



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Utilização de Agentes Biológicos na Doença Inflamatória Intestinal em Idade Pediátrica**

Maria Margarida Afonso Magalhães Lopes

---

**Maio'2017**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Utilização de Agentes Biológicos na Doença Inflamatória Intestinal em Idade Pediátrica**

Maria Margarida Afonso Magalhães Lopes

**Orientado por:**

Dra. Helena Loreto

---

**Maio'2017**

## Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) manifesta-se em idade pediátrica em cerca de 25 a 30% dos casos. Tem um percurso crónico com múltiplas remissões e recaídas. Quando se manifesta em idade pediátrica é frequentemente mais extensa, agressiva e complicada.

Com o avanço no entendimento da imunobiologia da DII, descobriu-se uma nova classe terapêutica eficaz –os biológicos. Neste trabalho pretende fazer-se uma avaliação da sua utilização em idade pediátrica, com indicação da sua forma de atuação (quer os disponíveis no mercado, quer os que se encontram em estudo), protocolos de utilização dos fármacos (incluindo que exames pedir antes da introdução, vacinações a realizar, monitorização de eficácia, como proceder em caso de complicações, critérios para mudança de terapêutica). Os dados referidos serão suportados pela apresentação sumária de casuísticas recentes e significativas de trabalhos publicados.

Palavras-chave: “Doença Inflamatória Intestinal Pediátrica”, “doença de Crohn”, “Colite Ulcerosa”, “Infliximab”, “Adalimumab”, “Certolizumab”, “Natalizumab”, “Vedolizumab”, “Golimumab”, “Fator de necrose tumoral-alfa”, “mecanismo de ação de biológicos”.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

## **Abstract**

Approximately 25 to 30% of all cases of Inflammatory Bowel Disease arise at pediatric age. This disease has a chronic course with multiple remission and relapse cycles. When it occurs in pediatric patients, it is frequently more extensive, aggressive and severe.

With the advance in understanding Inflammatory Bowel Disease immunobiology, a new and effective therapeutic class – biologics - has been found out. This paper intends to evaluate its use at pediatric age, indicating its mode of operation (both the drugs available on the market and the ones currently under study), protocols for drug use (including which tests to ask for before introduction, recommended vaccinations, effectiveness monitoring, how to proceed in case of complications, criteria for change of therapy). The data referred to will be supported by brief presentation of significant cases in recent studies.

Key-Words: “Pediatric Inflammatory Bowel Disease”, “Crohn disease”, “Ulcerative colitis”, “Infliximab”, “Adalimumab”, “Certolizumab”, “Natalizumab”, “Vedolizumab”, “Golimumab”, “Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy”, “patophysiology”, “biologics mechanism of action”.

This Final Paper expresses the author opinion and not of FML.

# Índice

Índice de Abreviaturas.....	6
Métodos .....	7
Introdução.....	8
Desequilíbrio Imunitário da Doença Inflamatória Intestinal.....	10
Mecanismos dos fármacos biológicos .....	13
Quando utilizar - Esquema terapêutico em “ <i>Step up</i> ” ou “ <i>Top Down</i> ” .....	14
Procedimentos prévios à utilização de fármacos biológicos .....	16
Esquema terapêutico e monitorização da eficácia.....	20
Perda de resposta aos fármacos biológicos.....	23
Resultados do Infliximab na Doença de Crohn Pediátrica .....	25
Resultados do Infliximab na Colite Ulcerosa Pediátrica .....	27
Efeitos adversos do Infliximab .....	28
Adalimumab na Doença Inflamatória Intestinal em idade pediátrica .....	32
Outros fármacos biológicos para a Doença Inflamatória Intestinal .....	34
Conclusão .....	38
Bibliografia.....	40

## Índice de Abreviaturas

5-ASA - Ácido 5-aminossalicílico

ADA - Adalimumab

APC - Células Apresentadoras de Antígenos

ATI - Anticorpos anti-Infliximab

CMV - Citomegalovírus

CU - Colite Ulcerosa

DC - Doença de Crohn

DII - Doença Inflamatória Intestinal

EBV - Vírus Epstein-Barr

ECCO - *European Crohn's and Colitis Organisation*

EMA - *European Medicines Agency*

ESPGHAN - *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*

EV - Endovenosa

FDA - *Food and Drug Administration*

GWASs - *Genome-Wide Association Studies*

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HSTCL - Linfoma Hepatoesplénico de células T

IFX - Infliximab

Ig – Imunoglobulina

IL - Interleucina

INF- $\gamma$  - Interferão gama

NOD - *nucleotide-binding oligomerization domains*

PCDAI - *Pediatric Chron's Activity Index*

TNF- $\alpha$  - Factor de necrose tumoral- $\alpha$

## Métodos

Para a elaboração do presente trabalho foi realizada uma pesquisa de artigos em motores de busca e bases de dados *online*: *PubMed*, *ScienceDirect* e *Elsevier*. Utilizou-se como palavras-chaves: “*Pediatric Inflammatory Bowel Disease*”, “*Crohn disease*”, “*Ulcerative colitis*”, “*Infliximab*”, “*Adalimumab*”, “*Certolizumab*”, “*Natalizumab*”, “*Vedolizumab*”, “*Golimumab*”, “*Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy*”, “*patophysiology*”, “*biologics mechanism of action*”, cruzando as mesmas.

Selecionaram-se artigos, apenas em língua Inglesa, pela leitura e análise dos seus resumos, de acordo com os objetivos da presente revisão.

No total, foram utilizados 69 artigos.

## Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma entidade nosológica que integra: Doença de Crohn (DC), Colite Ulcerosa (CU) e Colite Não Classificada.(1) Manifesta-se em idade pediátrica em cerca de 25 a 30% dos casos, tendo havido um aumento exponencial da sua incidência nos países industrializados nos últimos 50 anos.(1)

A DII tem um percurso crónico com múltiplas remissões e recaídas. Quando se manifesta em idade pediátrica é frequentemente mais extensa, agressiva e complicada.(2,3) A agudização da doença pode afetar negativamente o crescimento ou o desenvolvimento pubertário da criança, apresentando igualmente um impacto negativo psicossocial.(4)

O espectro clínico é heterogéneo, incluindo manifestações extraintestinais em 6 a 23% das crianças.(5)

A DC pode envolver qualquer parte do tubo digestivo, com uma disposição não contínua, envolvimento transmural e tem como complicações frequentes: estenoses, abscessos e fístulas.(6)

A CU é uma inflamação crónica, recidivante do cólon, com início no reto em direção proximal, de forma contínua, por uma extensão variável, sem envolvimento do intestino delgado.(5)

A apresentação em idade pediátrica tem particularidades. A DC restrita ao íleo é menos comum nesta faixa etária em relação aos adultos e, de facto, mais de 50% dos pacientes tem ileocolite como manifestação inicial.(7) Há envolvimento do trato gastrointestinal alto (esófago, estômago e duodeno) em cerca de 30% das crianças com DC.(7) A CU tem uma apresentação extensa em cerca de 60 a 80% em idade pediátrica, o dobro do que ocorre em adultos, sendo consequentemente mais severa.(8) Em idade pediátrica há necessidade de colectomia em 30 a 40% em 10 anos, enquanto em adultos é apenas de 20%.(8) Ainda, as crianças com CU têm duas vezes mais probabilidade de necessitarem de internamento por exacerbação do que os adultos.(8)

A etiologia da DII é desconhecida, porém é sabido que uma interação complexa de fatores genéticos, luminiais e ambientais é responsável por desencadear uma resposta imunitária inapropriada na mucosa intestinal.(9)

Não existe um sintoma, sinal ou teste diagnóstico que permita, isoladamente, estabelecer o diagnóstico de DII. Para o diagnóstico é necessária a combinação da

avaliação clínica com critérios endoscópicos, histológicos, imagiológicos, laboratoriais e a avaliação da resposta à terapêutica.(5)

Basicamente, a terapia médica convencional para a DC consiste: na indução de remissão com nutrição entérica exclusiva, como primeira linha, corticosteróides como segunda linha e antibióticos na doença perianal fistulizante; seguida de terapia de manutenção com tiopurinas ou metotrexato. Mas, se houver completa remissão no contexto de variáveis de baixo risco, poderá não ser feita qualquer tipo de terapia de manutenção, ou então nutrição entérica parcial, com ou sem ácido 5-aminossalicílico (5-ASA).(10) Na CU utiliza-se como primeira linha de terapia de indução 5-ASA oral, com ou sem a preparação tópica do mesmo, e corticosteroides como segunda linha. A manutenção da doença é feita com 5-ASA ou, caso esta falhe, tiopurinas.(8)

Com avanço no entendimento da imunobiologia da DII, descobriu-se uma nova classe terapêutica eficaz –os biológicos.(11)

Estes têm como alvo moléculas e mecanismos centrais na patogénese desta entidade. O Infiximab (IFX), o primeiro destes fármacos disponível, é um anticorpo monoclonal dirigido contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). (11) Na verdade, os agentes anti-TNF- $\alpha$  são largamente utilizados como fármacos modificadores de doenças em patologias como: Artrite reumatóide, psoríase, dermatoses inflamatórias e vasculites.(12)

Desde então, outros biológicos têm sido desenvolvidos – Adalimumab (ADA), Certolizumab, Golimumab, Natalizumab e o Vedolizumab, havendo vários ainda em fase de desenvolvimento.(11)

Atualmente, o IFX e o ADA estão aprovados para tratar DC refratária em idade pediátrica. Na CU apenas o IFX está aprovado, no entanto o ADA acaba por ser utilizado *off-label* na doença refratária ao primeiro fármaco.(13)

Quanto a manifestações extra-intestinais, há evidência que o IFX é eficaz em pacientes pediátricos em contexto de pioderma gangrenoso, envolvimento orofacial, eritema nodoso, linfedema idiopático e uveíte.(14)

As guidelines atuais da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO)/*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) recomendam que se utilizem agentes anti-TNF- $\alpha$  atempadamente na presença de manifestações extra-intestinais severas ou com critérios de gravidade.(10)

## Desequilíbrio Imunitário da Doença Inflamatória Intestinal

Apesar dos mecanismos patofisiológicos da DII ainda não serem totalmente compreendidos, sabe-se que estão associados a um desequilíbrio imunológico da mucosa intestinal.(9,15) O sistema imune da mucosa interage continuamente com o conteúdo intestinal: as bactérias saprófitas e os nutrientes são tolerados. Para uma resposta imune intestinal apropriada é importante que este sistema consiga distinguir os organismos invasores dos inofensivos. Nesta doença, células do sistema imunitário adaptativo, por lesão ou predisposição genética, reagem contra auto-antígenos, resultando num estado de inflamação crônica.(15,16)

O Epitélio Intestinal forma a barreira protetora e a defesa do hospedeiro contra o ambiente luminal perigoso, com permeabilidade seletiva e absorção de nutrientes. A barreira intestinal é composta por uma espessa camada de muco, uma camada epitelial composta por vários subtipos de células intestinais especializadas, como células absorptivas, caliciformes, enteroendócrinas, células de *Paneth*, entre outras (células *M*, células *Cup* e células *Tuft*).<sup>(9)</sup> Estas células são essenciais em manter a homeostase intestinal, ao separar o lúmen, da lâmina própria (que contém anticorpos secretores de imunoglobulina (Ig) A, plasmócitos, macrófagos, células dendríticas, células T) e, portanto, a microbiota, das células imunitárias subjacentes.<sup>(9,16)</sup> Uma desregulação da diferenciação destas células, desempenha um papel importante na patogénese da DII.<sup>(9)</sup>

O TNF- $\alpha$  e Interferão gama (INF- $\gamma$ ) induzem a apoptose das células epiteliais e aumentam a permeabilidade das “*tight junctions*”, com perda da função de barreira e translocação dos antígenos luminiais.<sup>(9,15,16)</sup>

A microbiota entérica é um complexo ecossistema, com aproximadamente 300 a 500 espécies diferentes de bactérias. Atualmente, há evidência que o balanço da imunidade inata e adaptativa a este nível é crítica para a homeostase do microambiente da mucosa gastrointestinal.<sup>(16,17)</sup>

Uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e microbiológicos contribuem para uma ativação sustida da resposta imune e não imune da mucosa, culminando, em condições normais, num estado de inflamação "controlada" da mucosa.<sup>(16,17)</sup> Para isto contribui um balanço delicado de linfócitos - Th1, Th17, Th2, Th3, Th9 e Treg- que têm o papel de promover tolerância imunológica, de modo a que não se crie uma resposta imunitária contra as bactérias comensais.<sup>(17)</sup> As células Th1, que produzem INF- $\gamma$  e Interleucina (IL) 2, são responsáveis pela imunidade celular que é

necessária para a erradicação de patógenos intracelulares e para a imunidade a longo prazo contra agentes infecciosos. Quando não há uma regulação apropriada da resposta Th1 na mucosa gastrointestinal, desenvolve-se uma inflamação intestinal crônica. Isto é apoiado por modelos de DII em ratos, nos quais se verificou uma abundância de linfócitos Th1 na mucosa e sobre-expressão de citocinas produzidas por estas células.(16)

Já as células Th2 produzem citocinas estimuladoras da produção de anticorpos pelos Linfócitos B – IL-4, IL-5, IL-10 e IL-23 –, e estão envolvidas na defesa contra parasitas helmínticos extracelulares.(16)

Apesar de a CU ser frequentemente descrita como uma doença Th2-mediada, e a DC Th1-mediada, o clássico paradigma está recentemente a ser posto em causa.(17)

Células do sistema imunitário inato, como macrófagos e células dendríticas, especializam-se em identificar padrões moleculares de microrganismos através de “*pattern recognition receptors*”, tal como os “*toll-like receptors*” e “*nucleotide-binding oligomerization domains*”(NOD).(17) Por exemplo, a mutação do gene CARD-15 conduz a deficiência da proteína NOD2, com consequente alteração da resposta imunitária da lâmina própria.(9,17) Há evidência que a mutação deste gene está associada à ocorrência de DII, especialmente DC.(17)

Na DC a produção, por Células Apresentadoras de Antígenos (APC) e macrófagos, de IL-12 e IL-18 cria uma diferenciação preferencial de linfócitos Th1, que irão produzir mais citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ . Visto que estas células Th1 ainda estimulam as APC a libertar mais citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18), cria-se um ciclo autossustentável de inflamação.(16)

Na CU a principal IL responsável pela cronicidade da inflamação é a IL-13. Apesar de haver envolvimento de células Th2, também está presente uma resposta Th1, com secreção de IL-4, IL-5 e IL-9. Tudo isto vai favorecer a translocação de espécies de bactérias específicas com ativação de células imunes e inflamação da mucosa.(17)

Pensava-se que, se um mediador da cascata de citocinas responsável pela inflamação crônica da DII fosse inibido, haveriam outras que iriam orquestrar as mesmas consequências patológicas. No entanto, após se ter verificado a eficácia do IFX, um inibidor do TNF- $\alpha$ , este paradigma foi posto em causa. Atualmente sabe-se que há uma hierarquia na cascata de citocinas, de tal modo que alguns mediadores inflamatórios são mais importantes que outros. O TNF- $\alpha$  é, portanto, um elemento chave na patogénese da DII, responsável pelo dano tecidual da mucosa intestinal.(16)

O seu papel crucial na manutenção da inflamação crónica também é apoiado pelo facto de haver aumento da concentração desta molécula nas fezes, soro e mucosa intestinal destes pacientes.(13,17) Além da sua importância nos sintomas gastrointestinais esta molécula é também responsável por manifestações extra-intestinais da DII, como, por exemplo, febre, anorexia e artrite.(13,16)

## Mecanismos dos fármacos biológicos

A primeira molécula anti- TNF- $\alpha$  a ser disponibilizada comercialmente foi o IFX, um anticorpo quimérico monoclonal IgG1.(17) Este é formado por um segmento de proteína de rato que contém o sítio de ligação à TNF- $\alpha$ , a região variável, e por outra porção de imunoglobulina humana responsável pela função efetora do anticorpo, a região constante(13,17). Esta molécula é 75% humana e 25% murínica.(13)

Foi posteriormente desenvolvido o ADA - uma IgG1 recombinante monoclonal humanizada de administração subcutânea, que é utilizada nos casos que não respondem ao IFX.(17,18)

Estes dois fármacos ligam-se ao TNF- $\alpha$  solúvel e transmembranar neutralizando-o e podem ativar outros mecanismos como: indução de apoptose de linfócitos T e monócitos, bloqueio de produção de anticorpos e fatores de crescimento de células T *helper* e inibição da ativação do complemento.(13,17)

Um estudo holandês descreveu um novo mecanismo dos fármacos anti-TNF- $\alpha$  – indução de macrófagos regulatórios na mucosa de pacientes com DII. Estes macrófagos reguladores possuem capacidades immunossupressivas, ao produzirem citocinas anti-inflamatórias e inibirem a proliferação de células T.(13)

Existem atualmente outros fármacos biológicos em estudo: o Certolizumab, um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao TNF- $\alpha$ ; O Golimumab, anticorpo humanizado anti-TNF- $\alpha$ ; o Natalizumab e o Vedolizumab, que são anticorpos monoclonais humanizados que têm como alvo a sub-unidade  $\alpha$ 4 de moléculas de adesão leucocitárias, inibindo a adesão e migração dos leucócitos para o tecido inflamado; O Ustekinumab um anticorpo monoclonal contra a subunidade p40 da Interleucina-12/23; Tocilizumab um anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor da IL-6.(17,19,20)

## Quando utilizar - Esquema terapêutico em “*Step up*” ou “*Top Down*”

A estratégia convencional de tratamento da DII é em esquema “*Step up*”, isto é, há um escalonamento de drogas de acordo com a severidade, resposta e localização da doença.(12,21)

Os fármacos biológicos são considerados como última linha após 5-ASA, nutrição entérica exclusiva, corticosteróides e imunomoduladores.(12)

Com a crescente evidência da tolerabilidade e eficácia dos biológicos, equacionou-se a possibilidade de um esquema terapêutico “*Top down*”, ou seja, inicia-se o tratamento agressivamente com biológicos, em combinação ou não com imunomoduladores.(12)

Um estudo em adultos com DC concluiu que a utilização “*Top down*” de fármacos anti-TNF- $\alpha$  estava associada a menor necessidade de escalar a dose deste fármaco ou trocar para outro da mesma classe, menor utilização de corticosteroides e menores taxas de cirurgia.(22)

Outros benefícios incluem a rápida estabilização da doença, com consequente limitação da progressão da mesma e menor desenvolvimento de complicações como, por exemplo, estenoses e fístulas na DC.(12,21)

Em crianças esta nova estratégia pode ser particularmente importante, já que, pelo menos nos casos graves não respondedores à terapêutica de indução, permite evitar o uso de corticóides, que têm efeitos adversos particularmente deletérios nesta idade.(12)

Num ensaio aberto randomizado, em adultos, comparou-se a estratégia “*Top-down*” com azatioprina e IFX versus o esquema tradicional. Verificou-se maior taxa de remissão no primeiro grupo (61.5%) do que no segundo (42.2%).(23)

A estratégia “*Step up*” baseia-se no racional de evitar sobretratar pacientes com formas mais leves da doença, nos quais o risco de efeitos adversos das terapias agressivas superam os benefícios. Deste modo, o desafio é identificar os doentes que têm pequena probabilidade de responder às terapias convencionais, e que muito provavelmente iriam beneficiar de biológicos.(12,21)

Até serem identificados parâmetros mais precisos que predigam quais as crianças a beneficiar de terapia de indução primária com fármacos anti-TNF- $\alpha$ , podem utilizar-se os seguintes fatores como preditores de mau prognóstico(10):

- Grandes ulcerações na mucosa do cólon;

- Doença severa apesar de terapia de indução adequada;
- Doença pan-entérica;
- Grave atraso de crescimento ( $> -2,5$  *z scores* estatura);
- Osteoporose severa;
- Doença fibroestenótica ou penetrante à apresentação inicial;
- Doença perianal severa.

Já foram identificados, em pacientes pediátricos, vários polimorfismos genéticos que predisõem a resistência a corticóides, o que poderá ter interesse no futuro para identificar qual a estratégia - "*Step up*" ou "*Top down*" - que mais iria beneficiar o doente. Por exemplo, o Polimorfismo de Nucleótido Único *BclII* relaciona-se com uma sensibilidade aumentada a corticosteróides.(24)

Por outro lado, como a resposta aos biológicos é variável (há doentes que respondem parcialmente e outros que rapidamente deixam de responder), também seria importante identificar quais são aqueles que irão ter uma melhor resposta a estes fármacos.(25) Estudos de *Genome-Wide Association Studies* (GWASs) identificaram polimorfismos genéticos relacionados com a função das citocinas específicas da patogénese da DII, que no futuro poderão ser importantes como critério de um modelo de predição da resposta a agentes anti-TNF- $\alpha$  em pacientes pediátricos.(17,25)

## Procedimentos prévios à utilização de fármacos biológicos

Antes de se iniciarem fármacos biológicos deve-se fazer uma avaliação cuidadosa do doente, de modo a excluir contraindicações à terapia com agentes anti-TNF- $\alpha$ , incluindo a eventual existência de doenças intercorrentes que possam ser agravadas por esses fármacos.

O IFX está contraindicado em doentes com tuberculose ativa, infeção grave, oportunista ou intra-abdominal, sépsis, história de doença desmielinizante, doença maligna e insuficiência cardíaca congestiva.(6)

Deve-se pesquisar dados indicadores do risco de infeção como história de infeção bacteriana e fúngica, varicela, risco de tuberculose ativa ou latente (estado de vacinação, contacto potencial com doentes com tuberculose, país de origem, estadia prolongada em zonas endémicas), viagem a zonas tropicais ou com infeções endémicas.(26)

Recomenda-se um exame físico geral, com atenção à auscultação cardiopulmonar e pesquisa de adenopatias, e avaliação laboratorial.(26) Recomenda-se um hemograma e o estudo dos marcadores hepáticos, que deverão posteriormente ser repetidos como parte do esquema de monitorização.(27) De notar que na presença de infeção, esta deve ser tratada antes de se iniciarem fármacos biológicos.(26) Devem-se ainda pesquisar sorologias infecciosas como: Hepatite B e C, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Citomegalovírus (CMV), Vírus Epstein-Barr (EBV), e Vírus Varicela Zoster, este último se houver incerteza quanto a infeção precedente.(26,28)

Ainda não foi bem estudada a influência dos fármacos biológicos na Hepatite B crónica, mas já foram descritos casos de reativação do vírus durante o tratamento com anti-TNF- $\alpha$  em adultos. No entanto note-se que na maioria desses casos os doentes estavam a receber concomitantemente outra terapêutica imunomoduladora (como corticóides e tiopurinas), o que sugere que um grau mais profundo de imunossupressão é necessário para a reativação do vírus.(26) Está recomendado que os pacientes com infeção crónica devem começar, duas semanas antes do início do fármaco biológico, terapia antiviral profilática, que deve ser mantida pelo menos durante 12 meses após a cessação da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ .(28)

Não é conhecida o efeito do TNF- $\alpha$  na replicação do vírus da Hepatite C, mas especula-se que os fármacos anti-TNF- $\alpha$  poderão ter um impacto positivo no controlo da mesma.(28,29) De acordo com a escassa evidência disponível, os imunomoduladores não parecem ter efeitos prejudiciais no curso da Hepatite C, nem aumentaram a progressão

para cirrose, exceto em doentes co-infetados com Hepatite B e HIV. Porém, devido à falta de estudos, principalmente em idade pediátrica, recomenda-se a pesquisa de infeção por Hepatite C, antes de se iniciarem biológicos, com monitorização regular da função hepática caso se confirme positividade para este vírus.(26,28,29)

O aumento das concentrações de TNF- $\alpha$  em doentes com HIV está associado a maiores taxas de replicação do vírus, a doença mais avançada e a complicações infecciosas. Há relatos em adultos HIV positivos a realizar IFX, por DII ou Artrite Reumatoide, que mostraram que o fármaco anti-TNF- $\alpha$  não teve efeitos deletérios no curso da infeção por este vírus. No entanto, devido à possibilidade de estes pacientes poderem vir a necessitar de outros fármacos imunomoduladores, nesse caso com risco acrescido de infeções oportunistas, esta sorologia deve ser sempre pesquisada antes de se iniciarem biológicos.(26,29)

A infeção latente ou subclínica por CMV não é uma contraindicação à iniciação dos fármacos biológicos. De facto, apesar de este vírus poder persistir numa forma latente após a infeção primária, durante a terapia imunomoduladora na DII é raro haver desenvolvimento de doença severa pelo mesmo (por exemplo, meningo-encefalite, pneumonite, hepatite, esofagite e colite).(26) Quando há reativação do vírus nestas condições, é habitualmente assintomática. Contudo, deve-se excluir colite por CMV, através de PCR (*polymerase chain reaction*) de biópsia, ou imunohistoquímica.(29) Isto é importante na medida em que pode imitar ou estar associada a uma exacerbação da DII, especialmente em doentes imunocomprometidos. Por sua vez, tal está relacionado com um pior prognóstico e maior taxa de colectomia.(26) Deste modo, conclui-se que, na ausência de infeção severa por CMV, o tratamento com biológicos pode ser iniciado e continuado. Já no caso de infeção severa, dever-se-á tratar com ganciclovir durante 2-3 semanas, parar eventuais fármacos imunossuppressores que o paciente esteja a receber e protelar o início de fármacos biológicos.(26,29)

Está indicada a pesquisa da sorologia do EBV antes de se iniciar fármacos imunomoduladores na DII. Tal é importante na medida em que a infeção primária por este vírus durante essa terapêutica é frequentemente severa, podendo mesmo ser fatal. Caso tal se verifique, deve-se reduzir a dose ou suspender os fármacos imunomoduladores. Pode-se considerar administrar ganciclovir ou foscarnet, apesar de não haverem ensaios que comprovem o seu benefício. Por outro lado, há evidência de haver risco, apesar de pequeno, de linfoma associado ao EBV em doentes com DII a realizar imunomoduladores. Porém note-se que este risco parece ser maior com

tiopurinas, do que com os fármacos anti-TNF- $\alpha$ . É de notar que a reativação de EBV latente com este tipo de terapêutica não é preocupante, visto que é frequentemente autolimitada e assintomática.(26,28)

Nos doentes sem uma história clara de varicela deve-se pesquisar a sorologia para este vírus. Esta doença é frequentemente mais severa e potencialmente fatal em doentes imunocomprometidos, causando pneumonia, hepatite, encefalite ou complicações hemorrágicas (trombocitopenia ou Coagulação Intravascular Disseminada). Os doentes seronegativos deverão completar a vacinação pelo menos 3 semanas antes de se iniciarem os fármacos biológicos.(26)

Uma das maiores preocupações decorrentes da terapia anti-TNF- $\alpha$  é a reativação de tuberculose latente. Deste modo, está recomendado o despiste de tuberculose antes de iniciar estes fármacos com prova de Mantoux e Radiografia de Tórax.(13,14) Vários autores aconselham testes mais sensíveis que o Mantoux, como os Testes de Libertação de Interferão Gama (testes IGRA), desenvolvidos para detetar tuberculose latente, uma vez que em doentes com DII há uma alta incidência de anergia após a administração do derivado proteico purificado.(13,28) Por outro lado, se os doentes já estão a fazer terapias imunossupressoras, também há o risco de se obter um falso-negativo no teste de Mantoux.(10,30) A tuberculose latente deve ser tratada antes de se iniciarem agentes biológicos, com Isoniazida por pelo menos 9 meses em crianças. O teste de eleição deve ser repetido anualmente.(31)

Há indicação para a realização de uma Ressonância Magnética Nuclear pélvica, para detetar coleções, abscessos, fístulas e estenoses.(30) Nesses casos, será mais apropriado antibioterapia, drenagem do abscesso, fistulotomia, inserção de *seton* ou dilatação endoscópica antes de iniciar fármacos biológicos.(10,30) Ainda, o fenótipo fibroestenótico está associado a menores taxas de resposta à terapia anti-TNF- $\alpha$ , e como tal, poderá ser prudente considerar como primeira abordagem cirurgia ou dilatação endoscópica.(32)

Quanto à vacinação, sabe-se que vacinas inativadas podem ser administradas com segurança nas crianças com DII, mesmo quando imunossuprimidas.(28) No entanto, está contraindicado o uso de vacinas vivas em doentes pediátricos a receber fármacos biológicos- por exemplo, vacina contra o Sarampo, Parotidite, Varíola e Rubéola.(28) Nos doentes cronicamente imunossuprimidos, deve-se evitar a vacinação contra a Raiva, a Febre Tifóide, a Varicela, o Bacilo Calmette-Guerin e a Febre Amarela.(31)

A capacidade de desenvolver uma resposta imunológica adequada a vacinas vivas pode estar atenuada se a criança estiver imunossuprimida farmacologicamente. Pelo que a administração das vacinas deve ser feita pelo menos 3 semanas antes de se iniciarem biológicos. Por outro lado, há uma resposta adequada 3 meses a 1 ano após a descontinuação deste tipo de terapia.(28)

Em pacientes não vacinados, recomenda-se, pelo menos 3 semanas antes de iniciar biológicos, a vacinação contra Difteria, Tétano, Tosse Convulsa, Poliomielite, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria meningitidis C*, a Hepatite A e B e a infecções por *Streptococcus pneumoniae*.(31)

A vacina contra *influenza* é segura e não afeta a atividade da doença. Em pacientes pediátricos com DII que não estão a receber fármacos imunomoduladores, a taxa de conversão serológica da vacina *influenza* é cerca de 33-85%. Como tal recomenda-se que seja prescrita anualmente a crianças imunossuprimidas com mais de 6 meses de idade.(14)

Recomenda-se também a vacinação contra HPV, atualmente incluída no plano nacional de vacinação, em mulheres jovens, visto que há um aumento do risco de displasia cervical com o estado de imunossupressão.(14)

Pacientes sem história de varicela e seronegativos para mesma devem ser imunizados antes de iniciarem fármacos biológicos.(4)

Ainda, e com maior interesse em pacientes mais velhos, deve-se encorajar a cessação tabágica, visto que o tabaco reduz a eficácia dos fármacos anti-TNF- $\alpha$  e aumenta o risco de perda de resposta.(32)

## Esquema terapêutico e monitorização da eficácia

Em relação ao IFX, as *guidelines* da gestão da DII em idade pediátrica do Reino Unido e ECCO/ESPGHAN recomendam a dose de 5 mg/kg endovenosa (EV) para induzir remissão, administrada na semana 0, 2, e 6.(27,30)

Seguidamente, inicia-se terapia de manutenção com este mesmo fármaco - 5 mg/kg EV a cada 8 semanas.(30)

Em caso de necessidade, por exemplo, se houver perda de resposta ou baixos níveis sorológicos do IFX, pode-se aumentar a dose até 10 mg/kg, ou diminuir o intervalo de administração para até cada 4 semanas.(30)

Deve-se considerar reduzir a dose quando os níveis sorológicos ultrapassam os 8-10 µg/ml, ou quando o doente atinge remissão de longa data.(30)

Sumariamente, a avaliação da eficácia do tratamento incluiu a verificação de melhoria sintomática, ganho de peso e, mais tarde, melhoria da velocidade de crescimento, remissão bioquímica (resolução de marcadores sorológicos e fecais de inflamação) e, em casos selecionados, endoscopia e colonoscopia para confirmar a resolução de lesões.(10)

Quanto à melhoria sintomática, esta pode ser avaliada através do *Pediatric Chron's Activity Index* (PCDAI), que é um score de atividade clínica, com indicadores clínicos e laboratoriais, feito especialmente para avaliar a DC em idade pediátrica. O PCDAI vai de 0-100 pontos, com gravidade crescente. Menos de 10 pontos indica doença inativa, 11-30 doença leve e mais de 30 pontos indica doença moderada a severa. Uma diminuição de 12.5 pontos em relação à avaliação inicial evidencia melhoria clínica.(33) No caso da Colite Ulcerosa existe o *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI), um score validado não invasivo, que se baseia apenas na clínica e que é fácil de se aplicar diariamente. Este varia entre 0 a 85 pontos. Considera-se atividade leve da doença dos 10-34 pontos, moderada dos 35-64 pontos e grave a partir dos 65 pontos. A resposta clínica significativa à terapia é definida por uma queda de pelo menos 20 pontos. Já a remissão clínica completa exige um PUCAI menor que 10 pontos.(8)

Na DII, mas principalmente na DC, é comum encontrar atraso no crescimento, atraso pubertário e diminuição da densidade óssea. Apesar da otimização da terapêutica, numa proporção substancial de crianças pode persistir uma má progressão estaturponderal.(11) A etiologia da falência de crescimento vista na DC é multifatorial e ainda mal entendida, mas os maiores determinantes parecem ser a malnutrição crónica, mau

controle da doença com subsequente excesso de citocinas pró-inflamatórias e a terapia com corticoides.(11,14,30) Há evidência que o aumento das citocinas pró-inflamatórias, como acontece na DII, inibem a condrogênese ao nível da placa de crescimento dos ossos, aumentam a reabsorção óssea e afetam o Eixo Hormona de Crescimento/Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1.(11)

Deste modo, a avaliação do peso, altura e estadio pubertário deve ser feita no início da doença e a cada 3 ou 6 meses ao longo do curso da doença.(30) Esta apreciação pode dar indicações quanto à eficácia dos biológicos no controle da doença. Malik *et al.* num estudo publicado em 2011, na Inglaterra, com 28 crianças com DC, com idades compreendidas entre 6 e 17 anos (média 13 anos), demonstrou que a terapia com IFX aumentou em 50% a velocidade de crescimento nos primeiros 12 meses após o início deste fármaco. Ainda, mostrou que esta melhoria se verificou em crianças que ainda não tinham sido expostas a corticosteróides exógenos, o que sugere que o efeito promotor de crescimento do IFX não se dá apenas pelo seu efeito “poupador de glucocorticoides”.(11) Porém, deve-se ter em atenção que um estudo multicêntrico prospetivo (realizado nos Estados Unidos da América e publicado em 2009), com 176 crianças com DC, estadio Tanner I-III e com idade média de 10 anos, determinou que, se a criança já tinha atraso de crescimento ao diagnóstico, a utilização de IFX não melhorava o crescimento a uma taxa estatisticamente significativa.(34)

Existem marcadores de regeneração da mucosa intestinal e de recorrência da doença luminal que, por serem não invasivos, têm particular interesse nas crianças - calprotectina fecal e lactoferrina fecal. Porém, o valor *cut-off* formal que indicaria necessidade de mudança do esquema terapêutico ainda não foi determinado. (10,32)

A incapacidade de se atingir uma normalização da Proteína C Reativa basal dos doentes com DII também é um marcador provável de perda de resposta em pacientes tratados com IFX. Um aumento deste parâmetro conjugado com diminuição dos níveis dos fármacos biológicos também é preditor de perda de resposta. No entanto, note-se que este princípio não é aplicável a todos os doentes, visto que nem todos têm uma Proteína C Reativa basal elevada como parte do curso da sua DII. (32,35)

É possível realizar medição do nível sorológico dos fármacos biológicos através de *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), o que permite inferir informações importantes acerca da resposta à terapêutica.(35) Estas medições foram reportadas como sendo mais custo-efetivas do que a escalada empírica da dose de biológicos, com resultados clínicos semelhantes. Contudo, muitos estudos utilizaram *cut-offs* diferentes

quanto aos níveis sorológicos de biológicos, não se sabendo ainda com certeza quais são os valores ideais a atingir. Se este exame não estiver disponível, é igualmente lícito utilizar os níveis de Proteína C Reativa e calprotectina fecal como indicadores de necessidade de ajuste da dose. (35)

Está recomendado pelo menos uma avaliação por ano para ponderar se o IFX pode ser descontinuado.(30) De facto, nos doentes que se mantêm em remissão com agentes anti- TNF- $\alpha$  - confirmado por endoscopia, calprotectina fecal e/ou exames de imagem - deve-se descalonar esse fármaco para tiopurinas ou metotrexato.(8,10)

## Perda de resposta aos fármacos biológicos

O insucesso dos fármacos biológicos pode ocorrer devido a efeitos adversos, perda de resposta primária ou secundária.(32)

A perda de resposta primária define-se como ausência de resposta à fase de indução, durante as primeiras 6 semanas. Já a perda de resposta secundária ocorre quando um doente respondeu inicialmente à terapêutica, mas teve deterioração ou recidiva da doença, apesar de continuar o esquema de administração do fármaco.(10,32)

Porém, antes de se diagnosticar perda de resposta primária ou secundária deve-se fazer uma investigação extensiva para provar que se está perante um diagnóstico correto e para esclarecer se os sintomas presentes são devidos a inflamação descontrolada, apesar do tratamento correto, e não a efeitos adversos da medicação, complicações ou outras patologias que podem ter emergido.(32) Deste modo deve-se considerar a possibilidade de: complicações como sépsis, estenoses ou abscessos, sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado, intolerância à lactose, síndrome do intestino irritável, diarreia por má absorção de sais biliares, infeção concomitante (*Clostridium difficile*, ou um agente oportunista como o CMV, por exemplo) e doença maligna.(10,30,32)

Os mecanismos subjacentes à perda de resposta são multifatoriais e relacionam-se com as características da doença (fenótipo, localização, severidade), do fármaco (farmacocinética, farmacodinâmica e imunogenicidade) e com o regime da toma. Equaciona-se a possibilidade de perda fecal de anti- TNF- $\alpha$  pela mucosa inflamada tanto na DC como na CU. Noutros, o mecanismo principal responsável pela doença não será mediado por TNF- $\alpha$ .(32)

A perda de resposta primária à terapia anti- TNF- $\alpha$  deve ser avaliada após a segunda ou terceira dose.(10) O estudo pediátrico REACH (2007) - multicêntrico (Norte América, Europa Ocidental e Israel), randomizado, *open-label*, em 112 crianças com DC (com PCDAI >30 pontos e idades compreendidas entre os 6 e 17 anos)- mostrou que cerca de 90% das crianças responderam à indução com terapia anti-TNF- $\alpha$ . Tal sugere que esta faixa etária tem menor probabilidade de perda de resposta primária – em adultos, demonstrou-se perda de resposta primária em 13-40% dos pacientes com DC.(32,36)

Há vários preditores de perda de resposta primária: diagnóstico há mais de 2 anos, fenótipo fistulizante e tabagismo, que foi o único fator ambiental encontrado até à data.(32) Estudos de GWASs revelaram que a CU com positividade para pANCA está independentemente associada à perda de resposta primária a agentes anti-TNF- $\alpha$ .(25)

A abordagem a seguir na perda de resposta primária vai depender dos níveis sorológicos do fármaco e da presença de anticorpos anti-IFX (ATI).(32)

Se estiverem presentes níveis adequados do medicamento anti-TNF- $\alpha$ , sem anticorpos então deverá ponderar-se trocar a classe terapêutica. Neste caso, em adultos, a probabilidade de obter resposta com um segundo fármaco anti-TNF- $\alpha$  é aproximadamente 50%.(32) As *guidelines* da ECCO/ESPGHAN, sobre o tratamento da DC em idade pediátrica, também corrobora que nesta situação a troca para outro fármaco anti-TNF- $\alpha$  está associado a baixa probabilidade de resposta.(10)

Na presença de baixas concentrações do fármaco, sem ATI, dever-se-á tentar duplicar a dose ou diminuir o intervalo entre administrações.(32)

Se por volta da 12<sup>a</sup> à 14<sup>a</sup> semana de tratamento se identificarem ATI com baixa concomitante dos níveis sorológicos, deve-se trocar para outro fármaco da mesma classe ou adicionar um imunomodulador (tiopurina ou metotrexato), dado que estes podem eliminar os anticorpos, ou permitir a re-sensibilização ao biológico. Esta última opção está associada a uma diminuição dos níveis de ATI, com restauração da concentração sorológica do fármaco biológico para níveis terapêuticos.(10,32,37)

A perda de resposta secundária ocorre a uma taxa de 13% por ano em doentes adultos com DC a realizar IFX ou ADA.(32) Em crianças, o estudo REACH demonstrou que aos 12 meses, 36.5% das crianças que tinham entrado em fase de manutenção com IFX perdeu resposta.(35)<sup>35</sup>

Tem-se como preditores de perda de resposta secundária: tabagismo, obesidade (Índice de Massa Corporal  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), maior duração da doença, CDAI basal elevado (em adultos), fenótipo fibroestenótico.(32)

Nesta situação, quando se verificam baixos níveis de IFX e de ATI, ou ausência dos últimos, deve-se primeiro verificar a *compliance* à terapêutica. Se esta for adequada, pode-se optar por escalar a dose - aumentado a mesma ou diminuindo o intervalo entre administrações.(10,32) Em adultos, este escalonamento foi eficaz em 86% de pacientes com DC.(32)

No caso de imunogenicidade, isto é, quando se têm baixos níveis do fármaco com altos níveis de ATI, há duas possibilidades de intervenção: pode-se trocar para outro fármaco anti-TNF- $\alpha$ ; ou adicionar um imunomodulador.(10,32,37)

No caso de perda de resposta secundária com concentrações terapêuticas de IFX (sem ATI) deve-se parar o mesmo, e instituir outra classe farmacológica.(32)

## Resultados do Infliximab na Doença de Crohn Pediátrica

O IFX é eficaz tanto a induzir resposta clínica e remissão, como na terapia de manutenção da DC pediátrica.(14,27)

De acordo com as *guidelines* do Reino Unido o IFX deverá ser utilizado na DC não responsiva, quando a terapia de indução, incluindo altas doses intravenosas de corticóides, falharam em induzir remissão. A DC refratária a corticosteroides é definida como presença de doença ativa apesar de dose e duração adequada (1-2 mg/kg/dia, mínimo 20 mg/dia, durante pelo menos 2 semanas).(30)

O IFX também pode ter indicação no tratamento de complicações perianais e fístulas enterocutâneas, não descurando a utilização de antibioterapia adequada e procedimentos cirúrgicos (drenagem de abscesso e fistulotomia, por exemplo). Enquanto que as *guidelines* da gestão da DII do Reino Unido recomendam a sua utilização apenas como última linha (após tentativa com tiopurinas), as *Guidelines* da ECCO/ESPGHAN afirmam que se pode utilizar um agente anti-TNF- $\alpha$  como indução primária e manutenção.(10,30) Note-se há poucos estudos em crianças sobre a eficácia do IFX no fenótipo fistulizante.(32)

O maior estudo realizado na população pediátrica sobre o IFX na DC foi o REACH.(13) Neste participaram 112 pacientes, com doença moderada a severa, (idade média 13.3 anos, 59% do sexo masculino, duração de doença de 2 anos) tratados com IFX 5mg/kg às 0, 2 e 6 semanas. Foi estabelecido como *endpoint* primário a resposta clínica à 10<sup>a</sup> semana - diminuição do PCDAI em 15 pontos ou mais, e menor ou igual a 30. Os *endpoints* secundários foram resposta clínica e remissão (PCDAI $\leq$ 10) à 54<sup>a</sup> semana. Verificou-se que 88% responderam e 59% estavam em remissão à 10<sup>a</sup> semana. As taxas de resposta à 10<sup>a</sup> semana são mais baixas em adultos – 66.7% de resposta clínica e 39.1% de remissão.(36)

Ainda, no estudo REACH, para estudar o IFX como tratamento de manutenção, criaram 2 grupos - à 10<sup>a</sup> semana os pacientes respondedores foram randomizados para receberem IFX a cada 8 ou 12 semanas.(36)

À 54<sup>a</sup> semana, dos pacientes a receber IFX a cada 8 semanas como manutenção, 64% mantiveram a resposta clínica (versus 33% do grupo a receber o fármaco a cada 12 semanas) e 56% alcançaram remissão (versus 24% do grupo a receber o fármaco a cada 12 semanas). Isto demonstrou a clara superioridade do esquema de administração a cada 8 semanas em manter remissão, em relação ao de intervalos de 12 semanas.(36) Vários

estudos em idade pediátrica e adulta mostraram que o esquema a cada 8 semanas estava associado a menor taxa de imunogenicidade, melhor regeneração das lesões endoscópicas e melhoria da qualidade de vida.(38)

No estudo REACH também se verificou melhoria significativa da qualidade de vida tanto à 10<sup>a</sup> como à 54<sup>a</sup> semana (avaliado pelo questionário IMPACT III).(36)

Hyams et al., noutro estudo multicêntrico (Estados Unidos e Canadá) realizado em crianças com DC e menos de 16 anos, concluiu que a remissão clínica sem necessidade de corticóides foi 26%, 44% e 33% aos 0-1, 1-2 e 2-3 anos após a iniciação de IFX, respetivamente – concluiu-se então que o IFX pode ser “poupador de corticosteroides”.(39)

Crombe et al. num estudo de coorte realizado em França, que incluiu 120 crianças com DC e menos de 17 anos de idade, demonstrou que nos responsivos ao IFX o risco de cirurgia no primeiro e terceiro ano é reduzido em dois terços. Ainda, verificou que este risco era significativamente menor nos pacientes com esquema programado de IFX em relação ao que recebiam administrações episódicas.(40)

Atualmente, há a tendência para se começar a considerar como objetivo terapêutico, não apenas a melhoria da sintomatologia, mas também a cura das lesões da mucosa, que restaura a absorção de nutrientes e minimiza a perda proteica.(41,42) A este novo objetivo deu-se o nome de “*deep remission*”.(41) Em adultos com DC verificou-se que, às 4 semanas depois de uma única administração de IFX, 95% das úlceras do cólon ascendente e reto, e 74-79% das úlceras do resto do cólon e íleo terminal tinham desaparecido.(42) Esta regeneração da mucosa associou-se a menor número de hospitalizações, a menor necessidade de cirurgia e, se induzida numa fase inicial da doença, a remissão clínica livre de corticosteróides a longo prazo.(10,32,42) Doentes adultos com DC e regeneração completa das úlceras aos 2 anos de terapia com IFX tiveram taxas maiores de remissão livre de corticóides durante 3 a 4 anos, comparado com aqueles que mantiveram lesões presentes à endoscopia (71% *versus* 27.3%, respetivamente).(32) Consequentemente, põe-se como hipótese, que a regeneração completa da mucosa nestes doentes, pode mudar a história natural da doença.(10,43) Contudo, ainda não há uma definição validada de “*deep remission*”, nem foram definidos critérios *cut-off* para remissão ou melhoria endoscópica.(43)

## Resultados do Infliximab na Colite Ulcerosa Pediátrica

O IFX é eficaz como indutor de remissão e na terapêutica de manutenção em pacientes em idade pediátrica com CU moderada a severa, que não responderam às terapias convencionais (5-ASA, corticosteróides e tiopurinas) ou em doentes dependentes de corticosteróides.(8,14) Este agente anti-TFN- $\alpha$  mostrou ainda eficácia na “*pouchitis*” refratária à terapia convencional, em estudos em adultos.(8)

Em 2012 elaborou-se um estudo prospetivo multicêntrico (Estados Unidos, Canada, Bélgica e Holanda) sobre a eficácia e segurança do IFX na CU moderada a severa em idade pediátrica (60 crianças com idade entre 6 e 17 anos). Administraram 5mg/kg de IFX à semana 0, 2 e 6. À 8ª semana 73.3% dos pacientes tinham atingido o *endpoint* primário - diminuição do Score de Mayo  $\geq 30\%$  e  $\geq 3$  pontos. O Score de Mayo é um índice de avaliação de gravidade crescente de colite ulcerosa (de 0 a 12 pontos) que inclui achados clínicos e endoscópicos.(44)

De seguida, distribuíram estes participantes por dois grupos: um recebia IFX a cada 8 semanas e outro a cada 12 semanas. À 54ª semana 38.1% dos doentes do grupo das 8 semanas mantinha-se em remissão, em comparação com apenas 18.2% no grupo das 12 semanas. Estes resultados confirmaram que o IFX pode ser utilizado como terapia de manutenção, no entanto com menos eficácia que na DC pediátrica. É mais eficaz com o esquema de 8 semanas de intervalo.(44)

Colombel et al. realizou um estudo em adultos sob IFX, em que os dividiu em diferentes grupos consoante a melhoria das lesões da mucosa. Concluiu que os indivíduos que atingiram completa regeneração das lesões endoscópicas eram mais propícios a manter remissão sem necessidade de corticóides e era menor a probabilidade de necessitarem de colectomia. O desaparecimento das lesões endoscópicas também está associada à diminuição da necessidade de hospitalização.(45)

Há cada vez mais dados que sugerem o potencial do IFX como fármaco de manutenção na CU e modificador de doença, quando todas as opções terapêuticas convencionais falharam no controlo da mesma. De facto, atualmente há dados de vários estudos retrospectivos que sugerem que o IFX parece atrasar ou mesmo prevenir a necessidade de cirurgia em crianças e adolescentes com CU resistente ou dependente de corticóides.(8,13)

## Efeitos adversos do Infiximab

Há necessidade de mais informação pediátrica em relação aos efeitos adversos do IFX, visto que grande parte é extrapolada de dados de adultos.(12) De facto, não há nenhum estudo prospetivo, “*placebo-controlled*”, duplamente cego sobre a terapia anti-TNF- $\alpha$  no tratamento da DC em crianças.(14) O maior realizado foi o REACH, existindo também estudos de caso.(14)

Os efeitos adversos mais importantes relatados com o IFX são: reativação de tuberculose latente, histoplasmose, varicela, doença maligna, síndromes linfoproliferativas fatais, anafilaxia, doença do soro, síndrome lupus-*like* e infeções graves.(6) Porém, os mais comuns são infeções e reações de infusão.(46)

A presença de ATI pode ter vários desfechos: reações agudas de infusão, hipersensibilidade tardia e diminuição do nível sérico de IFX, com subsequente diminuição ou perda completa de resposta à terapia.(13) Mais raramente, em adultos foi descrito uma síndrome lúpus-*like*.(47)

Miele et al. determinou que a prevalência de ATI em crianças a receber IFX como terapia de manutenção é cerca de 35,5%.(48) Também Candon et al. determinou uma prevalência semelhante - 35,7%.(49)

Em adultos, há estudos que sugerem que a melhor estratégia para minimizar a formação de anticorpos anti-biológicos é o esquema de administração do fármaco às 0, 2 e 6 semanas na fase aguda, seguido de infusões de 8 em 8 semanas.(48) Porém, Miele et al. não encontrou influência do intervalo entre administração IFX na formação de ATI em crianças e jovens adultos.(48)

Ainda, o risco de formação de ATI em crianças é menor se o paciente estiver a receber concomitantemente imunomoduladores, como tiopurinas.(48)

A reação de infusão é um dos efeitos adversos mais comuns da terapia anti-TNF- $\alpha$ . (13) Em estudos pediátricos, a incidência de reações de infusão vai de 0% a 38,6% (17 a 18% de doentes com DC do estudo REACH).(13,36)

Estas são frequentemente ligeiras, com sintomas como *flushing*, tonturas, dispneia, náuseas, cefaleias e taquicardia.(13) Quando severas (tais como: hipotensão, hipoxemia, dispneia grave ou choque anafilático), constituem uma contraindicação à continuação do IFX.(10)

Sugerem-se como fatores de risco para este efeito adverso em crianças: sexo feminino, terapêutica imunomoduladora há menos de 4 meses e reação de infusão

prévia.(14) Ainda, foi encontrado uma correlação positiva entre o risco de reação de infusão e a concentração de ATI.(48)

Pré-medicação com anti-histamínicos, antipiréticos e corticosteroides não preveniram este efeito adverso.(13,14) No entanto, apesar disto, é sugerido esta pré-medicação se há antecedentes de reação de infusão, com o objetivo de melhorar os sintomas subsequentes.(14,30,48)

A hipersensibilidade tardia à terapia anti-TNF- $\alpha$ , que ocorre após pelo menos 1 dia depois da infusão desse agente, tem sintomas similares à doença do soro: febre, artralguas e edema articular e por vezes *rash*. Ocorre em 0-8% dos pacientes pediátricos a receberem este fármaco.(13)

Quanto às infecções, a maioria reportada em idade pediátrica a realizar fármacos biológicos não são graves.(28)

As infecções com maior gravidade reportadas foram: pneumonia, sépsis, histoplasmoze, tuberculose disseminada, infecção por *Listeria monocytogenes*, Herpes Zoster e outros agentes oportunistas.(13) Num estudo em 82 pacientes pediátricos com DC tratados com IFX, 3 foram infetados com Herpes Zoster e 1 teve meningite a *L. monocytogenes*.(28) Ainda, há 1 caso reportado de Histoplasmoze e *Pneumocystis pneumonia* numa criança tratada com IFX. (28) No entanto, apesar da terapêutica com biológicos em adultos apresentar um risco conhecido de infecções severas, actualmente, não há evidência formal que os biológicos em crianças impliquem directamente um maior risco de infecções graves.(28) Porém, note-se que a combinação de IFX com outra medicação imunossupressora, aumenta o risco de infecção, principalmente oportunista.(13,14,38)

De facto, em doentes pediátricos malnutridos a fazer terapia imunossupressora tripla, ou dupla (incluindo IFX ou inibidores da calcineurina) e em crianças com menos de seis anos de idade e manifestações severas, é aconselhado profilaxia com cotrimoxazole para *Pneumocystis jiroveci*.(28)

Um estudo em adultos com DII mostrou que, apesar de haver um aumento do risco de infecção com IFX, este risco era maior quanto mais a severa a doença, bem como com o uso associado de corticóides e analgésicos narcóticos.(13)

No estudo REACH, a frequência de infecções graves que requereram hospitalização foi 5,7% no grupo que recebeu IFX em intervalos de 8 semanas, e 8% no grupo que recebeu em intervalos de 12 semanas. Durante os 36 meses de *follow up* da

extensão do estudo REACH o efeito adverso mais prevalente foram as infecções respiratórias.(36)

Dado que está bem documentado o risco de linfoma em contexto de imunossupressão, a utilização a longo prazo de agentes anti-TNF- $\alpha$  na DII levanta preocupações quanto a este risco, principalmente em doentes a fazer concomitantemente tiopurinas ou metotrexato.(38) Na verdade, estudos em doentes com artrite reumatoide já revelaram um risco aumentado de malignidade com os fármacos TNF- $\alpha$ .(38)

Os resultados de estudos em adultos com DII sobre o risco de doenças linfoproliferativas decorrente da terapia anti-TNF- $\alpha$  são contraditórios. Vários estudos em pacientes com DII não encontraram um risco aumentado de malignidade com esta terapia.(13,38) Contudo, ensaios clínicos, análises retrospectivas e vigilância pós-comercialização mostraram um pequeno risco de linfoma em pacientes com DII a receber IFX ou outros biológicos.(38) Mas note-se que este risco não foi claramente quantificado e, até à data ainda não se sabe se o risco está relacionado com a severidade e cronicidade da inflamação decorrente da DII ou com a imunossupressão iatrogénica. Possivelmente, será devido a uma combinação de ambos os fatores mencionados anteriormente.(28,38)

Apesar disto, há evidência que o uso concomitante de tiopurinas e agentes anti-TNF- $\alpha$  está associado a um maior risco de linfoma, especialmente o Linfoma Hepatoesplénico de células T (HSTCL), uma forma rara muito agressiva de Linfoma Não-Hodgkin.(13,14,27,38) O risco deste surge principalmente em jovens do sexo masculino com DC, entre os 18-25 anos de idade.(13,14)

Nas *guidelines* da Gestão da DC da ECCO/ESPGHAN de 2014 há referência a 40 casos documentados de HSTCL em adolescentes e jovens adultos com DII. Metade destes estavam a realizar tiopurinas isolamente por tempo prolongado, enquanto que a outra metade estavam sob esse fármaco em associação com agentes anti-TNF- $\alpha$  por períodos variáveis.(27)

Na verdade, não há relatos de casos de HSTCL em pacientes com DII em monoterapia com IFX.(12) Assim sendo, se o doente se encontrar em remissão, deve-se considerar parar tiopurinas após 6 meses de terapia concomitante com IFX.(30)

Sabe-se que em adultos o IFX pode agravar a insuficiência cardíaca.(50,51) Por outro lado, também há evidências da indução de novo desta patologia cardíaca em doentes sem antecedentes de doença cardiovascular. Estes melhoraram após a descontinuação do IFX.(51)

Um estudo pediátrico avaliou a função cardíaca em 12 doentes sob IFX com DII (4 do sexo feminino, idade média de 14 anos) - 9 com DC e 3 com CU. Verificou-se dilatação das câmaras cardíacas em cinco doentes e hipertrofia do septo em dois. Estes resultados apontam para um aumento do risco de arritmias.(51) Porém, mais estudos deverão ser realizados antes que se possam elaborar recomendações quanto à avaliação cardíaca nos doentes em idade pediatria medicados com IFX.(50)

Já se observaram, embora raramente, casos de síndrome encefálico reversível em doentes em idade pediátrica, com DC sob IFX. Esta síndrome caracterizou-se por cefaleias, crises epiléticas, alterações visuais e do estado mental, com edema vasogénico nos exames de imagem. Apesar de ainda não estar definido uma correlação direta com o IFX, os médicos assistentes devem estar alerta para esta possibilidade.(46)

Também já foram descritos casos de psoríase induzida pelo IFX em crianças com DC – 8% num estudo com 73 participantes. Os casos foram leves e envolveram principalmente a face. Não houve necessidade de interrupção do fármaco.(10,52)

## Adalimumab na Doença Inflamatória Intestinal em idade pediátrica

Em pacientes adultos com DII foi provado que o ADA é eficaz como terapêutica de indução e manutenção na DC e UC.(13)

Com base na literatura em adultos e em idade pediátrica, o ADA deve ser iniciado na dose de 2,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo 160mg) por administração subcutânea, passando, após 2 semanas, para 1,2 mg/m<sup>2</sup> (máximo 80 mg) e, posteriormente, 0,6 mg/m<sup>2</sup> (máximo 40mg) de 15 em 15 dias. Também foram propostas outras doses com o mesmo esquema: Para doentes com menos de 40 kg, 80mg-40mg-20mg; E para aqueles com mais de 40 kg 160mg-80mg-40mg.(10)

O ADA é eficaz e seguro em pacientes com DC em idade pediátrica que tinham perdido a resposta ao IFX.(53,54) Por extrapolação de dados em adultos, o ADA pode ser utilizado *off-label* na CU em crianças com pelo menos 6 anos de idade.(55)

O estudo retrospectivo, multicêntrico (realizado nos Estados Unidos) – RESEAT (*Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy*) - concluiu que o ADA é eficaz como terapia de resgate na DC moderada a severa previamente tratada com IFX.(53) Participaram 115 doentes com menos de 18 anos, cuja idade média de início da doença foi aos 11 anos e que receberam a primeira dose de ADA 4,7 anos (em média) após o diagnóstico. Verificou-se que com ADA na dose de 40 mg de 15 em 15 dias, a resposta clínica (avaliada pelo *Physician Global Assessment* (PGA) como ligeira ou inativa, ou pelo PCDAI como uma diminuição de  $\geq 15$  pontos) foi de 65, 71 e 70% aos 3, 6 e 12 meses, respetivamente. A remissão livre de esteroides (PCDAI <10) às 3, 6 e 12 meses foi de 22%, 33%, e 42% respetivamente.(53)

Este estudo ainda concluiu que o ADA funcionou como poupador de corticóides, visto que se conseguiu descontinuí-los em dois terços dos pacientes que necessitaram deles na fase de indução.(53)

Realçar que não se verificaram mortes, doença maligna e infeções oportunistas.(53) No Reino Unido foram reportadas 2 mortes em crianças a receber ADA, relacionadas com sépsis. No entanto, note-se que ambas estavam a receber outros fármacos imunossupressores e tinham cateteres venosos centrais *in situ*.(28) Considera-se que o perfil de efeitos adversos do ADA é semelhante ao do IFX.(27)

Há poucos estudos sobre a eficácia do ADA na fase inicial da doença e em doentes em idade pediátrica “naive” ao IFX.(18) Um pequeno estudo pediátrico que envolveu a

participação de 4 doentes com DC, que nunca tinham realizado fármacos anti-TNF- $\alpha$  (3 receberam ADA em estratégia “*Step Up*” e o restante em “*Top Down*”), mostrou eficácia do ADA em induzir remissão e manutenção.(18)

Foi descrita melhoria a curto prazo do crescimento linear em crianças com DC que entraram em remissão da doença com ADA. Mas tal não se verificou nos doentes que continuaram com doença ativa, apesar do tratamento.(56)

Em dois pequenos estudos prospetivos o ADA foi eficiente no tratamento da uveíte como manifestação extraintestinal da DC.(14)

Na CU o ADA é eficaz em pacientes que perderam a resposta ou são intolerantes ao IFX. Um estudo mostrou que dois de três doentes pediátricos com CU, que tinham perdido resposta ou eram intolerantes ao IFX, responderam ao ADA.(14)

As *guidelines* da ECCO sobre a gestão da CU em idade pediátrica afirmam que o ADA deve ser apenas utilizado em doentes que perderam resposta ou foram intolerantes ao IFX.(8)

O ADA, visto que é um anticorpo humanizado, é menos imunogénico que o IFX – foi descrito que 9.2% de pacientes adultos desenvolviam anticorpos anti-ADA.(13,53) Outra vantagem em relação ao IFX é a possibilidade de ser administrado em casa (em comparação com o IFX que é administrado EV).(18)

## Outros fármacos biológicos para a Doença Inflamatória Intestinal

Como mencionado anteriormente, em doentes pediátricos com DC estão apenas aprovados dois fármacos biológicos - o IFX e ADA. No entanto, nos pacientes que não respondem a estes tem-se utilizado o Certolizumab e o Vedolizumab *off-label*.(57)

O Certolizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado (porção Fab) que se liga ao TNF- $\alpha$ .(17) Este está conjugado com uma fração de polietileno glicol, que prolonga a sua semivida e confere proteção contra o reconhecimento pelo sistema imune, tornando-o menos imunogénico que o IFX e ADA.(57,58) Apesar de ainda haver poucos estudos, a eficácia do Certolizumab não parece ser afetada pelo desenvolvimento de anticorpos contra o mesmo.(59)

Foi sugerido que por não possuir uma região Fc, tem um melhor perfil de segurança, visto que há menos probabilidade de efeitos mediados pelo mesmo, como citotoxicidade dependente do complemento e de anticorpos.(57,59)

Em adultos com DC moderada a severa, este biológico na dose de 400 mg a cada 4 semanas foi eficaz como terapia de indução e manutenção. Este esquema demonstrou eficácia semelhante ao IFX e ADA em adultos.(17,47)

O estudo WELCOME avaliou a eficácia do Certolizumab em adultos com DC moderada a grave com perda de resposta secundária ao IFX. Estes receberam uma dose de indução de 400 mg à semana 0, 2 e 4. Na sexta semana, 62% (334 de 539) tinham respondido, isto é tiveram uma redução de pelo menos 100 pontos do score CDAI. A manutenção da resposta à 29ª semana verificou-se em: 39.9% (67 de 168) do grupo que o recebeu a cada 4 semanas; e em 36.6% (59 de 161) no grupo com administrações a cada 2 semanas. Foram detetados anticorpos contra este fármaco em 6% dos pacientes no esquema de quatro em quatro semanas.(60)

Outro estudo determinou que o Certolizumab é mais eficiente em induzir remissão em pacientes que o iniciaram no primeiro ano desde o diagnóstico, e naqueles que nunca tinham recebido IFX.(57)

Devido à escassez de dados em crianças sobre este biológico, deve ser apenas considerado excecionalmente como terapêutica de resgate em casos refratários aos fármacos convencionais. Há contudo estudos em curso para determinar a segurança, eficácia e dose ótima do Certolizumab em idade pediátrica.(58)

Na DII há infiltração leucocitária da lâmina intestinal própria.(61) Como tal, foram desenvolvidos dois anticorpos monoclonais humanizados –Vedolizumab e Natalizumab - que impedem a interação das integrinas leucocitárias com o endotélio, inibindo a adesão destas células ao mesmo e, conseqüentemente, o seu extravasamento para o tecido inflamado.(61)

O Vedolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo a sub-unidade  $\alpha 4$  das moléculas de adesão leucocitárias  $\alpha 4\beta 7$ . Esta integrina interage com MAdCAM-1, que é principalmente expressa no endotélio das vénulas da lâmina própria do intestino delgado e do cólon e nas placas de *Peyer*. Portanto, este fármaco vai inibir a adesão e migração dos leucócitos para o trato gastrointestinal.(57) Foi aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de adultos com CU ou DC moderada a grave que não toleraram, não responderam adequadamente ou perderam resposta à terapia médica convencional ou a biológicos anti-TNF- $\alpha$ .(17,61)

O estudo GEMINI I em adultos com CU mostrou a eficácia estatisticamente significativa, mas baixa, do Vedolizumab *versus* placebo em induzir à 6ª semana de tratamento resposta clínica (47,1% *versus* 25,5%), remissão clínica (16,9% *versus* 5,4%) e regeneração das lesões endoscópicas (40,9% *versus* 24,8%).(62) Conquanto, à 52ª semana a remissão aumentou para 41,1% no grupo sob Vedolizumab, e 15,9% sob placebo.(62)

No estudo GEMINI II em adultos com DC o Vedolizumab não teve significância estatística em induzir remissão clínica à 6ª semana de tratamento. Porém, o estudo GEMINI III sugeriu que a resposta clínica e remissão estatisticamente significativa pode ser atingida à 10ª semana de tratamento.(63) Foi concluído que o Vedolizumab tem um início de ação lento e modesto na DC ativa em adultos, e pior taxa de remissão do que na CU.(57)

Dados retrospectivos em idade pediátrica (entre 1 e 16 anos, com idade média 11.2) mostraram que 3 pacientes com CU sob Vedolizumab atingiram remissão às 14 semanas (PUCAI $\leq$ 10). Contudo, nesse mesmo período apenas 4 de 9 doentes com DC entraram em remissão (PCDAI $\leq$ 10).(64)

Apesar de ainda haverem poucos dados em idade pediátrica, este fármaco biológico é utilizado *off-label* em crianças com CU refratária aos fármacos anti-TNF- $\alpha$ .(64)

O Natalizumab tem como alvo a subunidade  $\alpha 4$  das moléculas de adesão leucocitárias  $\alpha 4\beta 7$  e  $\alpha 4\beta 1$ . A integrina  $\alpha 4\beta 1$  interage com a VCAM-1, que está sobre-expressa no endotélio vascular na DC.(61) No entanto, também é expressa no cérebro, sendo importante na prevenção da infeção do mesmo pelo vírus John Cunningham.(61,65) Este fármaco está aprovado pela FDA, mas não pela EMA, para a DC moderada a severa em adultos.(58,61) É de notar que, após se terem verificado 3 casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva associada ao vírus John Cunningham em pacientes sob Natalizumab (2 casos em pacientes com Esclerose Múltipla e 1 com DC), este foi temporariamente retirado do mercado. Foi posteriormente reintroduzido nos Estados Unidos, com indicação para se evitar imunossupressão concomitante e se restringir o uso de corticosteróides.(47) Devem ser feitas avaliações neurológicas periódicas.(58)

Os fatores de risco para leucoencefalopatia multifocal progressiva são anticorpos IgG positivos para o vírus John Cunningham antes da iniciação do Natalizumab, duração prolongada do tratamento com o mesmo e uso prévio de terapia imunossupressiva.(47)

No estudo ENACT-1, sobre a utilização de Natalizumab em adultos com DC, não se verificaram diferenças na resposta ou remissão à 10ª semana entre os grupos que receberam placebo ou este biológico. Contudo, o estudo ENACT-2 registou uma diferença significativa à 36ª semana – remissão em 44% no grupo sob Natalizumab versus 26% sob placebo.(66)

Foi realizado um estudo sobre a eficácia deste biológico em 38 doentes com DC refratária, de idade compreendida entre os 12 e 17 anos. Este foi administrado em 31 pacientes na dose de 3mg/kg às 0, 4 e 8 semanas. À 10ª semana houve resposta clínica em 55% (descida de pelo menos 15 no *score* PCDAI) e remissão em 29% (PCDAI $\leq$ 10). Verificaram-se anticorpos anti-Natalizumab em 8%. Registaram-se efeitos adversos em 84% dos participantes e os mais comuns foram cefaleias e febre. Não se verificaram infeções oportunistas ou linfomas.(67)

O Golimumab é um anticorpo humanizado anti-TNF- $\alpha$  aprovado pela FDA e EMA para a CU refratária a corticosteróides e azatioprina.(61) Estudos em adultos suportam o uso deste fármaco em doentes com CU ativa que nunca realizaram terapia anti- TNF- $\alpha$  – verificou-se remissão clínica em 17.8% (versus 6.4% com placebo) e melhoria significativa na regeneração das lesões endoscópicas (42,2% versus 28,7% com placebo).(68)

Um estudo pediátrico em 35 pacientes com CU (moderada a severa), que nunca tinha realizado fármacos anti-TNF- $\alpha$ , medicados com Golimumab demonstrou à 6ª semana remissão em 34% (PUCAI $\leq$ 10) e regeneração quase completa das lesões endoscópicas em 54%.(69)

O Certolizumab, Vedolizumab e Golimumab podem ser administrados por injeção subcutânea.(17)

Há um ensaio de fase II sobre o Daclizumab (um anticorpo humanizado anti-IL2) em doentes (com 12 anos ou mais) com CU moderada a severa; e outro ensaio em fase I/II sobre o Visilizumab (anticorpo anti-CD3) em doentes com CU com idade superior a 15 anos.(64)

O Ustekinumab, um anticorpo monoclonal contra a subunidade p40 da Interleucina-12/23 (em estudo de fase III), e o Tocilizumab, um anticorpo monoclonal humanizado contra o recetor da IL-6 (em estudo de fase II), parecem ser promissoras para o tratamento da DC.(17,61)

## Conclusão

A emergência dos fármacos biológicos mudou drasticamente a abordagem terapêutica na Doença Inflamatória Intestinal em idade pediátrica, tornando-se cruciais na doença grave e refratária. Nas últimas décadas a grande aprendizagem sobre o uso ótimo destes agentes, em termos de seleção de pacientes, esquema e monitorização terapêutica permitiu resultados excelentes de remissão a longo prazo, em crianças e adolescentes que de outra forma teriam de ser submetidas a terapêuticas altamente agressivas. Por serem fármacos imunomoduladores, há a preocupação quanto à ocorrência de infecções oportunistas durante a sua toma, pelo que é feita uma avaliação cuidadosa do risco infeccioso e profilaxia adequada, prévia à sua utilização. Há poucos dados pediátricos quanto aos efeitos adversos dos biológicos, mas sabe-se que os efeitos adversos mais comuns do Infliximab são as reações de infusão e infecções, sendo a maioria não graves (embora existam relatos de reações adversas mais graves). Ressalva-se a necessidade de mais estudos nesta área e em específico nesta faixa etária.

Para além dos fármacos mais utilizados – Infliximab e Adalimumab –, existem outros já aplicados na clínica, mas com poucos relatos sobre o seu uso em pediatria, tais como o Certolizumab e o Vedolizumab. Encontram-se ainda em estudo outros fármacos que poderão ser promissores para o tratamento da Doença Inflamatória Intestinal.

## **Agradecimentos**

Um agradecimento especial à minha orientadora de tese, Dra. Helena Loreto, cuja dedicação, simpatia e disponibilidade foi imprescindível para a realização deste trabalho.

À minha família e amigos.

## Bibliografia

1. Fernandes, A., Bacalhau, S. & Cabral, J. (2011) Doença Inflamatória Intestinal Pediátrica - Uma Patologia em Crescendo? *Acta Med Port* 24:333–338.
2. Round, N. et al. (2008) Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 135:1114–1122.
3. Cuffari, C. (2009) Diagnostic considerations in pediatric inflammatory bowel disease management. *Gastroenterol. Hepatol.* 5:775–783.
4. Rufo, P. et al. (2012) Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 55:93–108.
5. Levine, A. et al. (2014) ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JPGN* 58: 795–806.
6. Glick, S. & Carvalho, R. (2011) Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr. Rev.* 32:1-14.
7. Kliegman, R., Stanton, B., St Geme III, J. & Schor, N. Inflammatory Bowel Disease. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier; 2016. 236:1824
8. Turner, D. et al. (2012) Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 55:340–361.
9. Coskun, M. (2014) Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Front. Med.* 1:1-24.
10. Ruemmele, F. M. et al. (2014) Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis* 8:1179–1207.
11. Malik, S. et al. (2011) Improvement in growth of children with Crohn disease following anti-TNF- $\alpha$  therapy can be independent of pubertal progress and glucocorticoid reduction. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 52:31–37.
12. Yang, L., Alex, G. & Catto-Smith, A. (2012) The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Pediatr.* 24:609–614.
13. Urlep, D., Perisic, V. & Orel, R. (2013) Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Zdr. Vestn.* 82:36–44.

14. Mahadeven, U. et al. (2011) The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: Pregnancy and Pediatrics. *Am J Gastroenterol* 106:199–212.
15. Neurath, M. F. (2014) Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 14:329–342.
16. Plevy, S. (2002) The immunology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 31:77–92.
17. de Mattos, B. et al. (2015) Inflammatory Bowel Disease: An Overview of Immune Mechanisms and Biological Treatments. *Mediators Inflamm.* 1–11.
18. Martín-de-Carpi, J., Pociello, N. & Varea, V. (2010) Long-term efficacy of adalimumab in Paediatric Crohn's disease patients naive to other anti-TNF therapies. *J. Crohn's Colitis* 4:594–598.
19. Smolen, J. et al. (2013) Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann. Rheum. Dis.* 72:482–92.
20. Bickston, S. & Muniyappa, K. (2010) Natalizumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev. Clin. Immunol* 6:513–519.
21. Hommes, D. & Oldenburg, B. (2007) Biological therapies in inflammatory bowel disease: top-down or bottom-up? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 23:395–399.
22. Rubin, D., Uluscu, O. & Sederman, R. (2012) Response to biologic therapy in Crohn's disease is improved with early treatment: An analysis of health claims data. *Inflamm. Bowel Dis.* 18:2225–2231.
23. D'Haens, G. et al. (2008) Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 371:660–667.
24. De Iudicibus, S. et al. (2011) Genetic Predictors of Glucocorticoid Response in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *J. Clin. Gastroenterol.* 45: 1–7.
25. Dubinsky, M. et al. (2010) Genome Wide Association Predictors of Anti-TNF $\alpha$  Therapeutic Responsiveness in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 16:1357–1366.

26. Rahier, J. F. et al. (2014) Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* 8:443–468.
27. Ruemmele, F. et al. (2014) Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis* 8:1179–1207.
28. Veereman-Wauters, G. et al. (2012) Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 54:830–837.
29. Nordgaard-Iassen, I. et al. (2011) Guidelines for Screening, Prophylaxis and Critical Information prior To Initiating Anti-TNF-Alpha Treatment. *Dan. Med. J.* 59:1–12.
30. Sandhu, B. et al. (2010) Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 50:S1–S13.
31. Aberra, F. & Lichtenstein, G. (2005) Methods to Avoid Infections in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 11:685–695.
32. Ding, N., Hart, A. & Cruz, P. (2016) Predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease – algorithm for practical management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 43:30–51.
33. Hyams, J. et al. (1991) Development and Validation of a Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 12:439–447.
34. Pfefferkorn, M. et al. (2009) Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with crohn disease despite current treatment paradigms. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 48:168–174.
35. Moss, A. (2015) Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Rep.* 3:63–68.
36. Hyams, J. et al. (2007) Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology* 132:863–873.
37. Ben-Horin, S. et al. (2013) Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11:444–447.

38. Cucchiara, S. et al. (2009) Pediatric inflammatory bowel diseases and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 48:257–267.
39. Hyams, J. et al. (2009) Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 15:816–822.
40. Crombe, V. et al. (2011) Long-term outcome of treatment with infliximab in pediatric-onset Crohn's disease: A population-based study. *Inflamm. Bowel Dis.* 17:2144–2152.
41. Beaugerie, L. & Sokol, H. (2012) Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J. Gastroenterol.* 18:3806–3813.
42. D'Haens, G. (2004) Mucosal Healing in Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 10:479–480.
43. Orlando, A. et al. (2013) Clinical implications of mucosal healing in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease* 45:986–991.
44. Hyams, J. et al. (2012) Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10:391–399.
45. Colombel, J. et al. (2011) Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 141:1194–1201.
46. Haddock, R., Garrick, V., Horrocks, I. & Russell, R. K. (2011) A case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with Crohn's disease treated with Infliximab. *J. Crohn's Colitis* 5:623–627.
47. de Silva, S., Devlin, S. & Panaccione, R. (2010) Optimizing the safety of biologic therapy for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7:93–101.
48. Miele, E., Markowitz, J., Mamula, P. & Baldassano, R. (2004) Human Antichimeric Antibody in Children and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease Receiving Infliximab. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 38:502–508.
49. Candon, S. et al. (2006) Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin. Immunol.* 118:11–19.
50. Vilar, P., de Carpi, J., Acuña, C. & Masiques, M. L. (2007) Infliximab in paediatric inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* 1:2–9.

51. Barbato, M. B. et al. (2006) Cardiac Involvement in Children with IBD During Infliximab Therapy. *Inflamm. Bowel Dis.* 12:828–829.
52. Hiremath, G., Duffy, L. & Leibowitz, I. (2011) Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 52: 230–232.
53. Rosh, J. et al. (2009) Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 104:3042–3049.
54. Viola, F. et al. (2009) Efficacy of Adalimumab in Moderate-to-Severe Pediatric Crohn's Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 104:2566–2571.
55. Wiernicka, A., Dadalski, M., Szycha, M., Oracz, G. & Kierkus, J. (2014) Biological therapy for pediatric ulcerative colitis. *Postępy Nauk Med.* 27:197–201.
56. Malik, S. et al. (2012) The effects of anti-TNF- $\alpha$  treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis* 6:337–344.
57. Lahad, A. & Weiss, B. (2015) Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 6:33–42.
58. Bousvaros, A. (2010) Use of immunomodulators and biologic therapies in children with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 6:659–666.
59. Lichtenstein, G. (2013) Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 6:269–293.
60. Sandborn, W. et al. (2007) Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 357:228–238.
61. Amiot, A. & Peyrin-Biroulet, L. (2015) Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 8:66–82.
62. Feagan, B. et al. (2013) Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 369:699–710.
63. Sandborn, W. et al. (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 369:711–721.
64. Russell, R. K., Hansen, R. & Turner, D. (2016) New treatments for ulcerative colitis: do we have pediatric data? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 12:701–704.
65. Selewski, D., Shah, G., Segal, B., Rajdev, P. & Mukherji, S. (2010) Natalizumab (Tysabri). *American Journal of Neuroradiology* 31:1588–1590.

66. Sandborn, W. J. et al. (2005) Natalizumab Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 353:1912–1925.
67. Hyams, J. et al. (2007) Natalizumab Therapy for Moderate to Severe Crohn Disease in Adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 44:185–191.
68. Sandborn, W. et al. (2014) Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 146:85–95.
69. Hyams J, Griffiths A, Veereman-Wauters G, et al. (2016) A multicenter open-label study assessing pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous golimumab in pediatric subjects with moderately-severely active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 22:S1-39.

