MTX). Os benefícios e riscos, a longo prazo, da combinação de um imunomodulador com o agente anti-TNF permanecem em debate. Quando administrados durante os primeiros meses de uso do anti-TNF, os imunossupressores podem diminuir o desenvolvimento de anticorpos contra o IFX e aumentar a taxa de resposta ao tratamento, às custas de um risco maior de infecções e doenças como o câncer de pele não melanoma e o linfoma e células T. (COSNES, 2016) Estudos recentes evidenciam benefício da monitorização terapêutica dos níveis séricos de IFX (*therapeutic drug monitoring* - TDM) em detrimento ao uso de imunossupressor em comboterapia. Lega *et al.* demonstraram que os pacientes em monoterapia com IFX, submetidos à monitorização terapêutica proativa dos níveis séricos a partir da semana 10 para se otimizar as concentrações da droga, melhoraram a durabilidade do IFX mantendo concentrações satisfatórias e a remissão da doença. (LEGA, 2019)

Após a alocação da população do estudo em seus respectivos grupos, de acordo com o escore de Rutgeerts avaliado na colonoscopia, 14 pacientes não apresentavam recorrência endoscópica. Estes eram em sua maioria homens, com uma mediana de idade de 53,1 anos, com diagnóstico realizado entre os 17 e 40 anos, com a localização da doença ileocolônica e comportamento clínico penetrante. Os 4 pacientes portadores de doença perianal do estudo, estavam alocados neste grupo. Com relação à terapia, a maioria fazia uso de AZA em comboterapia e todos os pacientes utilizaram apenas IFX, sem nenhum contato prévio com outro biológico. Metade dos pacientes estavam com seu regime terapêutico otimizado, e a mediana do número de cirurgias foi de 1, variando entre 1 até 7 intervenções cirúrgicas. A mediana da dosagem de albumina sérica foi de 4,3 g/dL.

Os 7 pacientes que apresentavam recorrência endoscópica eram em sua maioria mulheres, com mediana de idade de 43,6 anos, com diagnóstico realizado entre os 17 e 40

anos, com a localização da doença ileocolônica e comportamento clínico penetrante. AZA e MTX foram usados quase que em proporções similares e os 3 pacientes que já haviam utilizado outros biológicos previamente, estavam neste grupo do estudo. 3 pacientes estavam com sua terapia otimizada, e a mediana do número de cirurgias prévias foi de 2, variando entre 1 a 4. A mediana da dosagem de albumina sérica foi de 4,1 g/dL. Há falta de estudos para se determinar se o uso prévio de biológicos antes do IFX impacta na presença ou não de recorrência endoscópica pós-operatória. Pelo número pequeno de pacientes em cada grupo no presente estudo, conclusões não podem ser adequadamente tiradas. Apesar da literatura demonstrar que o tabagismo é fator de risco para recorrência endoscópica pós-operatória, no presente estudo os dois grupos apresentaram a mesma porcentagem de fumantes (14,3%), sem representar diferença estatisticamente significativa.

Com relação ao objetivo primário do estudo, não houve diferença entre os níveis séricos de IFX entre os pacientes com ou sem recorrência endoscópica. O primeiro ponto a ser discutido diante deste resultado é que a estratégia do TDM com IFX ainda é controversa. Embora estudos retrospectivos observacionais reforcem os benefícios do TDM, ensaios clínicos randomizados como o estudo TAXIT (*Trough Level Adapted Infliximab Treatment*) e o estudo TAILORIX, não conseguiram demonstrar a superioridade do escalonamento da dose de IFX baseados no TDM proativo, quando comparado ao acompanhamento e otimização da droga baseado apenas nos achados clínicos. Muitos pacientes recidivam clinicamente, apesar dos níveis séricos adequados da droga, e, inversamente, muitos pacientes permanecem em remissão clínica apesar dos níveis séricos baixos. (VANDE CASTEELE, 2015; D'HAENS, 2018) Além disso, é importante salientar que apesar de não haver diferença entre os grupos em relação ao tempo de uso do IFX, o tempo médio foi de 7,7 anos. Claramente, esse longo período de uso do medicamento pode ter colaborado para

a ausência de diferença. Se os resultados podem ser replicados em pacientes com menor tempo de doença, isso necessita de maiores investigações.

Permanece em discussão quais seriam os valores adequados de níveis séricos de IFX. Para Van de Casteele *et al.* um nível adequado para a terapia de manutenção é de 3 a 7 µg/ml e essa dose se relaciona com estabilidade clínica. (VANDE CASTEELE, 2015) Ainda não há evidências que confirmem serem estes os valores satisfatórios para o uso do IFX na prevenção da recorrência pós-operatória.

Outro fator relacionado aos níveis de IFX é a albumina. As porções livres de droga são mais susceptíveis à excreção, logo a ligação com a albumina pode diminuir a sua perda e aumentar seu nível sérico. A mediana dos valores de níveis séricos de albumina no grupo com recorrência foi ligeiramente menor do que a do grupo sem recorrência, porém sem diferença estatística (4,1 [3,5 - 4,5] versus 4,3 [3,5 - 5]). Mesmo assim, sem diferença entre os grupos, os níveis medianos eram adequados, o que pode ter interferido nos achados principais do estudo.

Embora não tenha sido estatisticamente significativa, a mediana do tempo decorrido desde a cirurgia até a coleta dos níveis séricos foi numericamente menor no grupo sem recorrência endoscópica. Além da necessidade de ressecção intestinal *per se* já ser fator de risco para a recorrência, pode-se sugerir que quanto mais tempo se passa após a cirurgia, maior a probabilidade de recorrência endoscópica. É fundamental salientar que boa parte dos pacientes do estudo foram submetidos a mais de um procedimento cirúrgico e o tempo avaliado foi desde a última intervenção realizada. A correlação dos níveis séricos do IFX e a recorrência pós-operatória numa população multioperada ainda não foi descrita na literatura, tornando-se outro possível fator que influenciou o resultado do estudo.

Por se tratar de uma imunoglobulina quimérica (75% humana e 25% murínica), a porção murínica do IFX é responsável pela imunogenicidade e formação de anticorpos. Os

anticorpos ligam-se ao IFX e formam complexos imunes. Estes reduzem a exposição da droga e levam a um aumento do clearance da medicação, induzindo a diminuição do nível sérico da droga, para níveis não terapêuticos. (KATZ, 2012) Os imunomoduladores utilizados em comboterapia com os imunobiológicos podem diminuir a formação de anticorpos e aumentar os níveis séricos de IFX. (COLOMBEL, 2010) Identificou-se no presente estudo que as taxas de uso de comboterapia foram altas em ambos os grupos (92,9% no grupo sem recorrência e 100% no grupo com recorrência), com uma maior proporção de uso de AZA em detrimento ao MTX no grupo sem recorrência, o que não se observou no grupo com recorrência, no qual houve maior equilíbrio entre as drogas utilizadas (AZA = 57,1% e MTX = 42,9%).

Também é fundamental lembrar o papel da farmacogenética, ou seja, os fatores genéticos que modulam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, tornando a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos variável de indivíduo para indivíduo. Por conseguinte, estabelecer um padrão de nível sérico baseado em uma característica da população, pode não ser possível.

Dentre os dados analisados, o uso de outros biológicos prévios ao IFX foi a única variável que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A perda da resposta ao tratamento proposto ainda é comum no cenário das DII, apesar dos avanços na área. Muitos pacientes refratários, seja por falha da medicação prévia ou pelo comportamento da doença mais agressivo (como as formas estenosantes e penetrantes), são submetidos a ressecções intestinais. (QUARESMA, 2020) Os pacientes do grupo com recorrência endoscópica fizeram uso de mais medicamentos biológicos, previamente ao IFX, do que o grupo sem recorrência. Todos os 14 pacientes do grupo sem recorrência tiveram seu tratamento apenas com IFX, enquanto 3 pacientes dos 7 incluídos no grupo com recorrência utilizaram previamente ADA e CZB. O uso de mais de um imunobiológico é um

fator coincidente de pacientes mais graves e refratários. Além de que o uso de diversas opções terapêuticas contribui para o atraso na indicação cirúrgica, aumentando as chances de complicações pós-operatórias e a recidiva. Apesar dos números limitados da presente amostra, pode-se especular que pacientes refratários e que já fizeram uso de biológicos prévios, podem ter uma chance maior de recorrência endoscópica no pós-operatório de ileocelectomia, mesmo em uso de IFX para prevenção da recidiva. Isso poderia ser mais bem confirmado em estudos com maior amostra populacional.

Em 2017, Fay *et al.* publicaram o primeiro estudo observacional cujo objetivo era “avaliar a associação entre os níveis séricos de anti-TNFs com a recorrência endoscópica pós-operatória em pacientes com DC”. Com um desenho observacional e retrospectivo, foram coletados dados de prontuário de pacientes submetidos a ileocelectomias e tratados posteriormente com anti-TNF, de 2 centros de referência - o primeiro em Israel e o segundo na França – entre 2009 e 2016. Pacientes que fizeram uso de IFX e ADA foram incluídos no estudo, porém tiveram seus dados analisados separadamente. Com um N=32, os pacientes que usaram IFX no pós-operatório foram alocados em dois grupos, 18 no grupo sem recorrência e 14 no grupo com recorrência endoscópica. (FAY, 2017) Este é o estudo da literatura que mais se aproxima da metodologia da presente pesquisa, e por isso merece detalhamento na discussão.

Realizando-se uma comparação entre os grupos de Fay *et al.* e do estudo atual, nota-se uma mesma tendência com relação à distribuição por sexo, em sua maioria composta por homens nos grupos sem recorrência e mulheres nos grupos com recorrência. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, os pacientes com recorrência apresentam mediana de idade menor do que os pacientes sem recorrência, em ambos os estudos. A doença estenosante é a que predomina em ambos os grupos, no estudo atual e no de Fay. A mediana de tempo decorrido entre a cirurgia e a coleta foi ligeiramente maior nos grupos

com recorrência endoscópica nos dois estudos. Diferentemente do estudo atual, Fay consegue comprovar com significância estatística que os níveis séricos do grupo com recorrência são menores do que os do grupo sem recorrência endoscópica. A Tabela 4 traz de forma detalhada a comparação dos dados de cada grupo do estudo de Fay *et al.* com o estudo atual.

As limitações do presente estudo devem ser pontuadas e levadas em consideração na análise final dos dados. A amostra populacional foi restrita e pode ter influenciado na ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao desfecho primário. No entanto, vale ressaltar que a única revisão sistemática publicada sobre o assunto evidencia que estudos em pacientes com DC submetidos a ileocectomias costumam apresentar um número de pacientes reduzido. (BARAÚNA, 2021) Outro fator limitante foi a descentralização das colonoscopias, que foram realizadas pelos médicos assistentes de cada centro participante, podendo apresentar um viés na avaliação da mucosa intestinal. Além disso, alguns pacientes incluídos tinham sido submetidos a mais de uma cirurgia ao longo da vida, sendo considerada para o presente estudo a data da última abordagem. Adicionalmente, o tempo de utilização do IFX foi alto nos pacientes analisados, o que pode ter afetado a metabolização da droga. Não foram analisados níveis de anticorpos anti-IFX. Por fim, não foi utilizado o score de Rutgeerts modificado (i-2a e i2-b) para a presente análise, pelo reduzido número de pacientes e pela ausência de utilização dessa classificação de forma rotineira pelos endoscopistas não especialistas em DII.

Tabela 4. Comparação dos dados dos grupos sem recorrência e com recorrência endoscópica de Fay *et al.* com o estudo atual

	Grupo sem recorrência endoscópica				Grupo com recorrência endoscópica			
	Fay, 2017		Estudo atual, 2021		Fay, 2017		Estudo atual, 2021	
	(N= 18)		(N=14)		N= (14)		(N=7)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo								
Mulher	6	33,3	5	35,7	8	47,2	5	71,4
Homem	12	66,6	9	64,3	6	42,8	2	28,6
Idade (anos, mediana [máx. e máx.])	37,9 (28,8 – 42,6)		53,1 (36 - 67)		30,2 (29,5 – 39,8)		43,6 (30,2 - 53,7)	
Tabagismo	7	38,9	2	14,3	7	50,0	1	14,3
Montreal Crohn A (Idade ao diagnóstico)								
1 (<16 anos)			0	0,0			1	14,3
2 (entre 17 e 40 anos)			13	92,9			6	85,7
3 (> 40 anos)			1	7,1			0	0,0
Montreal Crohn L (Localização da doença)								
1 (ileal)	10	52,9	2	14,3	6	42,9	1	14,3
2 (colônica)	2	11,8	0	0,0	3	21,4	0	0,0
3 (ileocolônica)	6	35,3	12	85,7	5	35,7	6	85,7
Modificador L4 (TGI superior)			1	7,1			1	14,3
Montreal Crohn B (Comportamento clínico)								
1 (inflamatório)	4	22,2	0	0,0	1	7,1	0	0,0
2 (estenossante)	9	50,0	10	71,4	11	78,5	6	85,7
3 (penetrante)	5	27,8	4	28,6	2	14,3	1	14,3
Modificador Bp (perianal)	4	22,2	4	28,6	6	42,9	0	0,0
Terapia combinada	7	38,9	13	92,9	3	25	7	100,0
AZA via oral	6	33,3	11	78,6	2	14,3	4	57,1
MTX via oral	1	5,6	2	14,3	1	7,1	3	42,9
Biológicos utilizados								
IFX apenas			14	100,0			4	57,1
Outros agentes anti-TNF prévios	14	77,8	0	0,0	6	42,9	3	42,9
ADA e IFX							1	14,3
CZB e IFX							2	28,6
Tempo decorrido do diagnóstico até a coleta								
Anos (mediana, [mín. e máx.])			19 (4 – 43)				22 (10 – 34)	
Tempo decorrido da cirurgia até a coleta								
Anos (mediana, [mín. e máx.])	13 (7 – 65)		5,2 (1,2 – 20)		15 (6 – 42)		9,3 (5,9 – 19)	
Tempo decorrido do início do IFX até a coleta								
Anos (mediana, [mín. e máx.])	7 (6 – 15)		6,7 (0,4 – 11,3)		8 (6 – 12)		7,9 (0,4 – 11,9)	
Albumina em g/dL (mediana, [mín. e máx.])			4,3 (3,5 – 5)				4,1 (3,5 – 4,5)	
Nível sérico em µg/ml (mediana, [mín. e máx.])	3 (0,3–4,15)		4,7 (0,03 – 14,4)		0,4 (0,05–1,13)		2,18 (0,88 – 14)	
	p=0,026		p=0,601		p=0,026		p=0,601	

Em contrapartida, há pontos fortes neste estudo. Estes são os primeiros dados do Brasil e América latina sobre o assunto, e variáveis importantes foram coletadas e detalhadas. Buscou-se avaliar todos os dados dos pacientes que pudessem influenciar na recorrência endoscópica e nos níveis séricos de IFX. Comparando-se com o estudo similar de Fay *et al.*, o estudo atual conseguiu detalhar ainda mais variáveis, como o tempo decorrido entre o diagnóstico da doença e a coleta dos níveis, otimização ou não do regime terapêutico, número de cirurgias realizadas e a concentração plasmática de albumina. Outro ponto forte foi a mensuração centralizada dos níveis séricos da droga, eliminando o possível viés na mensuração. Finalmente, a análise prospectiva e transversal realizada contribuiu para metodologia adequada da correlação realizada.

9. CONCLUSÕES

Não houve diferença nos níveis séricos de IFX em relação à presença de recorrência endoscópica pós-operatória. Não houve diferença entre os grupos em relação às características demográficas de base dos pacientes, ao tratamento em mono ou comboterapia com imunossupressores, a otimização da terapia e o número de cirurgias prévias. Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos no tempo entre a coleta dos níveis e o diagnóstico, data da cirurgia e início da terapia com IFX. Os pacientes do grupo com recorrência apresentaram maior frequência de uso de biológicos prévios.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo é o segundo na literatura mundial e primeiro na literatura brasileira e latino-americana, com desenho observacional, a avaliar como objetivo primário a correlação entre níveis séricos de IFX e recorrência endoscópica pós-operatória em pacientes com DC submetidos a ileocectomias.

Apesar da única revisão sistemática na literatura sobre o assunto, publicada em 2021 por Baraúna e Kotze, concluir que baixos níveis séricos de IFX e presença de anticorpos contra a droga estariam associados à probabilidade aumentada da recorrência endoscópica, não foi possível comprovar tal correlação no presente estudo.

Ensaio clínico controlado e randomizado, multicêntrico, com um número maior de pacientes incluídos, são necessários para tentar confirmar a hipótese proposta, já que estudos atuais sugerem que estratégias de otimização da dose do IFX, tendo como alvo aumento dos níveis séricos da droga, podem prevenir ou eliminar o problema da recorrência pós-operatória.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANANTHAKRISHNAN, A.N. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *Dig Dis Sci*. 2015 Feb;60(2):290-8.

ANANTHAKRISHNAN, A.N. *et al*. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. Mar 2012;142(3):482-489.

ARMUZZI, A. *et al*. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: An open-label pilot study. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2013;7(12): e623–9.

AUZOLLE, C. *et al*. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(9):924–32.

BARAUNA, F.D.S.B.; KOTZE, P.G. Correlation between trough levels of infliximab and postoperative endoscopic recurrence in crohn's disease patients submitted to ileocolonic resections: a systematic review. *Arq Gastroenterol*. 2021; Jan-Mar;58(1):107-113.

BAUMGART, D.C.; SANDBORN, W.J. Crohn's disease. *Lancet*. 2012; 380(9853):1590-1605.

BURR, N.E. *et al*. Systematic review and network meta-analysis medical therapies to prevent recurrence of post-operative Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2018.

CHANDE, N. *et al*. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2008;(10):CD000067.

CHANG, J. T. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*, v. 382, p. 2652–64, 2020.

COLOMBEL, J.F. *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52–65.

COLOMBEL, J.F. *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-1395.

COLOMBEL, J.F. *et al.* Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41:734-46.

COSNES, J. *et al.* Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–1794 [e4].

COSNES, J. *et al.* Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(10):1102-1113.

D'HAENS, G. *et al.* Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients with Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154:1343-51. e1.

DAHLHAMER, J.M. *et al.* Prevalence of inflammatory bowel disease among adults aged 18 years in United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(42):1166-1169.

DAMIÃO, A.O.M.C. *et al.* Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2019 Mar 7;25(9):1142-1157.

DE BARCELOS, I.F. *et al.* Factors affecting the incidence of early endoscopic recurrence after ileocolonic resection for Crohn's disease: a multicentre observational study. *Colorectal Dis.* 2017;19(1): O39-O45.

DE CRUZ, P. *et al.* Crohn's disease management after intestinal resection: A randomised trial. *Lancet [Internet].* 2015;385(9976):1406–17.

FASANMADE, A. A. *et al.* Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics*, v. 48, n. 5, p. 297- 308, 2010.

FAY, S. *et al.* The Association between Drug Levels and Endoscopic Recurrence in Postoperative Patients with Crohn's Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(11):1924–9.

FEAGAN B.G. *et al.* UNITI–IM–UNITI Study Group Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946–1960.

FEUERSTEIN J.D., CHEIFETZ A.S. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-1103.

FLYNN, S.; EISENSTEIN, S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am.* 2019 Dec;99(6):1051-1062.

FORD, A. C. et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, v. 106, n. 4, p. 617–629, 2011.

FREEMAN, K. *et. al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors [LISA-TRACKER® enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF- α -Blocker ELISA kits and Promonitor® ELISA kits] versus standard care in patients with Crohn's disease: systematic reviews and economic modelling. *Health Technol Assess.* 2016;20(83):1–288.

FROLKIS, A.D. et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):996-1006.

GARBER, A.; REGUEIRO, M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 May 16;21(7):31.

GIONCHETTI, P. et. al. Role of conventional therapies in the era of biological treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2011 Apr 14;17(14):1797-806.

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. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3-25.

GREUTER, T.; VAVRICKA, S.R. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr;13(4):307-317

HALLIGAN, S. *et al.* Prognostic biomarkers to identify patients destined to develop severe Crohn's disease who may benefit from early biological therapy: Protocol for a systematic review, meta-analysis and external validation. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, p. 1–9, 2016.

HANAUER, S.B. *et al.* Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130:323–33.

HANAUER, S.B. *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-1549

HANAUER, S.B.; STROMBERG, U. Oral pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:379–88.

HUGOT, J.P. *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.

IMAEDA, H. *et al.* Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol*. 2014;49(4):674–82.

KAPLAN, G.G.; NG, S.C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease, *Gastroenterology* (2016), doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.

KATZ, L. *et al.* Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 18, n. 11, p. 2026-2033, 2012.

KHANNA, S.; RAFFALS, L.E. The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):481-492.

KOTZE, P.G; YAMAMOTO, T.; DAMIÃO, A.O.M.C. Postoperative Approach for Crohn's Disease: The Right Therapy to the Right Patient. *Curr. Drug Targets*, 2018;19 (7):729-739.

KOTZE, P.G. *et al.* Direct Retrospective Comparison of Adalimumab and Infliximab in Preventing Early Postoperative Endoscopic Recurrence After Ileocaecal Resection for Crohn's Disease: Results from the MULTIPER Database. 2015;541-7.

KOTZE, P.G. *et al.* Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(2):304-312.

LAMB, C.A. *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106.

LEGA, S. *et al.* Proactively Optimized Infliximab Monotherapy Is as Effective as Combination Therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1):134-141.

LICHTENSTEIN, G.R. *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2018 Apr;113(4):481-517.

MALIK, T.F.; AURELIO, D.M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2021 Jul 29. In: StatPearls [Internet].

MARITS, P. *et al.* Trough s-infliximab and antibodies towards infliximab in a cohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 8, n.

8, p. 881-889, 2014. European Crohn's and Colitis Organisation. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.009>.

MASER, E.A. *et al.* Association of Trough Serum Infliximab to Clinical Outcome After Scheduled Maintenance Treatment for Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Oct;4(10):1248-54.

MITREV, N. *et al.* Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(11-12):1037-53.

MOLODECKY, N.A. *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54 [e42].

MOORE, C.; CORBETT, G.; MOSS, A.C. Systematic review and meta-analysis: Serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(5):619-25.

MOWAT, C. *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011 May;60(5):571-607.

NADPARA, N. *et al.* Current Status of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease: The Wealth of Medications. *Dig Dis Sci.* 2020 Oct;65(10):2769-2779.

NG, S.C. *et al.* Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2013;62(4):630-649.

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

OGURA, Y. *et al.* A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-606.

PARENTE, J.M.L. *et al.* Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2015; 21:1197 – 1206.

QUARESMA, A.B.; KAPLAN, G.G.; KOTZE, P.G. The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 35, n. 4, p. 259–264, 2019.

QUARESMA, A. B.; YAMAMOTO, T.; KOTZE, P. G. Biologics and surgical outcomes in Crohn's disease: is there a direct relationship? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 13, p. 1–15, 2020.

REGUEIRO, M. *et al.* Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136: 441–50.

REGUEIRO, M. *et al.* Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease after Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1568–78.

REMICADE: Infliximabe. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula de remédio.

RIVIÈRE, P. *et al.* No Change in Determining Crohn's Disease Recurrence or Need for Endoscopic or Surgical Intervention With Modification of the Rutgeerts' Scoring System. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1643-1645.

RUTGEERTS, P. *et al.* Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142:1102–11.

RUTGEERTS, P. *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99: 956–63.

SANDBORN, W.J. *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013; 369:711–721.

SANDS, B.E. *et al.* Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014; 147:618–627.

SATSANGI, J. *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55:749-753.

SILVERBERG, M.S. *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19:5-36.

SLIM, K. *et al.* Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) Development and Validation of a New Instrument. *ANZ J Surg.* 2003; 73:712-716

SORRENTINO, D. *et al.* Low dose infliximab for prevention of postoperative recurrence of crohn's disease: Long term follow-up and impact of infliximab trough levels and antibodies to infliximab. *PLoS One.* 2015;10(12):1–9.

SULZ, M.C. *et al.* Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:43-57.

THIA, K.T. *et al.* Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147–55.

TOH, J.W. *et al.* Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 28;22(40):8892-8904.

VANDE CASTEELE, N. *et al.* Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320–1329.e3.

VAVRICKA, S.R. *et al.* Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-1992.

WANG, M.H.; ACHKAR, J.P. Gene-environment interactions in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(4):277-282.

ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Comitê de Ética
em Pesquisa da
PUCPR

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO PARANÁ - PUC/
PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE INFLIXIMABE E RECORRÊNCIA ENDOSCÓPICA PÓS-OPERATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN SUBMETIDOS A RESSECÇÕES ILEOCÓLICAS

Pesquisador: Fernanda da Silva Barbosa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12890419.1.0000.0020

Instituição Proponente: Hospital Universitário Cajuru

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.327.777

Apresentação do Projeto:

A doença de Crohn (DC) é um processo inflamatório autoimune crônico, de etiologia ainda desconhecida, que pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, de intensidade variável e curso clínico imprevisível. Estima-se que até 80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento de suas vidas, sendo que 40% passarão por mais de uma intervenção cirúrgica. Apesar de fornecer um período prolongado de controle da doença, a cirurgia não é curativa, e a taxa de recorrência é alta.

Objetivo da Pesquisa:

avaliar os níveis séricos de IFX em pacientes com DC submetidos a ileocectomia que utilizam o fármaco e correlacionar com a presença ou não de recorrência endoscópica da doença (definida como escore de Rutgeerts maior ou igual a 2) (RUTGEERTS, 1990). Os objetivos secundários serão: avaliar o nível sérico médio do IFX em pacientes submetidos a ressecção ileocólica prévia, classificados nos diferentes escores de Rutgeerts e correlacionar com a tendência individual em cada subescore; avaliar nível sérico do IFX e recidiva endoscópica em pacientes sob monoterapia ou comboterapia; diferenciar os níveis séricos em pacientes no pós

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



Comitê de Ética
em Pesquisa da
PUCPR

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO PARANÁ - PUC/
PR



Continuação do Parecer: 3.327.777

operatório submetidos ao uso do IFX para
profilaxia de recorrência versus tratamento de doença ativa; avaliar nível sérico do IFX em pacientes com
doença residual pós operatória versus
pacientes sem doença residual e correlacionar com recorrência endoscópica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos adicionais em relação a procedimentos utilizados de rotina no seguimento dos pacientes, como
colonoscopia e retirada de sangue para
mensuração de níveis séricos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Haverá análise secundária de dados. As características demográficas e demais variáveis dos pacientes
incluídos no estudo serão coletadas por análise retrospectiva de prontuários
eletrônicos de banco de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto, TCLE e autorização ambulatorial aprovado pela dra Ildia, decana da escola de medicina

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está em acordo com a resolução 466/12 em suas questões éticas. Sendo aprovado a realização
da pesquisa com seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1329457.pdf	30/04/2019 16:22:11		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.doc	30/04/2019 16:21:32	Fernanda da Silva Barbosa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEFERNANDA.doc	30/04/2019 16:18:07	Fernanda da Silva Barbosa	Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTO.pdf	30/04/2019 16:17:26	Fernanda da Silva Barbosa	Aceito

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

Página 02 de 03



Comitê de Ética
em Pesquisa da
PUCPR

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO PARANÁ - PUC/
PR



Continuação do Parecer: 3.327.777

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 15 de Maio de 2019

Assinado por:
NAIM AKEL FILHO
(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

Página 03 de 03

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do estudo "CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE INFLIXIMABE E RECORRÊNCIA ENDOSCÓPICA PÓS-OPERATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN SUBMETIDOS A RESSECÇÕES ILEOCÓLICAS", que tem como objetivo avaliar os níveis séricos de Infiximabe em pacientes com Doença de Crohn submetidos a ileocelectomia que utilizam o fármaco e correlacionar com a presença ou não de recorrência endoscópica da doença. Acreditamos que esta pesquisa seja importante porque poderemos avaliar e prever a remissão de sua doença de acordo com a dosagem dos níveis de medicação no sangue.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

A sua participação no referido estudo será de ser submetido ao exame de colonoscopia para avaliar a mucosa intestinal, já realizado de forma rotineira para controle de sua doença, seguido ou precedido de coleta de uma amostra de sangue para dosar o nível de Infiximabe sérico.

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: prever a remissão da sua doença e ajustar a dose de sua medicação de acordo com a cicatrização da mucosa do intestino. Não haverá riscos ou desconfortos maiores do que os habituais de seu exame anual e rotineiro de colonoscopia e coleta de sangue.

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 E INDENIZAÇÃO

Caso ocorra algum dano decorrente de sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

CONTATO

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são Fernanda da Silva Barbosa Baraúna e Paulo Gustavo Kotze, ambos médicos do Hospital Universitário Cajuru, vinculado à PUC-PR, e você poderá manter contato pelos telefones (48) 9 9643-8146.

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

RUBRICA DO SUJEITO DE PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR

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

ANEXO 3 - ESCORE DE RUTGEERTS MODIFICADO

Grau	Achados endoscópicos
i0	Ausência de lesões
i1	< 5 erosões/úlceras aftoides
i2	
i2a	lesões confinadas à anastomose +/- menos de 5 úlceras aftosas isoladas no íleo
i2b	mais de 5 úlceras aftosas no íleo, entremeada por mucosa normal, +/- lesões anastomóticas
i3	Inflamação difusa com erosões/úlceras aftoides
i4	Inflamação difusa com úlceras maiores, nódulos ou estenoses

ANEXO 4 - STROBE CHECK LIST

Item	Nº	Recomendação	Check list
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou resumo, com termo comumente utilizado	(x)
		Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado	(x)
Introdução Contexto/Justificativa Objetivos	2	Detalhe o referencial teórico e razões para executar a pesquisa	(x)
	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes	(x)
Métodos Desenho do estudo Contexto Participantes	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo	(x)
	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados	(x)
	6	Estudo de Coorte: apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento.	(x)
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito.	(x)
Fontes de dados/ Mensuração	8	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração).	(x)
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés.	(x)
Tamanho do estudo	10	Expliquei como se determinou o tamanho amostral	(x)
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise	(x)
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Estudo de Coorte: se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas.	(x)
Resultados Participantes	13	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo	(x)
		Descreva as razões para as perdas em cada etapa	
Dados descritivos	14	Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo	(x)
		Descreva as características dos participantes e as informações sobre exposições e confundidores em potencial.	
Desfecho	15	Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse	(x)
		Estudos de Coorte: apresente o período de acompanhamento	
Resultados principais	16	Estudo de Coorte: descreva o número de eventos-desfecho ou das medidas-resumo ao longo do tempo	(x)
		Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos.	
Outras análises	17	Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados	(x)
		Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termo de risco absoluto para um período de tempo relevante	
Discussão Resultados principais Limitações	18	Descreva outras análises que tenham sido realizadas	(x)
		Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo	
Interpretação	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial	(x)
		Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes	
Generalização	20	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados	(x)
Outras informações Financiamento	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados	(x)
Outras informações Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado	(x)

Correlation between trough levels of infliximab and postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease patients submitted to ileocolonic resections: a systematic review

Fernanda da Silva Barbosa **BARAÚNA** and Paulo Gustavo **KOTZE**

Received: 29 April 2020
Accepted: 17 September 2020

ABSTRACT – Background – The rates of postoperative endoscopic recurrence (PER) in patients with Crohn's disease (CD) are consistent. Anti-TNF therapy has been increasingly used in the postoperative setting, despite the lack of robust data in the literature on the measurement of trough levels and consequences of their use. **Objective** – The aim of this review was to assess trough levels of infliximab (IFX) in CD patients after ileocolonic resections in correlation with the presence of PER. **Methods** – We searched for studies that evaluated trough levels of IFX in patients with CD, who underwent ileocaecal resections, and correlated them with the presence of PER. We used MEDLINE through PubMed and CENTRAL Cochrane library databases, and after matching the inclusion criteria, the studies were methodologically evaluated with qualitative analysis of the data. **Results** – A total of 155 studies were initially identified in the databases search and only four matched the inclusion criteria. They comprised one prospective cohort study, one randomized controlled trial and two retrospective cohort studies, the last one performed in pediatric patients. This evidence suggested the correlation of PER with low trough levels of IFX and the presence of antibodies to the drug. The quality of the evidence generated varied from very low to high, due to the heterogeneity found between the studies and the risks of bias that were identified. **Conclusion** – Low levels of IFX and the presence of antibodies to the drug were directly associated with increased PER rates in patients with CD, who underwent ileocolonic resections. Controlled and randomized clinical trials with adequate methodological quality are warranted to confirm the conclusions from this systematic review. **HEADINGS** – Crohn disease. Recurrence. Infliximab. Drug monitoring.

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic autoimmune inflammatory disorder, of unknown etiology, which can affect any segment of the digestive tract, with variable intensity and unpredictable clinical course. It is estimated that up to 80% of patients with CD will need surgery at some point in their disease course, with 40% going through more than one surgical intervention. Refractory symptoms to medical therapy (corticosteroids, immunomodulators and biological therapy), bowel obstruction due to strictures and formation of fistulas or abscesses are the main indications for surgery. The most common abdominal surgical procedure in CD is ileocolonic resection⁽¹⁻³⁾.

Despite providing a prolonged period of disease control, surgery is not curative, and recurrence rates are high. Recurrence can be histological, endoscopic, clinical or combined, and histological and endoscopic lesions usually precede and predict clinical symptoms⁽²⁾. The severity of endoscopic lesions after ileocolonic resections has been traditionally assessed using the Rutgeerts' score⁽⁴⁾. In the original study, ileocolonoscopy was performed 1 year after surgery and lesions in the neo-terminal ileum were scored as follows: i0 (without lesions), i1 (<5 erosions/aphthoid ulcers), i2 (>5 erosions/

aphthoid ulcers with normal mucosa between lesions or large lesions confined to anastomosis), i3 (diffuse ileitis with erosions/aphthoid ulcers) and i4 (diffuse inflammation with ulcers, nodules and/ or luminal narrowing). Postoperative endoscopic recurrence (PER) is defined as a Rutgeerts score ≥ 2 .

Studies demonstrated that in patients undergoing ileocolonic resections, endoscopic recurrence rates can be as high as 73% in 1 year and 85% in 3 years after surgery⁽⁵⁾. Some factors were associated with an increased risk of PER: male gender, active smoking, penetrating phenotype, extensive small bowel resection (>50cm) and previous use of corticosteroids⁽¹⁾.

The efficacy of tumor necrosis factor (TNF) alpha inhibitors in preventing endoscopic recurrence after ileocolonic resections has been established and demonstrated by several studies^(2,5,6). A recent systematic review demonstrated that anti-TNF therapies, both in mono or in combination with immunomodulators, appear to be the most effective agents to prevent PER in CD⁽⁷⁾. However, such agents are not used for all patients, in order to avoid overtreatment in cases of slower disease progression and for cost reasons. Thus, the indication for anti-TNFs after surgery is indeed reserved for cases of patients with risk factors for recurrence.

Serum infliximab (IFX) levels are associated with clinical

Declared conflict of interest of all authors: Kotze PG has received consultancy and speaking honorarium from Abbvie, Janssen, Pfizer and Takeda.
Disclosure of funding: no funding received
Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Hospital Universitário Cajuru, Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais, Curitiba, PR, Brasil.
Corresponding author: Fernanda da Silva Barbosa Baraúna. E-mail: dralfernanda.proctologia@gmail.com