UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA

ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

ANA RITA JORGE TIAGO

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2019

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA

ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE TERAPÊUTICA BIOLÓGICA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

ANA RITA JORGE TIAGO

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientador: Doutor João Pedro Fidalgo Rocha, Professor Auxiliar

2019

RESUMO

Contexto: vários ensaios clínicos demonstram que a terapêutica biológica com fármacos anti-TNF-α (anti-fator de necrose tumoral-alfa) são eficazes em induzir a remissão e prevenir o aparecimento de recidivas na doença de Crohn. Atualmente o fármaco anti-TNF-α de primeira linha é o infliximab. Com este trabalho pretende-se descrever e caracterizar o *switch* terapêutico de infliximab para adalimumab ou, a escolha de adalimumab como primeira linha em doentes *naive* a terapêutica biológica. Este estudo foi realizado num hospital português com o objetivo de comparar os resultados obtidos na prática clínica hospitalar, com dados publicados recentemente.

Métodos: Estudo descritivo, observacional e retrospetivo que incluiu todos os doentes com doença de Crohn que iniciaram terapêutica com adalimumab entre 2016 e Junho de 2019. A efetividade do infliximab e do adalimumab e os motivos para o *switch* terapêutico foram avaliados através da determinação dos seguintes indicadores: segurança, indicadores relevantes de autoimunidade na doença inflamatória intestinal, indução da remissão, manutenção da remissão, velocidade de resposta à terapêutica e remissão a longo prazo.
Os dados foram recolhidos entre 24/06/2019 e 28/06/2019 a partir dos registos clínicos.

Resultados: Dos 13 doentes incluídos, a maioria era do sexo feminino (9 doentes) com idade mediana de 30 anos. O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início da terapêutica foi 6 anos para o infliximab e 13 anos para o adalimumab. A duração média do tratamento foi 2,5 anos para o infliximab e 2 anos para o adalimumab. A maioria dos doentes apresentava atividade no íleon, com comportamento não estenosante, com historial cirúrgico, presença de complicações e presença de manifestações extraintestinais (maioritariamente do tipo artropatias). Oito doentes iniciaram adalimumab, pós-infliximab, principalmente por motivos de ineficácia/progressão sendo que, apenas um doente, manifestou reações adversas ao infliximab com necessidade de suspensão da terapêutica. Cinco doentes iniciaram adalimumab como primeira linha de terapêutica biológica maioritariamente por motivos de facilidade de adesão. O adalimumab teve, no geral, melhores resultados na indução e manutenção da remissão, na resposta clínica e na remissão a longo prazo quando comparado com o infliximab.

Conclusão: Concentrações séricas subterapêuticas de fármaco e presença de anticorpos antifármaco, estão associadas a aumento de atividade inflamatória. A justificação mais prevalente para o switch terapêutico de infliximab para adalimumab foi ineficácia/progressão.

Palavras-chave: doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, *switch* terapêutico, infliximab e adalimumab.

ABSTRACT

Background: Several studies demonstrate that the anti-tumor necrosis factor-α therapies are effective in inducing remission and preventing relapse of Chron's disease. Infliximab is the first option within the different anti-tumor necrosis factor-α agents. The purpose of this study is to describe and characterize the therapeutic switch from infliximab to adalimumab or the reasons behind the choice of adalimumab as first-line therapy in patients naïve to biological treatment. This study was conducted in a Portuguese hospital with the goal to compare the results obtained from hospital clinical practice and cross-referencing them with recently published data.

Methods: Descriptive, observational and retrospective study that included all patients with Chron's disease that initiated treatment with adalimumab between 2016 and June 2019. The effectiveness of infliximab and adalimumab treatment and the reasons underlying the therapeutic switch were assessed based on security, biological markers of inflammatory bowel disease, induction of remission, maintenance of remission, response to treatment and long-term remission. Data was collected from clinical records between 24/06/2019 and 28/06/2019.

Results: Of the 13 patients included in the study, most were female (9 patients) with a median age of 30 years. Duration of disease prior to commencement of anti-TNF-α therapy was 6 years for infliximab and 13 years for adalimumab. The duration of therapy was 2.5 years for infliximab and 2 years for adalimumab. Most patients had the following characteristics: ileal localized disease, non-stricturing behavior, surgical history, presence of complications and presence of extra-intestinal manifestations (mainly arthropathies). Eight patients began therapy with adalimumab after previous treatment with infliximab mostly for inefficacy/progression reasons. Only 1 patient suspended the treatment with infliximab due to adverse reactions. Five patients began therapy with adalimumab over infliximab for adherence to therapy motives. Adalimumab had overall better performances in inducing and maintaining the remission, in the clinical response and in long-term remission compared to infliximab.

Conclusion: Subtherapeutic drug concentrations and the presence of antidrug antibodies are associated with increased inflammatory activity. The most frequent reason for the therapeutic switch from infliximab to adalimumab was inefficiency/progression.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, therapeutic switch, infliximab and adalimumab.

"A fool's brain digests philosophy into folly, science into superstition, and art into pedantry. Hence University education."

- George Bernard Shaw -

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor João Rocha, o professor que teve maior impacto durante o meu percurso académico, por ter aceite ser meu orientador e por toda a disponibilidade e ajuda prestada para o bom sucesso deste trabalho de campo. Obrigada por toda a confiança depositada em mim. Não me imaginaria a realizar esta tese com outro orientador. Obrigada por tudo professor.

Aos meus pais, pelo amor, apoio incondicional e compreensão durante toda a minha vida. Obrigada por todo o vosso trabalho para conseguirem proporcionar-me as oportunidades que tive, e pelos vossos ensinamentos sobre ética de trabalho e responsabilidade. Obrigada por serem os maiores exemplos de vida que tenho. Sem vocês, esta tese não existiria. Obrigada por tudo mãe e pai.

Ao Amaro, por estar ao meu lado há 6 anos. Obrigada por seres o meu melhor amigo e estares incondicionalmente ao meu lado. Conta comigo, da mesma forma que eu sempre pude contar contigo. Obrigada por tudo meu amor.

A todos os meus amigos de curso, que partilharam comigo excelentes memórias ao longos destes anos. Desejo-vos a todos o maior sucesso pessoal e profissional. Aos meus amigos fora do curso pelo constante apoio, disponibilidade e amizade. Obrigada por tudo colegas.

À Faculdade de Farmácia e à Universidade de Lisboa, pela forma como contribuíram não apenas para a minha formação académica e profissional, como também para a minha formação pessoal. Obrigada por tudo FFUL.

A todas as pessoas que, de uma maneira ou de outra, contribuíram para a realização desta dissertação e apoiaram-me ao longo destes anos da minha vida académica.

E por fim, quero agradecer a mim própria. Por todas as lutas vencidas e nem sempre fáceis de vencer. Obrigada por tudo Rita.

ABREVIATURAS

5-ASA – Aminossalicilatos

ADA – Adalimumab

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

ANCA – Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos

ASCA – Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*

AZA – Azatioprina

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença inflamatória intestinal

EDA – Endoscopia digestiva alta

GI – Gastrointestinal

IEC – Células epiteliais intestinais

Ig – Imunoglobulina

IGRA - *Interferon gamma release assays*

IL – Interleucina

INF – Infliximab

MAP – *Mycobacterium avium* subespécie *paratuberculosis*

MTX – Metotrexato

NOD – Domínio de oligomerização por união de nucleótidos

PCR – Proteína C reativa

PRR - *Pattern recognition receptor*

TNF – Fator de necrose tumoral

TLR – Recetores *Toll-like*

ÍNDICE

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO 12

I.1 INTRODUÇÃO ÀS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS 13

I.1.1 DEFINIÇÃO GERAL *..... 13*

I.1.2 EPIDEMIOLOGIA *..... 14*

I.1.3 ETIOLOGIA E PATOGÉNESE *..... 15*

I.1.3.1 FATORES GENÉTICOS 16

I.1.3.2 FATORES AMBIENTAIS 16

I.1.3.3 MICROBIOTA INTESTINAL 17

I.1.3.4 DESREGULÇÃO IMUNOLÓGICA INTESTINAL 18

I.2 DOENÇA DE CROHN 20

I.2.1 PATOLOGIA *..... 20*

I.2.1.1 ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS 21

I.2.1.2 ALTERAÇÕES MICROSCÓPICAS 22

I.2.1.3 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTESTINAIS 22

I.2.2 QUADRO CLÍNICO *..... 23*

I.2.3 EXAME FÍSICO OBJECTIVO *..... 24*

I.2.4 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGONÓSTICO *..... 24*

I.2.4.1 EXAMES LABORATORIAIS 24

I.2.4.2 EXAMES IMAGIOLÓGICOS 25

I.2.5 ATIVIDADE DA DOENÇA E TARGETS ÚTEIS *..... 26*

I.2.5.1 PRINCIPAIS ALVOS TERAPÊUTICOS 26

I.2.5.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ATIVIDADE DA DOENÇA 28

I.2.6 TERAPÊUTICA *..... 29*

I.2.6.1 TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA 29

I.2.6.2 TERAPÊUTICA CIRÚRGICA 38

II. OBJECTIVO 40

III. MATERIAIS E MÉTODOS 42

III.1 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA 43

III.2 DESENHO DO ESTUDO 43

III.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA 43

III.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 43

III.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 43

III.4 RECOLHA DE INFORMAÇÃO 44

III.5 ANÁLISE DE DADOS 44

IV. RESULTADOS 46

V. DISCUSSÃO DE RESULTADOS 61

VI. CONCLUSÃO 73

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 75

ANEXOS 81

Índice de Figuras

Figura 1 – Patogénese da doença inflamatória intestinal.....15
Figura 2 – Mecanismos celulares intestinais na DII.....19
Figura 3 – Principais localizações da DC.....20
Figura 4 – Peça operatória – aspeto da DC no cólon.....21
Figura 5 – Corte histológico do cólon com DC ativa.....22
Figura 6 – Algoritmo clínico/árvore de decisão na terapêutica biológica da Doença de Crohn no adulto.....34
Figura 7 – Resultados obtidos relativamente à escolha terapêutica com infliximab e adalimumab.....69
Figura 8 – Análise dos doentes que suspenderam a terapêutica com infliximab devido a falência terapêutica.....70
Figura 9 – Esquema dos resultados clínicos obtidos dos 13 doentes com DC que iniciaram terapêutica com adalimumab, após aprovação da Comissão de Farmácia e Terapêutica do hospital Fernando Fonseca, entre 2016 e Junho de 2019.....71

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Diferenças entre Doença de Crohn e Colite Ulcerosa.....13
Tabela 2 – Epidemiologia da DII.....14
Tabela 3 – Exemplos de polimorfismo associados a DII.....16
Tabela 4 – Classificação Montreal da DII.....21
Tabela 5 – Prevalência das manifestações extraintestinais na DC.....23
Tabela 6 – Sintomatologia característica da DC.....24
Tabela 7 – Técnicas endoscópicas e de enterografia na DC.....25
Tabela 8 – Sumário dos mecanismos de doença e alvos terapêuticos na DC.....26-27
Tabela 9 – Índice de atividade da DC.....28
Tabela 10 – Índice de Rutgeerts.....28
Tabela 11 – Regimes terapêuticos na indução da remissão na DC ativa.....29
Tabela 12 – Regimes terapêuticos na manutenção da remissão na DC.....30
Tabela 13 – Recomendações na duração da terapêutica de manutenção.....30
Tabela 14 – Terapêutica na DC com atividade ligeira a moderada.....31
Tabela 15 – Terapêutica na DC com atividade moderada a grave.....32
Tabela 16 – Terapêutica na DC perianal/fistulizante.....33
Tabela 17 – Principais diferenças entre as duas terapêuticas anti-TNF na DC.....35
Tabela 18 – Resultados dos principais ensaios clínicos do INF e ADA.....36-37

Tabela 19 – Principais intervenções cirúrgicas na DC.....39
Tabela 20 – Valores de referência dos resultados laboratoriais no HFF.....45
Tabela 21 – Dados doente 1.....47
Tabela 22 – Dados doente 2.....48
Tabela 23 – Dados doente 3.....49
Tabela 24 – Dados doente 4.....50
Tabela 25 – Dados doente 5.....51
Tabela 26 – Dados doente 6.....52
Tabela 27 – Dados doente 7.....53
Tabela 28 – Dados doente 8.....54
Tabela 29 – Dados doente 9.....55
Tabela 30 – Dados doente 10.....56
Tabela 31 – Dados doente 11.....57
Tabela 32 – Dados doente 12.....58
Tabela 33 – Dados doente 13.....59
Tabela 34 – Pedido de Adalimumab feito no formulário "Autorização de medicamentos extra-formulário, medicamentos que requerem informação clínica adicional e medicamentos sem suporte legal para cedência em ambulatório" 60
Tabela 35 – Características *baseline* e demográficas dos doentes e da DC.....62-64
Tabela 36 – Comparação do historial da terapêutica biológica.....66
Tabela 37 – Comparação da terapêutica concomitante com anti-TNF.....67
Tabela 38 – Comparação da autoimunidade na DC com terapêutica anti-TNF.....68
Tabela 39 – Comparação dos resultados clínicos dos doentes com as duas diferentes terapêuticas anti-TNF.....72
Tabela A1 – Evolução de doença no doente 1.....81
Tabela A2 – Evolução de doença no doente 2.....82
Tabela A3 – Evolução de doença no doente 3.....83-84
Tabela A4 – Evolução de doença no doente 4.....84-85
Tabela A5 – Evolução de doença no doente 5.....85
Tabela A6 – Evolução de doença no doente 6.....86-87
Tabela A7 – Evolução de doença no doente 7.....87
Tabela A8 – Evolução de doença no doente 8.....88
Tabela A9 – Evolução de doença no doente 9.....88-89
Tabela A10 – Evolução de doença no doente 10.....89
Tabela A11 – Evolução de doença no doente 11.....90
Tabela A12 – Evolução de doença no doente 12.....91
Tabela A13 – Evolução de doença no doente 13.....92

I. INTRODUÇÃO

I.1 INTRODUÇÃO ÀS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

I.1.1 DEFINIÇÃO GERAL

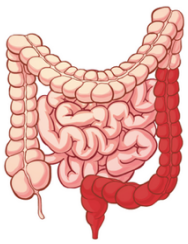
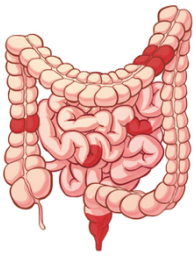
Doença inflamatória intestinal (DII), que inclui doença de Crohn (DC) e colite ulcerosa (CU) é uma patologia crónica, idiopática, recidivante e mediada imunologicamente.[1] Nos dois tipos de DII, ocorrem distúrbios inflamatórios crónicos no trato gastrointestinal (GI), sendo que as diferenças entre as duas patologias foram definidas empiricamente recorrendo a características clínicas, endoscópicas, patológicas e radiológicas. [2]

À semelhança de outras doenças crónicas e não infeciosas, a DII tem sido classificada como uma doença de patogénese complexa, em que a sua etiologia surge de interações intrincadas entre múltiplos agentes tais como fatores genéticos, condições ambientais, microbiota intestinal, entre outros. [3]

Apesar de a DC e a CU partilharem algumas propriedades clínicas, existem distinções importantes ao nível do padrão de incidência, localização primária da doença e nos achados histológicos e endoscópicos que sugerem que o mecanismo de ação de cada uma delas possa ser diferente. [4]

Nos últimos 20 anos, foram feitos avanços importantes na compreensão fisiopatologia da DII, o que levou a um aumento das opções terapêuticas todavia, a incidência e a prevalência da DII têm aumentado a nível mundial, principalmente em países desenvolvidos, e espera-se que esta tendência se mantenha nos próximos anos e com isso, uma exacerbação dos custo em saúde. [3]

Tabela 1 – Diferenças entre doença de Crohn e colite ulcerosa [5]

	Colite Ulcerosa	Doença de Crohn
Localização	Afeta apenas o colón e reto	Pode afetar qualquer parte do trato GI
Profundidade da inflamação	Afeta apenas a mucosa e submucosa	Transmural
Distribuição	Áreas continuas de inflamação 	Áreas descontinuas de inflamação 
Exemplos de complicações	Megacólon tóxico Neoplasia colorretal	Fístulas, abcessos e obstrução intestinal

I.1.2 EPIDEMIOLOGIA

O Prof. Doutor José Cotter, ex-presidente da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, escreveu em 2016 um artigo onde expunha alguns dados epidemiológicos sobre a DII em Portugal : “Em Portugal estima-se que existam cerca de 150 doentes por cada 100 000 habitantes, distribuídos igualmente por ambas as doenças, com predomínio do sexo feminino, atingindo na maioria o escalão etário dos 17-39 anos na doença de Crohn e dos 40-64 anos na colite ulcerosa. Portugal tem assim uma prevalência intermédia entre os países em que a doença é mais frequente e os países de mais baixa frequência, embora exista a perceção de que os novos casos estão a aumentar.” [5]

Os valores de incidência de DII dependem muito da região do globo, sendo que as taxas variam de 0,1 a 16/100 000 habitantes. [7] A taxa de prevalência é, de momento, maior na Europa (CU com 505 doentes por 100 000 habitantes e DC com 322 doentes por 100 000 habitantes) e nos EUA (CU com 249 doentes por 100 000 habitantes e DC com 319 doentes por 100 000 habitantes). [4]

As taxas de prevalência e incidência a nível mundial estão a aumentar rapidamente, especialmente à medida que mais países adotam um estilo de vida mais ocidental. [4] As DII têm mais prevalência em indivíduos de origem judaica asquenaze e em indivíduos caucasianos, do que em qualquer outro grupo racial ou étnico. Por outro lado, a doença de Crohn é mais comum nas mulheres, enquanto que a CU é mais comum nos homens. [8]

Existe alguma dificuldade em fazer grandes estudos de incidência e prevalência a nível mundial pois não existe um critério *standard* para diagnóstico de DII. A identificação incorreta de casos como sendo DII ou a DII ser classificada como outra patologia, são situações de erro de diagnóstico frequentes. [8]

Tabela 2 – Epidemiologia da DII [9]

	Colite Ulcerosa	Doença de Crohn
Incidência (América do Norte) por habitantes-anos	0 a 19,2/100 000	0 a 20.2/100 000
Idade de diagnóstico	20-40 e 70-90 anos	
Ratio mulheres/homens	0.51-1.58	0.34-1.65
Tabagismo	Pode prevenir o aparecimento da doença (*odds ratio* 0.58)	Pode causar o aparecimento da doença (*odds ratio* 1.76)
Contracetivos orais	Não aumenta o risco	*Odds ratio* 1.4
Apendicectomia	Protetora (diminui o risco em 13-26%)	Não protetora
Gémeos monozigóticos	6-18% de concordância	38-58% de concordância
Gémeos dizigóticos	0-2 % de concordância	4% de concordância

I.1.3 ETIOLOGIA E PATOGÉNESE

Ainda que a causa exata da DII não seja conhecida, é cada vez mais terminante que se trata da interação de quatro principais fatores: suscetibilidade genética, resposta imunológica do hospedeiro, fatores ambientas e homeostase da microbiota intestinal. [10]

A combinação destes fatores vai resultar em anomalias funcionais da barreira epitelial, em deficiências na atividade da mucosa e na desregulação da resposta imunológica inata e adquirida. [11,12]

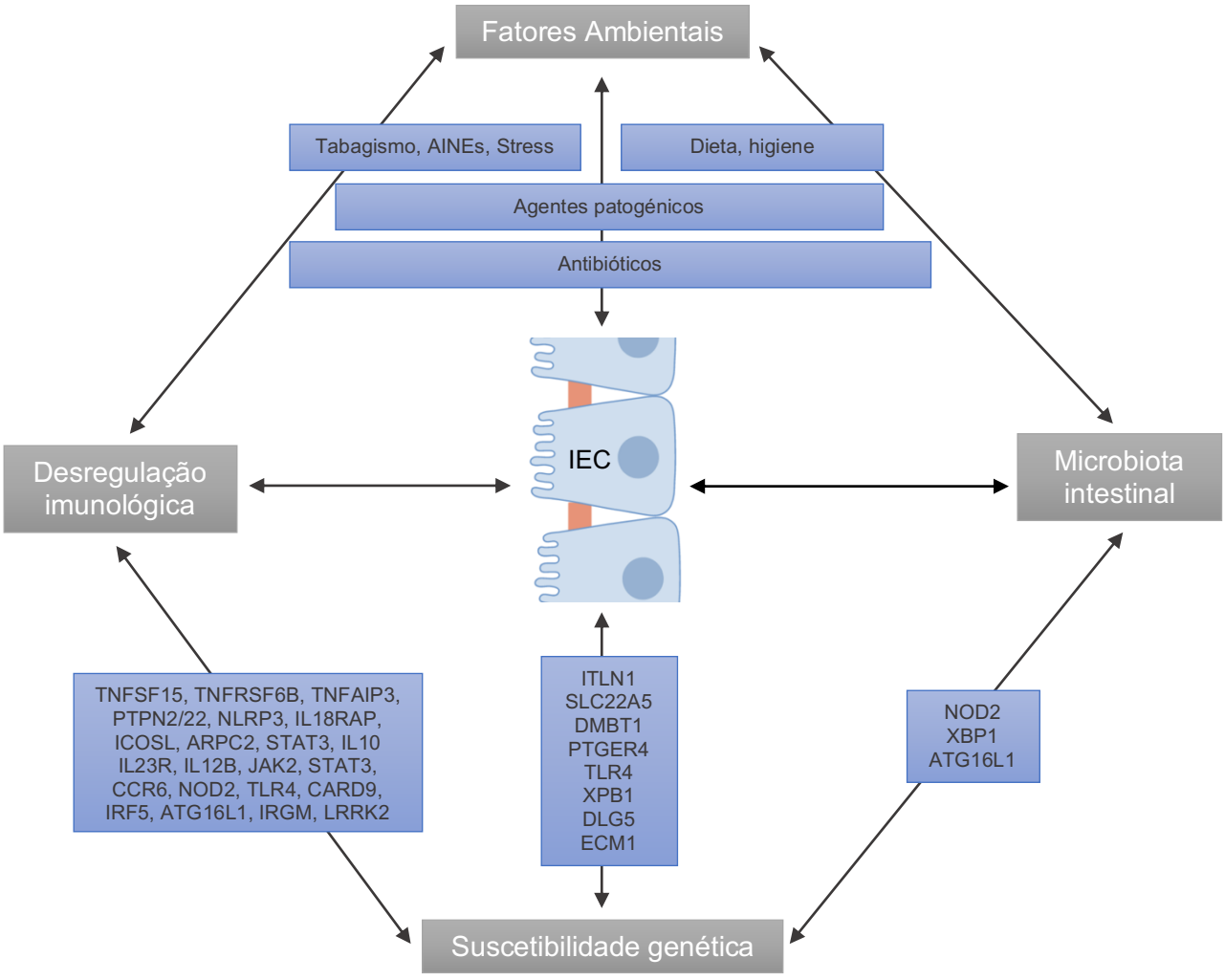


Figura 1 – Patogénese da doença inflamatória intestinal. [9] Na DII, existe um desequilíbrio na relação entre a microbiota (flora microbiana) do trato GI, as células epiteliais intestinais (IECs) e os mecanismos de regulação imunológica, o que origina episódios de inflamação crónica. Estes três fatores são afetados pela suscetibilidade genética do indivíduo e por fatores ambientais. [9]

I.1.3.1 FATORES GENÉTICOS

DC e CU são doenças poligénicas complexas, sendo que história familiar positiva é o maior fator de risco para o desenvolvimento de DII, e está relatada em cerca de 8-12% destes doentes. [10,13]

Estudos de associações genómicas ampla têm identificado mais de 230 *loci* suscetíveis, sendo que as principais associações descritas incluem o gene *NOD2* (*CARD15*), genes que controlam o processo autofágico (*ATG16L1* e *IRGM*) e a via de sinalização da IL-17 (células T-helper 17 tipo IL-23). [10,12]

Tabela 3 – Exemplos de polimorfismo associados a DII [14]

Gene	Alterações aparentes na DII	Polimorfismo associado a suscetibilidade para
NOD2/CARD15	Deficiência no reconhecimento de agentes patogénicos e na secreção da defensina-α	DC
NLRP3	Desregulação da síntese de IL-1β	DC
ATG16L1	Défice na formação de autofagossomas	DC e CU
IRGM	Deficiência ao nível do processo de autofagia	DC e CU
PTPN2	Deficiência no processo de autofagia nas IECs	DC e CU
FUT2	Défice na secreção de antigénios ABO e alterações na microbiota intestinal	DC
JAK-2/STAT3	Alterações na ativação de linfócitos T	DC
ICOSLG	Alterações na ativação de linfócitos T	DC
CCR6	Alterações na migração leucocitária e na localização da ativação da inflamação	DC

I.1.3.2 FATORES AMBIENTAIS

- Tabagismo: o tabaco pode provocar exacerbação da DC e aumentar o risco de reativação da doença após cirurgia. Em contrapartida, existe um risco aumentado de recidiva da CU em doentes não fumadores ou ex-fumadores. [1,10]

- Anti-inflamatórios não esteróides: a toma de AINEs está associada tanto com o aparecimento dos primeiros sintomas da DII antes do diagnóstico, como com episódios de reincidência da doença. [1,10]

- Higiene: famílias com condições socioeconómicas mais baixas apresentam um risco

menor de desenvolvimento de DII. Um ambiente mais limpo pode não expor o sistema imunológico a uma maior diversidade de microrganismos patogénicos e não-patogénicos, o que melhoraria a resposta imunológica a nível do intestino. [10]

- Dieta: alguns alimentos podem ter um papel na etiopatogenia da DII (ex. quantidades elevadas de açucares ou lípidos) no entanto, os resultados dos vários estudos sobre o papel da alimentação na DII não são consensuais. [10,15]

- Fatores psiquiátricos: perturbações da ansiedade e depressão parecem aumentar o número de recidivas em doentes com a doença em remissão. [10,16]

- Apendicectomia: parece apresentar um papel protetor no desenvolvimento de CU bem como no próprio percurso clínico da doença, com menor incidência de colectomia e redução da necessidade de terapêutica imunossupressora. Por outro lado, apendicectomia pode aumentar o risco de desenvolvimento de DC. [10,17]

I.1.3.3 MICROBIOTA INTESTINAL

A função imunológica e regulatória da microbiota intestinal é proteger contra a inflamação e aumentar os mecanismos de defesa epiteliais como tal, se houver uma desregulação desta estrutura, esta vai perpetuar a inflamação intestinal ao invés de tratá-la.

Na DII, o número de bactérias com capacidade de colonizar e aderir ao epitélio intestinal está aumentado. [10,18] Os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal poderá estar relacionada com a etiologia da DII são:

- Disbiose intestinal: existe uma alteração na flora bacteriana, com redução da diversidade de espécies microbianas, em doentes com DII. Vários estudos com amostras de fezes e de mucosa intestinal em doentes com DII, revelaram concentrações elevadas de *Bacteroides* e *E. coli*, e concentrações baixas de bifidobactérias e *Faecalibacterium prausnitzii*.[10,18] Adicionalmente, concentrações baixas de *F. prausnitzii*, foram reportadas em doentes com doença em fase ativa, quando comparada com a doença em remissão. [10,18]

- Organismos patogénicos específicos: existe aumento da aderência de *E. coli* às células epiteliais do íleon com invasão da mucosa. [1,10] Alguns estudos demonstraram a capacidade da *E. coli* aderente-invasiva de invadir células como

os macrófagos, replicarem-se intracelularmente e estimularem a libertação de grandes quantidades de anti-fator de necrose tumoral (TNF). [18]

- Defeitos na barreira química ou nas defensinas intestinais: há uma diminuição da α-defensina 1 na mucosa da DC e CU e uma falha na indução da α-defensina 2, α-defensina 3, e α-defensina 5 na DC. [10]

- Comprometimento da barreira da mucosa intestinal: possibilita o aparecimento de microrganismos potencialmente patogénicos tais como a *E. coli* aderente-invasiva, a MAP (*Mycobacterium avium subespécie paratuberculosis*) e a *Listeria monocytogenes.* [10]

- Antigénios bacterianos: as bactérias exercem a sua ação através da interação de ligandos, como os peptidoglicanos-polissacáridos e lipopolissacáridos, com recetores do hospedeiro do tipo *pattern recognition receptor* (PRR) como os recetores *Toll-like* e os NOD. [10]

I.1.3.4 DESREGULÇÃO IMUNOLÓGICA INTESTINAL

O epitélio intestinal é constituído por um conjunto de células designadas por IEC (*intestinal epithelial cell*). Estas células são compostas por diferentes elementos incluindo enterócitos, células caliciformes, células de *Paneth*, células M, entre outras.[19]

Vários estudos apontam para que, uma das causas para o aparecimento de DII, resulte de uma resposta imunológica desadequada e desregulada à microbiota luminal intestinal.

Algumas das principais alterações observadas em doentes com DII ao nível da resposta imunológica intestinal são:

- Desregulação da barreira epitelial: alterações na mucosa, aumento da permeabilidade e do número de bactérias, são algumas das mudanças intestinais associadas a doentes com DII. Em alguns estudos, também se verificou que existe uma atividade anormal tanto das células apresentadoras de antigénios do epitélio intestinal (sendo as mais relevantes as células dendríticas) como das IECs, que expressam toda a maquinaria molecular necessária para processar e apresentar antigénios lumiais aos linfócitos.[20,21]

- Desregulação da resposta imunológica: alguma evidência científica sugere que um dos mecanismos envolvidos na patogénese da DII possa ser uma regulação

deficitária dos linfócitos B. Uma hiperativação dos linfócitos B origina um *shift* na produção de anticorpos, com aumento de produção de IgG (mais agressivo para a mucosa) e diminuição dos níveis de IgA (protetor da mucosa), o que perpétua a inflamação desta membrana.[22] O outro mecanismo patogénico imunológico descrito na DII, é um defeito na regulação da via de transdução de sinal e/ou na produção das quimiocinas, o que pode levar a perda de integridade epitelial. [22]

- Desregulação na secreção de mediadores: as citocinas pró-inflamatórias estimulam os macrófagos a secretar grandes quantidades de TNF-α, IL-1 e IL-6, conduzindo a um aumento da expressão de moléculas de adesão e, subsequentemente, a um aumento da aderência leucocitária à parede vascular endotelial, levando a uma libertação de quimiocinas que, consequentemente, dão origem a danos teciduais e atraem mais células pró-inflamatórias, gerando um ciclo vicioso. [10]

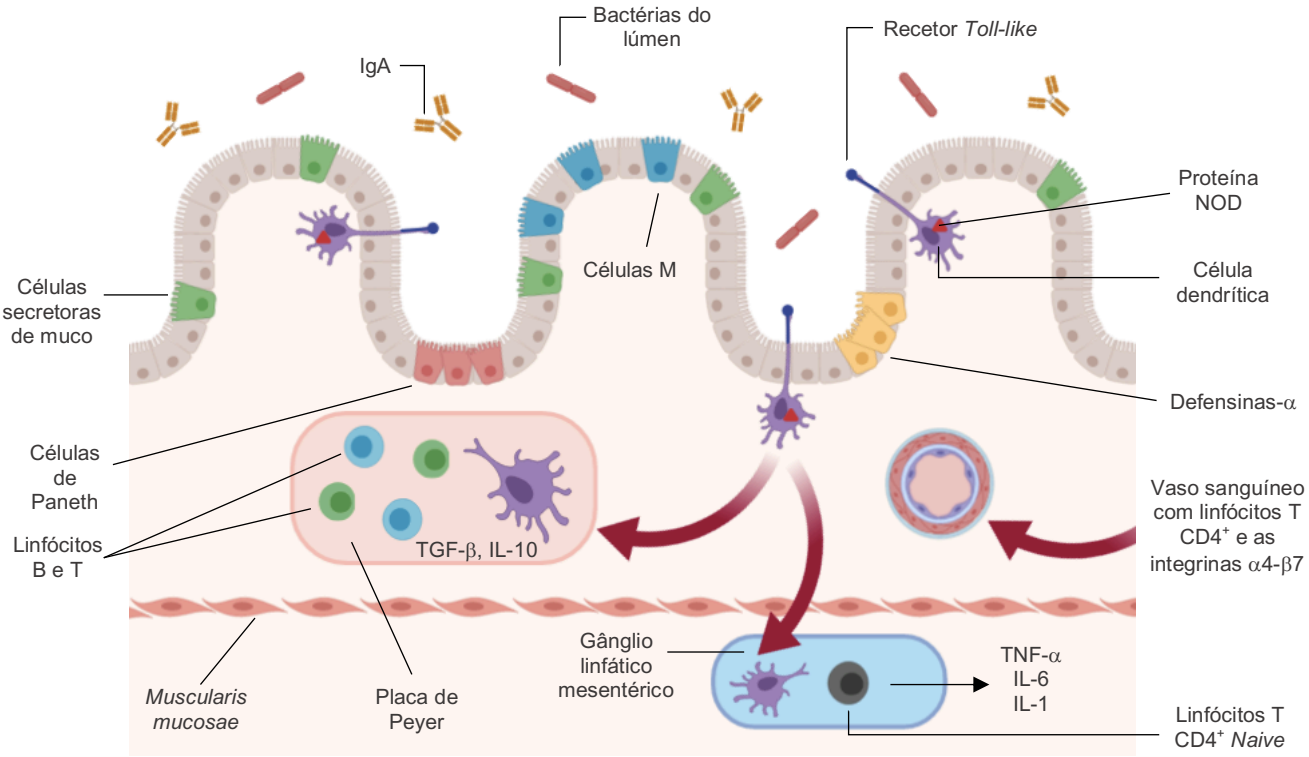


Figura 2 – Mecanismos celulares intestinais na DII. [10] Os ligandos bacterianos ligam-se ao epitélio e às células apresentadoras de antigénios através de recetores *Toll-like* e da proteína NOD. As células dendríticas migram para as placas de Peyer e para os gânglios linfáticos mesentéricos transportando antigénios que depois entram em contacto com os linfócitos T *naive*, libertando uma grande quantidade de citocinas que causam dano tecidular. As restantes subpopulações de linfócitos T atingem a corrente sanguínea onde as integrinas α4-β7 são ativadas e induzem o fenómeno *gut-homing*. [10]

I.2 DOENÇA DE CROHN

I.2.1 PATOLOGIA

DC é uma patologia inflamatória crónica caracterizada por inflamação transmural granulomatosa que pode afetar qualquer região do trato GI, desde a boca até ao ânus, mas apresenta uma prevalência maior no cólon ascendente e no íleon terminal (aproximadamente 70%).[23] A inflamação na DC é capaz de estender-se desde a mucosa até à serosa, e pode afetar unicamente uma pequena área do intestino, ou múltiplas áreas intercaladas com zonas com cólon de aspeto normal (*skip lesions*).[10,24] A DC é caracterizada por períodos de remissão intercalados por períodos de agudização e pode ocorrer desenvolvimento de fissuras, fístulas perianais, abcessos e estenoses. [10,25]

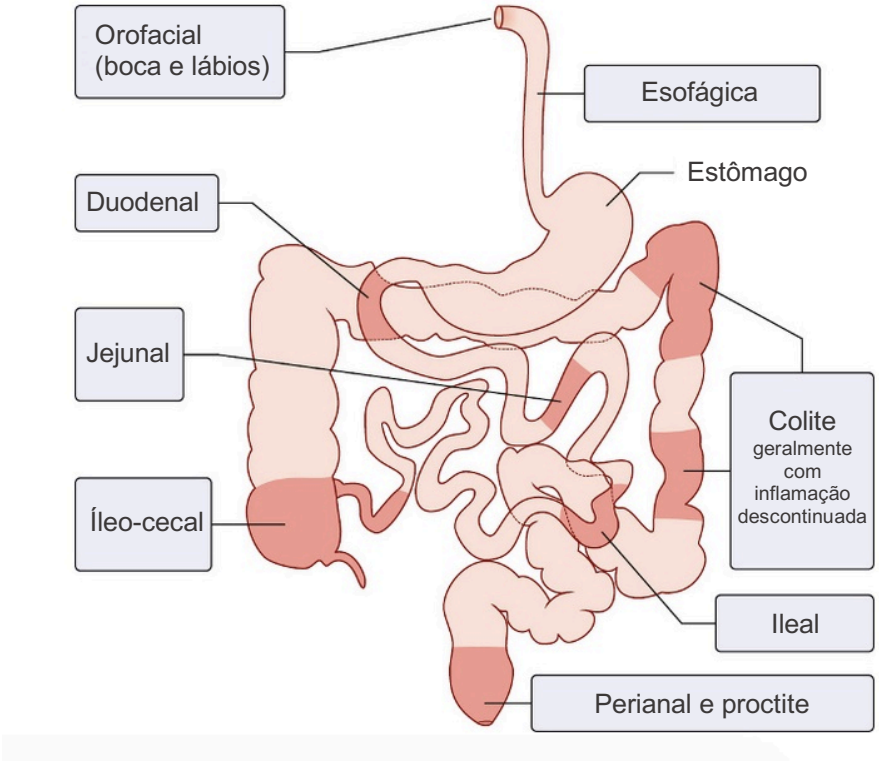


Figura 3 – Principais localizações da DC. [10]

Como tentativa de uniformizar a categorização clínica das DII, foi criada a classificação Montreal, que descreve a localização, a extensão e o comportamento da doença, tendo também em conta a idade de diagnóstico.[26]

Tabela 4 – Classificação Montreal da DC [27]	
Idade de diagnóstico	A1: idade igual ou inferior a 16 anos A2: idade entre 17-40 anos A3: idade superior a 40 anos
Localização	L1: íleon terminal L2: cólon L3: íleo-cólon L4: trato gastrointestinal superior
Comportamento	B1: não estenosante/não penetrante B2: estenosante B3: penetrante
"p" é adicionado a B1-B3 quando doença perineal concomitante está presente	

I.2.1.1 ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS

Na DC o intestino fica com uma aparência espessa e edemaciada e pode ter úlceras profundas e/ou fístulas. Quando as fístulas são intra-abdominais ou há abcessos, pode-se infere que a doença já apresenta um comportamento penetrante. Nos primeiros estadios da doença, observa-se principalmente ulcerações aftóides no cólon e mais tarde, observam-se manifestações mais agressivas, como úlceras de maior dimensão e profundidade, numa distribuição normalmente descontínua e com um aspeto "pedra de calçada". [10,28]

Figura 4 – Peça operatória – aspeto da DC no cólon. [9] É possível observar o espessamento da parede com estenose e o aspeto "pedra de calçada" da mucosa. [9]

I.2.1.2 ALTERAÇÕES MICROSCÓPICAS

Na DC, a inflamação é transmural, e entre 50%-60% dos doentes apresentam granulomas. Verifica-se frequentemente a distorção da microarquitectura da mucosa com dano epitelial, abcessos das criptas e desaparecimento das células caliciforme. Alguns doentes podem desenvolver hiperplasia nodular linfóide intestinal. [10,28]

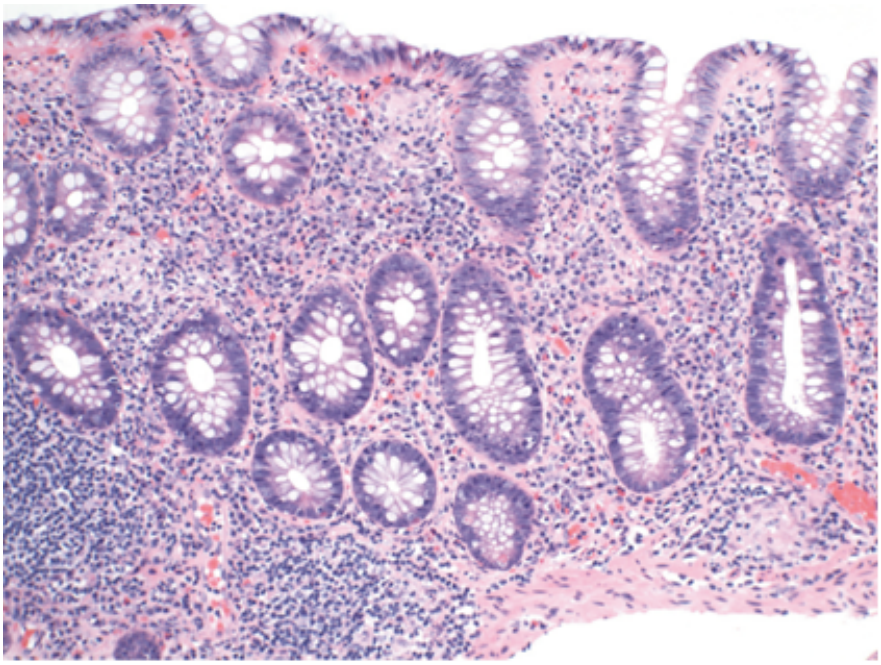


Figura 5 – Corte histológico do cólon com DC ativa. [9] Observa-se uma mistura de inflamação aguda e crónica, múltiplos granulomas epitelióides na mucosa e atrofia das criptas.[9]

I.2.1.3 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTESTINAIS

Sintomas extraintestinais ao nível das articulações são dos mais comuns. As artropatias periféricas são classificadas em dois tipos:

- Tipo 1 (pauciarticular): episódios agudos de curta duração (<10 semanas) que reaparecem quando há reativação da doença.[10]

- Tipo 2 (poliarticular): os sintomas de artropatias são de maior duração (meses a anos), são independentes de atividade da doença e estão normalmente associados a uveítes.[10]

Tabela 5 – Prevalência das manifestações extraintestinais na DC [29]

Manifestação extraintestinal	Prevalência (%)
Anemia	9 a 74
Uveíte	17
Estomatite aftosa	4 a 20
Colelitíase	13 a 34
Episclerite	29
Eritema nodoso	2 a 20
Artropatias	10 a 35
Nefrolitíase	8 a 19
Osteoporose	2 a 30
Piodermite gangrenosa	0,5 a 2
Esclerite	18
Tromboembolismo venoso	10 a 30

I.2.2 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico na DC pode ser bastante variável e depende, em parte, da região GI afetada. Aproximadamente 50% dos doentes requerem uma ressecção intestinal nos primeiros 5 anos de diagnóstico. A DC torna-se mais difícil de gerir quando há complicações anais e perianais (25% dos casos), ou presença de fistulas entéricas (20-40% dos casos) que podem afetar a bexiga, a vagina e a parede abdominal.[10]

Tabela 6 – Sintomatologia característica da DC [9,10,23]

Sintomas cardinais	
▪ Diarreia (por vezes acompanhada de episódios de hematoquézia e/ou supuração se houver colite) ▪ Perda de peso	▪ Dor abdominal tipo cólica ▪ Esteatorreia (se o intestino delgado for afetado)
Sintomas constitucionais	
▪ Mal-estar ▪ Febre ▪ Letargia	▪ Anorexia ▪ Náuseas ▪ Vómitos

I.2.3 EXAME FÍSICO OBJECTIVO

À exceção de perda de peso, subnutrição e por vezes, aftas ulcerativas na boca, os sinais físicos na DC são poucos. A palpação abdominal pode revelar alguma sensibilidade e/ou a presença de uma massa. Esta massa é devido a tecido intestinal inflamado que se agrega e forma um abcesso, que provoca inflamação no músculo psoas. O ânus deve ser sempre examinado para identificar possíveis fístulas, fissuras, hemorroidas, abcessos perianais ou verificar se a zona anal está com um aspeto edemaciado.[10]

I.2.4 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGONÓSTICO

I.2.4.1 EXAMES LABORATORIAIS

I.2.4.1.1 SANGUE

- Anemia: é dos achados mais comuns e pode ser do tipo anemia de doenças crónicas (normocítica e normocrómica). Os níveis séricos de vitamina B_{12} podem encontrar-se abaixo dos valores de referência apesar de que, anemia megaloblástica devido a deficiência de vitamina B_{12}, não ser usual (mesmo tendo em conta que a DC afeta frequentemente o íleon terminal). Contudo, deficiência em ferro e/ou folatos (microcítica e hipocrómica), também podem ocorrer.[10,30]

- PCR e velocidade de sedimentação aumentadas: normalmente acompanhadas de aumento do número de linfócitos e plaquetas. [10]

- Hipoalbuminémia: está presente na fase aguda de situações mais severas da doença como resposta à inflamação associada ao aumento de PCR. [10]

- Provas hepáticas: podem estar alteradas, mas geralmente encontram-se normais.

- Testes serológicos: tipicamente negativos para anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) podendo ser positivos para anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Os ANCA são mais específicos para CU enquanto que os ASCA são mais específicos para DC. [10]

I.2.4.1.2 FEZES

Deve ser feita a pesquisa de *C. difficile* em exame cultural de fezes quando há diarreia e é essencial pesquisar parasitas em doentes com historial de viagens relevante.

A calprotectina fecal e lactoferrina estão elevadas em DC ativa. [10] A calprotectina fecal funciona como biomarcador não invasivo de inflamação intestinal e o seu doseamento é extremamente útil na monitorização dos doentes, análise da evolução da doença e avaliação da resposta à terapêutica. [31]

I.2.4.2 EXAMES IMAGIOLÓGICOS

Tabela 7 – Técnicas endoscópicas e de enterografia na DC [10,32]

Método	Especificações
Colonoscopia	Deve incluir ileoscopia terminal. São recolhidas duas amostras para biopsia em pelo menos 5 regiões diferentes do colón, incluindo o reto e o íleon terminal.
Retossigmoidoscopia	Faz-se em doentes que apresentem doença colónica severa ou que se acredite que a inflamação está restrita apenas ao reto e/ou ânus.
Endoscopia digestiva alta (EDA)	Útil como método para determinar, com exatidão, a extensão da doença, de forma a servir como guia para estabelecer o prognóstico. A EDA também deve ser feita com o objetivo de excluir doenças esofágicas ou duodenais, de maneira a fazer o diagnóstico diferencial correto.
Endoscopia com cápsula	É utilizada quando os exames radiológicos não revelam nada. É feito um teste com uma cápsula para deteção de obstruções, de forma a garantir que não existe estreitamento do intestino, que comprometesse a correta realização do exame.
Enterografia	Inclui esofagografia com bário, TAC com contraste oral e enteróclise por RM. Estas técnicas são mais sensíveis e conseguem detetar complicações como fístulas, abcessos e obstruções.
Ultrassonografia	Método livre de radiação que oferece uma boa avaliação da atividade da doença no íleon e no cólon.
RM perianal ou ecografia endo-anal	Utilizado principalmente para avaliar doença perianal.

I.2.5 ATIVIDADE DA DOENÇA E ALVOS ÚTEIS

I.2.5.1 PRINCIPAIS ALVOS TERAPÊUTICOS

A tabela em baixo resume os principais alvos terapêuticos na DC e os respetivos mecanismos subjacentes.

Tabela 8 – Sumário dos mecanismos de doença e alvos terapêuticos na DC.[33,34]

Mecanismo	Alvo	Estratégia
▪ Perda de fatores importantes na regulação epitelial da microbiota, como as células apresentadoras de antigénios e os linfócitos T. ▪ Fatores que conduzem à disbiose. ▪ *Triggers* específicos microbianos (ex. *E. coli* aderente-invasiva).	Microbiota	▪ Adotar comportamentos que possam ajudar a regular a microbiota como, por exemplo, dieta e probióticos. ▪ Nutrição parentérica total, dietas especiais ou nutrição parentérica. ▪ Tratar grupos específicos de bactérias como a *E. coli* aderente-invasiva com antibióticos.
▪ Perda das funções da barreira e do epitélio intestinal. ▪ *Switch* para resposta epitelial pró-inflamatória inata. ▪ Triggers imunogénicos e DAMP (*Damage-associated molecular patterns*) endógeno.	Epitélio Intestinal	▪ Identificar os *triggers* e biomarcadores da disfunção epitelial. ▪ Intervir nas interações anormais epitélio-microbiota. ▪ Corrigir as deficiências na barreira epitelial.
▪ Deficiências nos mecanismos de defesa contra agentes bacterianos. ▪ Diminuição da tolerabilidade à flora microbiana.	NOD2/Autofagia	▪ Estabilizar as funções autofágicas com, por exemplo, inibidores mTOR. ▪ Estabelecer novas interações entre NOD2 e as vias autofágicas.

▪ Variabilidade no prognóstico e resposta à terapêutica. ▪ Novos terapêuticas biológicos para o tratamento dos fatores causais da DC. ▪ Identificar fenótipos clínicos vs moleculares	Medicina Personalizada	▪ Estratificação farmacogenética: efeitos adversos e resposta à medicação. ▪ Identificação do perfil metagenómico do doente. ▪ Avanços nas técnicas de endoscopia e ultrassonografia.
▪ Desequilíbrio na via de sinalização da IL-17. ▪ Perda de resposta imunológica e regulatória. ▪ Desajuste na libertação de mediadores.	Resposta Imunológica	▪ Migração Leucocitária Integrina $\alpha_4\beta_7$ (Vedolizumab) Integrina β_7 (Etrolizumab) CCR9 (Vercirnon) Recetor S1P (Ozanimod) ▪ Inibidores das citocinas TNF-α (Infliximab e Adalimumab) IL-12/IL-23 (Ustekinumab) IL-23 (Tildrakizumab) IL-17A (Secukinumab) IL-17R (Brodalumab) IL-6R (Tocilizumab) ▪ Agentes anti-inflamatórios F8-IL-10 (Dekavil) SMAD7 (Mongersen) ▪ Inibidores JAk JAK 1,2 e 3 (Tofacitinib) JAK 1 (Filgotinib) JAK 1, JAK 2 (Baricitinib)

O programa STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) tem como objetivo otimizar as escolhas terapêuticas nas DII, através da criação de um conjunto de recomendações que auxiliem na seleção do esquema terapêutico correto às necessidades individuais de cada doente. [35,36,37]

Os objetivos propostos pela STRIDE na DC são:

- Remissão clínica: sendo esta definida como diminuição de sintomatologia reportada pelo doente, como dor abdominal e diarreia (avaliada a cada 3 meses até remissão e depois a cada 6-12 meses). [35,37]

- Remissão endoscópica: sendo esta definida como diminuição da ulceração visível em colonoscopia total, com ileoscopia terminal, ou por outro método imagiológico necessário à avaliação (avaliada pelo menos 6 a 9 meses durante o período de recidiva). [35,37]

  Biomarcadores recomendados: calprotectina fecal e PCR pois são adjuvantes na medição de inflamação. [35]

I.2.5.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ATIVIDADE DA DOENÇA

O CDAI (Crohn's Disease Activity Index) é um índice utilizado para avaliar a resposta à terapêutica em doentes com DC em ensaios clínicos. O cálculo do CDAI envolve vários parâmetros (dor abdominal, hematócrito, nº de dejeções, peso, presença de massas abdominais e/ou sintomas extraintestinais, entre outros) sendo que a cada um destes parâmetros é atribuída uma pontuação, procedendo-se no final, ao somatório. [38]

Tabela 9 – Índice de atividade da DC [38]

Remissão	CDAI < 150 pontos
Atividade leve	CDAI entre 150 e 220 pontos
Atividade moderada	CDAI entre 220 e 450 pontos
Atividade grave	CDAI > 450 pontos

O índice *Rutgeerts* é utilizado como uma ferramenta de avaliação das lesões endoscópicas, com o objetivo de estabelecer a probabilidade de recidiva clínica e o prognóstico da doença pós-cirúrgico. [39]

Tabela 10 – Índice de Rutgeerts [39]

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

I.2.6 TERAPÊUTICA

I.2.6.1 TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

O objetivo da terapêutica farmacológica é induzir e depois manter remissão clínica. O tabagismo deve ser interrompido e a anemia, devido à deficiência em vitamina B_{12}, em ácido fólico ou em ferro, deve ser tratada com uma terapêutica de reposição adequada. A maioria dos doentes deve fazer a terapêutica em ambulatório apesar de que, em casos mais severos, pode ser necessário o internamento. [10] As tabelas em baixo resumem as *guidelines* terapêuticas europeias para o tratamento da DC bem como, os principais efeitos secundários e contraindicações de cada um dos fármacos.

Tabela 11 – Regimes terapêuticos na indução da remissão na DC ativa [40,41,42,43]

Localização	Tipo	Terapêutica	ECCO *Statement*
Íleo-cecal	Ligeira	1ª Linha: Corticosteroide	5 B
	Moderada	1ª Linha: Corticosteroide 2ª Linha: Fármaco anti-TNF Crises recorrentes: Imunomodulador	5 C
	Grave	1ª Linha: Corticosteroide sistémico 2ª Linha: Fármaco anti-TNF Crises recorrentes: Imunomodulador Doença refratária: Cirurgia intestinal	5 D
Cólon	Colite	1ª Linha: Aminossalicilatos e/ou corticosteroide sistémico 2ª Linha: Fármaco anti-TNF	5 E
Perianal		1ª Linha: Antibiótico 2ª Linha: Imunomodulador 3ª Linha: Fármaco anti-TNF	
Intestino delgado	Doença extensiva	1ª linha: Corticosteroide sistémico 2ª linha: Imunomodulador Doença grave com mau prognóstico: Fármaco anti-TNF	5 F e 5 G
Esófago e duodeno		1ª Linha: Inibidor da bomba de protões 2ª Linha: Corticosteroide e/ou fármaco anti-TNF	5 H
Corticodependente		1ª Linha: Corticosteroide + Imunomodulador 2ª Linha: Fármaco anti-TNF	
Corticorresistente		1ª Linha: Imunomodulador 2ª Linha: Fármaco anti-TNF	5 I

Tabela 12 – Regimes terapêuticos na manutenção da remissão na DC [40,41,42,43]

Localização/Tipo		Terapêutica	ECCO *Statement*
Doença localizada	1º vez	1ª Linha: Corticosteroide sistémico ou imunomodulador	6 A
	Recidiva	1ª Linha: Imunomodulador Atenção: corticosteroides não são recomendados	6 B
Doença extensiva		1ª Linha: Imunomodulador 2ª Linha: Fármaco anti-TNF	6 C
Corticodependente		Doentes imunossuprimidos *naive*: ▪ 1ª Linha: Imunomodulador ou fármaco anti-TNF	6 D
Recidiva sob terapêutica com tiopurinas		1ª linha: otimização da dose de tiopurina 2ª linha: outro agente imunomodulador ou fármaco anti-TNF	6 E
Manutenção após indução de remissão com anti-TNF		Manter esquema terapêutico da remissão: ▪ Se houve combinação de imunomodulador + fármaco anti-TNF, manter este esquema ou ponderar monoterapia apenas com imunomodulador; ▪ Se houve remissão com fármaco anti-TNF em monoterapia, manter este esquema monoterapêutico.	6 F

Tabela 13 – Recomendações na duração da terapêutica de manutenção [40,41,42,43]

	Recomendação	ECCO *Statement*
Remissão a longo prazo	▪ Com tiopurinas: cessação do tratamento deve ser considerada quando já não existe sinais objetivos de inflamação; ▪ Com fármaco anti-TNF: a terapêutica prolongada com este fármaco pode ser considerada.	6 G
Perda de resposta à terapêutica com fármaco anti-TNF	1º linha: otimização da terapêutica (aumento da dose e/ou diminuição do intervalo de administração; 2º linha: *switch* para outro fármaco anti-TNF dentro da mesma classe (se possível, deve-se proceder ao doseamento dos níveis de fármaco e dos anticorpos antifármaco).	6 I
Efeitos secundários das principais terapêuticas a longo prazo	▪ Tiopurina: aumento do risco de linfoma, cancro da pele não-melanoma e displasia cervical. ▪ Tiopurina + fármaco anti-TNF: aumento significativo do risco de doenças linfoproliferativas.	6 K

Tabela 14 – Terapêutica na DC com atividade ligeira a moderada [16,40,41,42,43,44,45,46,47]

	Substância ativa (DCI)	Forma farmacêutica e via de administração	Dosagem e duração	Localização	Efeitos secundários	Advertências e precauções
Aminossalicilatos (5-ASA)	Messalazina	Comprimido gastrorresistente (*Per os)*	4 g/dia até no máximo 16 semanas	Cólon	Diarreia, náuseas, dor abdominal, cefaleias, vómitos e exantema.	Hipersensibilidade aos salicilatos. Insuficiências renal e/ou hepática graves.
	Sulfassalazina	Comprimido gastrorresistente (*Per os*)	4-6 g/dia	Cólon	Diarreia, vómitos, dor abdominal, sofrimento epigástrico, prurido, tosse e artralgia.	Hipersensibilidade aos salicilatos. Doentes com porfíria. Pode causar hemólise em doentes com deficiência de G-6-PD.
Corticosteroide sistémico	Prednisolona	Comprimido (*Per os*)	40-60 mg/dia	Íleon e/ou cólon ascendente	Edema, osteoporose, amenorreia, úlcera péptica, cefaleias e IC.	Doentes com esclerodermia renal e /ou intolerância à galactose ou deficiência de lactase.
Corticosteroide	Budesonida	Cápsula de libertação modificada (*Per os*)	9 mg/dia até no máximo 8 semanas	Íleon e/ou cólon ascendente	Características cushingóides, hipocaliemia, perturbações de ansiedade, visão turva, dispepsia e reações cutâneas.	Perturbações visuais (ex. glaucoma), intolerância à frutose ou malabsorção de glucose-galactose.

Azul: 1º linha; Laranja: 2º Linha.

Tabela 15 – Terapêutica na DC com atividade moderada a grave [16,40,41,42,43,48,49,50]

	Substância ativa (DCI)	Forma farmacêutica e via de administração	Dosagem e duração	Efeitos secundários	Advertências e precauções
Tiopurinas (Imunomoduladores)	Azatioprina	Comprimido (*Per os*)	2-2,5 mg/Kg/dia	Hepatotoxicidade, mielossupressão e pancreatite	Doentes com deficiência em TPMT, com variante NUDT15 ou com compromisso renal ou hepático
	6-mercaptopurina	Comprimido (*Per os*)	0,75-1,5 mg/Kg/dia		
Outros agentes Imunomoduladores	Metotrexato	Solução injetável (SC, IM)	25 mg/semana	Falência renal, reações cutâneas, anemia aplástica, toxicidade pulmonar e hepatotoxicidade	Afeta temporariamente a produção de esperma e óvulos. Contraindicado durante a gravidez.
Fármacos anti-TNF-α	Infliximab	Pó para concentrado para solução para perfusão (EV)	Indução da remissão: 5mg/Kg às 0, 2 e 6 semanas; Manutenção: 5mg/Kg de 8-8 semanas	Reações no local da perfusão/injeção, dor abdominal, náuseas, e aumento de risco de infeções.	Doentes com tuberculose e/ou insuficiência cardíaca moderada ou grave. Só deve ser utilizado na gravidez se estritamente necessário.
	Adalimumab	Solução injetável (SC)	Indução da remissão: 160/80/40mg de 2/2 semanas; Manutenção: 40 mg de 2-2 semanas		

Azul: 1º linha; Laranja: 2º Linha.

Tabela 16 – Terapêutica na DC perianal/fistulizante [16,40,41,42,43,51,52,53]

	Substância ativa (DCI)	Forma farmacêutica e via de administração	Dosagem e duração	Efeitos secundários	Advertências e precauções
Antibiótico	Metronidazol	Comprimido (*Per os*)	1-2 g/dia após ressecção íleo-cecal; 10-20 mg/Kg/dia até 4-8 semanas em doentes com fístulas perianais	Dor epigástrica, náuseas, vómitos, diarreia, mucosite oral, alterações do paladar (sabor metálico) e anorexia.	Precaução em doentes com doenças do sistema nervoso central ou periférico e/ou encefalopatia hepática.
	Ciprofloxacina	Comprimido (*Per os*)	500 mg/2xdia durante 4-8 semanas	Náusea, diarreia, prurido, cefaleia, tonturas, artralgias, compromisso renal, astenia e febre.	Aumento do risco de aneurisma aórtico e dissecção aórtica; pode originar estados epiléticos convulsivos e reações de fotossensibilidade.
Fármacos anti-TNF-α	Infliximab	VER TABELA 15			
	Adalimumab				
Tiopurinas (imunomoduladores)	Azatioprina	VER TABELA 15			
	6-mercaptopurina				

Azul: 1º linha; Laranja: 2º Linha.

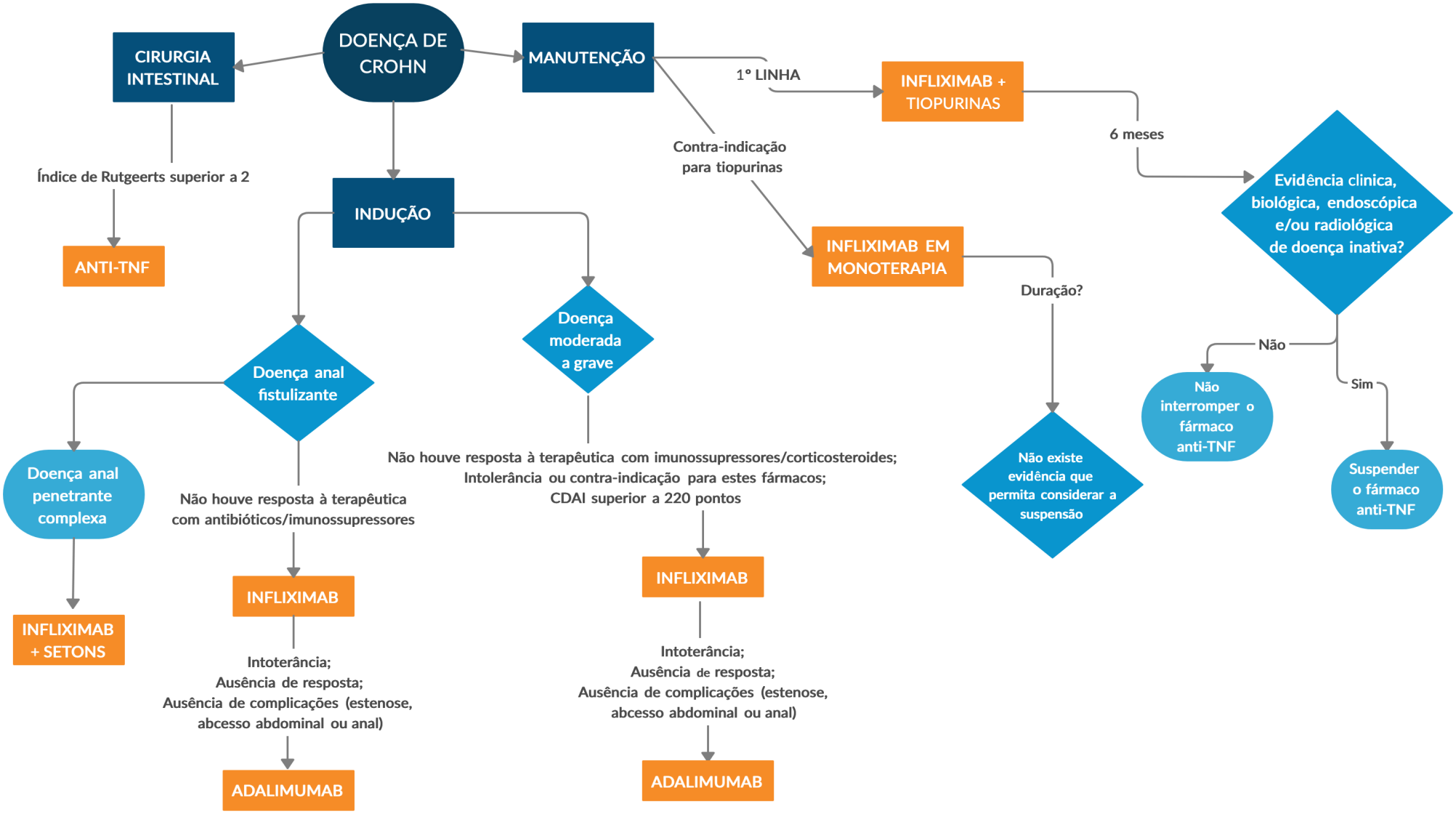


Figura 6 – Algoritmo clínico/árvore de decisão na terapêutica biológica da doença de Crohn no adulto. [51] Antes do início da terapêutica com anti-TNF, os doentes deverão ser investigados em termos de lesões endoscópicas, achados imagiológicos, atividade da doença (com biomarcadores) e presença de infeções ativas (tuberculose, hepatite B ou infeção pelo HIV). [51]

Tabela 17 – Principais diferenças entre as duas terapêuticas anti-TNF-α na DC [54,55,56,57,58]

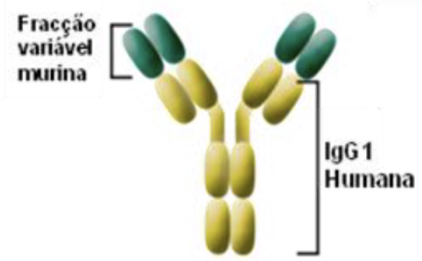
	Infliximab	Adalimumab
Tipo de anticorpo	Anticorpo monoclonal Ig1, quimérico. 	Anticorpo monoclonal Ig1, completamente humano.
Imunogenicidade	Mais imunogénico.	Menos imunogénico.
Facilidade da administração	Injeção por via EV logo menos conveniente pois requer mais visitas clínicas.	Autoinjectável por via SC logo mais conveniente.
Desenvolvimento de anticorpos antifármaco	Maior probabilidade de desenvolver anticorpos antifármaco quando comparado com o ADA (6-61%).	Menos provável de desenvolver anticorpos antifármaco. (0,04-87%).
Tempo de semi-vida	8-10 dias	10-14 dias
Biodisponibilidade	Aprox. 100%	64%
Custo médio do medicamento	530,95 € por cada frasco de 100mg de pó	527,28 € por cada caneta pré-cheia
Custo médio total do tratamento (como terapêutica de manutenção durante um ano num individuo com 70 Kg de peso corporal)	11.149 €	12.654 €
Custos suportados pelo SNS em 2013	18.132.027 €	25.964.545 €

Tabela 18 – Resultados dos principais ensaios clínicos do INF e do ADA [59,60,61,62,63,64,65]

	Infliximab		Adalimumab	
	DESENHO DO ESTUDO	RESULTADOS	DESENHO DO ESTUDO	RESULTADOS
Indução da remissão	***Targan et al.*** 108 doentes com DC com CDAI 220-400 efetuaram uma única administração de: A – 5 mg/Kg de INF ou B – 10 mg/kg de INF ou C – 20 mg/Kg de INF ou D – Placebo	Redução de 70 ou mais pontos à 4ª semana. Percentagem de doentes com indução da remissão: A – 81% B – 50% C – 64% D – 17% RR: 4,89	**CLASSIC-I** 299 doentes com DC moderada a grave que não tinham efetuado terapêutica anti-TNF previamente foram aleatorizados em quatro regimes: A – 40 mg/20 mg de ADA B – 80 mg/40 mg de ADA C – 160 mg/80 mg de ADA D – Placebo	A percentagem de doentes que atingiram remissão foi: A – 18% B – 24% C – 36% D – 12% RR: 2,92
Velocidade de resposta à terapêutica		Ao fim de 2 semanas: 61% com resposta clínica vs 17% dos doentes com placebo. 27% em remissão clínica vs 4% dos doentes com placebo.	**CHARM** 778 doentes com DC após indução no regime 80 mg/40 mg de ADA foram estratificados à 2ª semana em 3 grupos.	A proporção de doentes em remissão em cada grupo foi: 2/2 semanas – 40% Semanal – 47% Placebo – 17%

Remissão a longo prazo	**ACCENT-I** 573 doentes com CDAI 220 receberam 5 mg/Kg de INF e foram aleatorizados em três grupos à 2ª semana: A – Placebo (2, 6 e 8 em 8 semanas); B – INF 5 mg/Kg (2, 6 e 8 em 8 semanas); C – INF 5 mg/Kg à semana 0, 2 e 6 e depois 10 mg/Kg de 8/8 semanas.	À 30ª semana a percentagem de doentes em remissão clínica foi: A – 21% B – 39% C – 45% RR: 2,08	**CHARM** 778 doentes com DC após indução no regime 80 mg/40 mg de ADA foram estratificados à 2ª semana em 3 grupos.	A proporção de doentes em remissão à 56ª semana em cada grupo foi: 2/2 semanas – 36% Semanal – 41% Placebo – 12% RR: 3,52
Eficácia após terapêutica com outro anti-TNF			**GAIN** 301 doentes com DC que não toleram ou que persistiam com sintomas apesar de efetuarem anti-TNF, foram avaliados após indução com 160 mg/80 mg de ADA vs placebo.	À 4º semana, a percentagem de doentes que atingiram remissão foi: Doentes com ADA – 31% Placebo – 7% RR: 2,96

RR: Rácio de remissão (quociente entre doentes em remissão tratados com determinado regime terapêutico e doentes tratados com placebo).

I.2.6.2 TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

As indicações para cirurgia na DC são:

- Ineficácia da terapêutica farmacológica, quer na indução da remissão ou na manutenção da mesma. [10]
- Complicações, tais como: obstrução, perfuração, abcessos e fístulas. [10]
- Presença de sépsis perianal. [10]

I.2.6.2.1 ABCESSOS

Proceder apenas à drenagem do pus pode não ser tratamento suficiente devido à constante comunicação entre a cavidade do abcesso e o lúmen intestinal. Após drenagem e redução da inflamação, procede-se então à ressecção do segmento intestinal afetado. [24]

I.2.6.2.2 FÍSTULAS

A cirurgia está indicada em caso de fístulas com dificuldade de cicatrização ou fístulas de repetição. A correção cirúrgica das fístulas consiste em: colostomia e exérese da fístula seguida de reconstrução do trânsito intestinal. Após ressecção da fístula, deve-se proceder ao encerramento do bordo distal da mesma. [24]

I.2.6.2.3 OBSTRUÇÃO

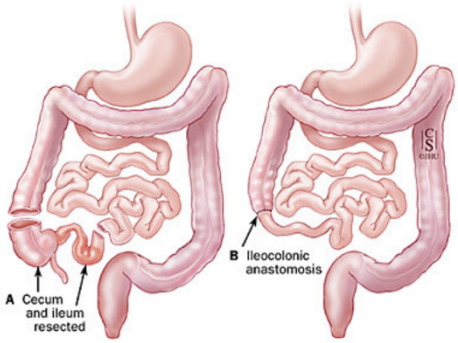
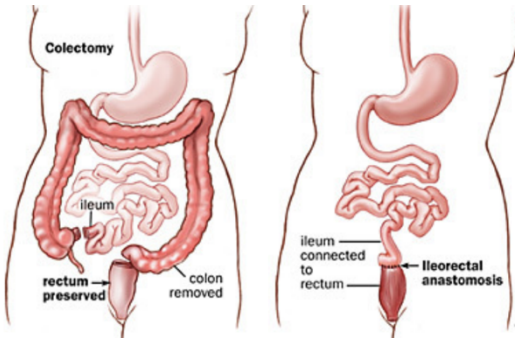
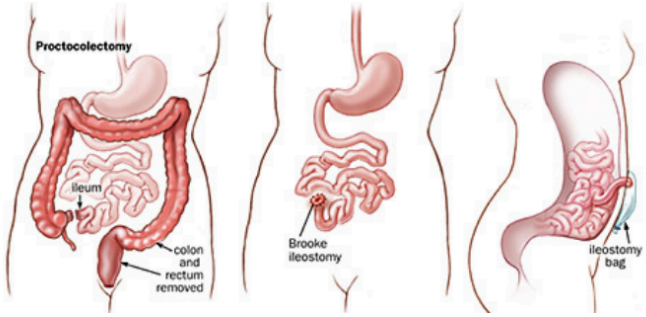
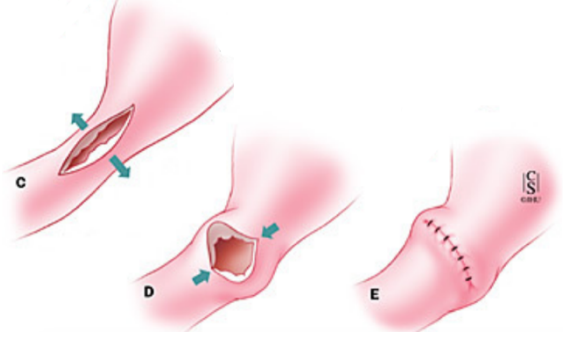
Em casos de obstrução e suboclusão, pode-se realizar estricturoplastia ou ressecção. As estricturoplastias são particularmente úteis em jejunoileítes, duodenites ou, no geral, para preservar o intestinal delgado. [24]

I.2.6.2.4 DOENÇA PERIANAL

O método de correção cirúrgica mais utilizado para a doença perianal é a colocação de setons, que permite uma drenagem continua. [24]

As diferentes designações para as resseções cirúrgicas dependem da porção do intestino que foi removida e da respetiva anastomose. Na tabela 19, encontra-se um resumo dos principais procedimentos cirúrgicos na DC.

Tabela 19 – Principais intervenções cirúrgicas na DC [24]

Localização	Procedimento cirúrgico
Porção do íleon + cego	Ressecção íleo-cecal/íleo-cólica 
Total remoção do cólon	Colectomia total com anastomose íleo-rectal 
Colón + reto	Proctocolectomia + ileostomia 
Segmento pequeno que apresente estenose	Estricturoplastia 

II. OBJECTIVO

Com a realização deste trabalho de campo pretende-se:

- Descrever e caracterizar o *switch* terapêutico de infliximab para adalimumab, ou a escolha de adalimumab em primeira linha como terapêutica anti-TNF, em doentes com DC no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca.

- Comparar os dados de efetividade e segurança obtidos, com dados de outros estudos publicados recentemente e com a informação científica atualmente aceite.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

III.1 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Para a realização da introdução foi obtida informação de fontes online como Pubmed, ScienceDirect, The Lancet, UptoDate e Centers for Disease Control and Prevention. Os artigos científicos selecionados e a informação obtida das bases de dados, tinham que ter data de publicação igual ou superior a 2000. Também foi tido em conta o fator de impacto da revista de cada artigo que, geralmente, revela a qualidade da informação científica da mesma. O programa utilizado para a construção da Figura 2 foi o BioRender. Relativamente aos três livros utilizados, estes foram adquiridos ao longo do curso e tenho-os em formato físico.

As principais palavras-chave escolhias para a recolha de informação foram: "doença inflamatória intestinal", "doença de Crohn", "*switch* terapêutico", "infliximab" e "adalimumab", tendo sido estes termos pesquisados em português, mas maioritariamente em inglês.

III.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, retrospetivo e descritivo com o objetivo de caracterizar e descrever o padrão de terapêutica de infliximab para adalimumab dos doentes com doença de Crohn seguidos no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca que iniciaram terapêutica, após aprovação da Comissão de Farmácia e Terapêutica, entre 2016 e Junho de 2019.

III.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídos neste estudo todos os doentes do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca com DII que iniciaram tratamento com adalimumab entre 2016 e Junho de 2019.

III.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Doentes com diagnóstico definitivo de doença de Crohn.
- Tratamento com adalimumab pós-infliximab ou *naive*.
- Idade ≥ 18 anos.

III.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Doentes com colite ulcerosa.
- Doentes onde a "justificação clínica de prescrição de medicamento extra-formulário e medicamento do formulário sujeito a justificação" não foi encontrada.
- Doentes com pouca informação clínica no processo.

III.4 RECOLHA DE INFORMAÇÃO

O trabalho de campo foi submetido à Comissão de Ética do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca e autorizado após o estabelecimento de regras orientadoras para o cumprimento da Lei de Proteção de Dados (Lei 125/99, de 20 de Abril). Os dados foram recolhidos entre 24/06/2019 e 28/06/2019. A recolha de informação abrangeu os processos clínicos informatizados e as justificações clínicas, em papel, apresentadas à Comissão de Farmácia e Terapêutica. O objetivo durante a recolha de informação foi obter dados que permitissem fazer uma descrição da história clínica do doente, de maneira a compreender quais foram os motivos que levaram ao *switch* terapêutico em estudo, ou as razões que levaram à escolha do adalimumab como terapêutica anti-TNF de 1ª linha. Para isso, a recolha de informação foi focada em quatro aspetos principais: tempo de diagnóstico, evolução da doença, história farmacoterapêutica e co-morbilidades.

III.5 ANÁLISE DE DADOS

A análise estatística dos dados recolhidos foi efetuada no Excel® 2016. Foi feita a caracterização do doente no que respeita às seguintes variáveis: sexo, idade, peso, tempo de diagnóstico, distribuição/localização e comportamento da doença, exames laboratoriais mais relevantes, presença de complicações, historial cirúrgico, principais manifestações extraintestinais, co-morbilidades e historial farmacoterapêutico.

A efetividade do infliximab e do adalimumab e os motivos para o *switch* terapêutico foram avaliados através da determinação dos seguintes indicadores: segurança, indicadores relevantes de autoimunidade na DII, indução da remissão, manutenção da remissão, velocidade de resposta à terapêutica e remissão a longo prazo. A avaliação destes indicadores foi feita da seguinte forma.

- Segurança: a segurança do infliximab e adalimumab foi avaliada através das reações adversas, particularmente situações de toxicidade que tenham levado à descontinuação da terapêutica.
- Autoimunidade na DII: níveis de fármaco e níveis de anticorpos antifármaco.
- Indução da remissão: nº de casos onde se verificou, após o primeiro ciclo terapêutico, diminuição dos sinais e/ou sintomas da doença ativa.
- Manutenção da remissão: nº de casos em que a terapêutica de manutenção manteve a remissão da doença.

- Velocidade de resposta à terapêutica: nº de casos onde se obteve resposta clínica em menos de 6 meses.
- Remissão a longo prazo: nº de casos em que a terapêutica manteve a remissão clínica por um período igual ou superior a 6 meses.

Tabela 20 – Valores de referência dos resultados laboratoriais no HFF

	Unidade	Valor Referência
Hematologia Geral - Hemograma		
Hemoglobina	g/dL	11,5 - 16,5
Volume globular médio (V.G.M.)	fL	79,0 - 99,0
Leucócitos	X 10^9/L	4,0 - 11-0
Velocidade de Sedimentação (VS) 1ª hora	mm	< 20
Função Hepática		
Transaminase Oxalacética (AST/GOT)	U/L	< 32
Transaminase Pirúvica (ALT/GPT)	U/L	< 33
Fosfata alcalina	U/L	35,00 - 105,00
Gama-Glutamil transferase (GGT)	U/L	< 40
Desidrogenase láctica (LDH)	U/L	135 - 214
Bilirrubina total	mg/dL	< = 1,20
Bioquímica		
Ferro	μg/dL	33 - 193
Transferrina	mg/dL	200 - 360
Glicose	mg/dL	74 - 109
Albumina	g/dL	3,97 – 4,94
PCR – Doseamento	mg/dL	< 0,50
25 Hidroxivitamina D (25(OH)Vit.D)	ng/mL	30 - 100
Imunologia - Metabolitos		
Ácido fólico	ng/mL	4,80 – 37,30
Ferritina	ng/mL	10 - 291
Vitaminas e Oligoelementos		
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	pg/mL	197 – 771
Autoimunidade: DII		
Calprotectina fecal	mg/Kg	Positivo > 50
Níveis de infliximab	μg/mL	> 1,5
Anticorpos anti-infliximab	ng/mL	< 10
Níveis de adalimumab	μg/mL	> 1,5
Anticorpos anti-adalimumab	ng/mL	< 10

IV. RESULTADOS

TABELA 21 – DADOS DOENTE 1

Dados do exame objetivo

SEXO	FAIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Feminino	50-60 anos	60-70 Kg	1,70-1,80 m

Tempo de diagnóstico

ANO DE DIAGONÓSTICO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
1980-1990	Quadro de diarreia

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A1).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2016
Doença de Crohn em remissão e provável fístula retovaginal.

Co-morbilidades

PROBELMAS ATIVOS	PROBLEMAS PASSIVOS
Depressão, hipertensão arterial e dislipidémia Alergia ao Infliximab (urticária e edema da glote).	Ex-fumadora há 10 anos.

História farmacoterapêutica

-2010	2011-2015	2016	2016-2019
Fez corticoterapia durante 3 anos sendo que o último ciclo foi em 2010. Fez 3 tomas de INF (só indução) que suspendeu por gravidez.	Fez terapia imunossupressora que teve que suspender por leucopenia.	Reiniciou a toma de INF mas fez reação alérgica ao fármaco.	5-ASA orais (messalazina) 2 g/dia e supositórios 3x/semana + ADA

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
		X	

"Doença de Crohn moderada a grave com fistula retovaginal. Já fez Infliximab, mas com reação alérgica. Suspende. Pede Adalimumab."

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 22 – DADOS DOENTE 2

Dados do exame objetivo

SEXO	FAIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Masculino	40-50 anos	70-80 Kg	

Tempo de diagnóstico

ANO DE DIAGONÓSTICO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
1995-2005	Suboclusão intestinal

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A2).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2016
Doença de Crohn com atingimento de delgado, com 2 episódios de hemorragia digestiva e com necessidade de internamento.

Co-morbilidades

ANTECEDENTES PESSOAIS	ANTECEDENTES FAMILIARES
Não fumador e sem alergias conhecidas. ASCA: positivo.	Sem história familiar de cancro colo-retal ou DII.

História farmacoterapêutica

Faz 5-ASA orais (messalazina) 2g/dia desde o diagnóstico.
Fez 1 ciclo de corticoterapia sistémica.
Iniciou AZA 150 mg/dia em 2016 e suspendeu em 2017.
Atualmente sob ADA, que iniciou em 2016 e 5-ASA (messalazina).

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
X			

"Doença de Crohn com atingimento de delgado, com 2 episódios de hemorragia digestiva com necessidade de internamento. Humira por motivos laborais."

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 23 – DADOS DOENTE 3

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Feminino	50-60 anos		

Tempo de diagnóstico

ANO DE DIAGONÓSTICO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
Anos 90	Sem dados

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A3).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2016
Doença de Crohn ileal A3 B1 L1.

Co-morbilidades

PROBLEMAS ATIVOS
Historial de gastropatia, doença de refluxo gastro esofágico e hérnia do hiato. Faz hepatotoxicidade com azatioprina. Manifestações extraintestinais articulares e oculares.

História farmacoterapêutica

2016	2017-2018	2019
Começou por reiniciar a terapêutica com ADA quinzenalmente e mais tarde passou para ADA semanalmente + 5-ASA (sulfassalazina - 6g/dia). Houve melhoria dos sintomas GI mas foi pouco significativo no alivio dos sintomas das poliartralgias. Houve grande melhoria das queixas articulares e oculares sob MTX 25 mg/semana + ADA semanal.	ADA + MTX (150 mg/semana) semanalmente. Sem queixas GI e com alívio dos sintomas extraintestinais.	Controlado do ponto de vista GI sob ADA com níveis terapêuticos, mas mantêm manifestações articulares extraintestinais exuberantes e incapacitantes.

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
	X		

"Doença de Crohn com atividade grave a moderada com manifestações extraintestinais e recidiva i2 após cirurgia. Já fez este fármaco 1 vez prévio à cirurgia"

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 24 – DADOS DOENTE 4

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Feminino	40-50 anos		

Tempo de diagnóstico

ANO DE DIAGONÓSTICO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
2005-2010	Hematoquézia de sangue vivo

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A4).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2017
Doença de Crohn perianal fistulizante complexa

Co-morbilidades

PROBLEMAS ATIVOS
Manifestações extraintestinais: poliartralgias periféricas. Historial de eritema nodoso.

História farmacoterapêutica

2015	2016-2017	2018-2019
Corticodependente pelo que iniciou imunossupressão com AZA + 5-ASA (sulfassalazina – para as manifestações extraintestinais)	INF+ AZA + 5-ASA (sulfassalazina)	ADA + AZA + 5-ASA (sulfassalazina)

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
			X

"Doente de sexo feminino, 42 anos, com antecedentes pessoais de Doença de Crohn perianal fistulizante complexa. A fazer terapêutica combinada com AZA e INF desde Abril 2016. Aparentes níveis de Infliximab irrelevantes (menos de 0,1 µg/mL) com anticorpos infliximab elevados (mais de 200 microgramas µg/mL). Desta forma peço para mudar terapêutica anti-TNF para adalimumab."

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 25 – DADOS DOENTE 5

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Masculino	30-40 anos	50-60 Kg	

Tempo de diagnóstico

Sem dados.

Evolução da doença

Ver anexos. (Tabela A5).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2017
Doença de Crohn A2 L1 B3

Co-morbilidades

PROBLEMAS ATIVOS
Epilepsia e hemiparesia direita

História farmacoterapêutica

2015-2016	2017	2018-2019
Fez um ciclo de corticoterapia sistémica e iniciou AZA 100mg/dia.	ADA + isoniazida (por IGRA positivo)	ADA + levetiracetam + carbamazepina

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
X			

"Doença de Crohn ileal operada, com atividade clínica endoscópica apesar de terapêutica com azatioprina há mais de um ano. Peço adalimumab ao invés da infliximab pela comodidade de administração visto que tem paralisia cerebral."

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 26 – DADOS DOENTE 6

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Feminino	20-30 anos	60-70 Kg	1,60 – 1,70 m

Tempo de diagnóstico

ANO DE DIAGONÓSTICO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
2005-2010	Atingimento cólico de comportamento inflamatório, artralgias das grandes articulações (predominantemente omalgias) e uveítes.

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A6).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2017
Doença de Crohn A1 L3 B1

Co-morbilidades

PROBLEMAS ATIVOS
Anemia crónica.

História farmacoterapêutica

-2012	2013	2014-2016	2017-2019
Corticodependente e com ausência de resposta à AZA. Iniciou INF com esquema de manutenção 5mg/Kg de 8 em 8 semanas.	Encurtamento do intervalo das administrações de INF (para 6/6 semanas), + AZA 100mg/dia.	Suspendeu a terapêutica combinada com AZA e manteve o INF no mesmo esquema terapêutico.	Iniciou ADA por falta de resposta ao INF.

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
			X

"Doença de Crohn sob INF, com doença agudizada sem controlo. Tem níveis de INF normais e Ac negativos, pelo que tem indicação para mudar de biológico porque não responde"

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 27 – DADOS DOENTE 7

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Feminino	20-30 anos		

Tempo de diagnóstico

ANO DE DIAGONÓSTICO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
2000-2005	Atingimento do íleon terminal (microscopicamente também do colon) e do estômago com comportamento inflamatório, ASCA + e corticodependente.

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A7).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2017
Doença de Crohn ativa

Co-morbilidades

ANTECEDENTES PESSOAIS	ANTECEDENTES FAMILIARES
Não fumador e sem alergias conhecidas. Tem asma brônquica sendo que a medicação que faz habitualmente é montelucaste (por períodos) e terbutalina (SOS).	Sem história familiar de cancro colo-retal

História farmacoterapêutica

2005-2007	2007-2016	2017-2018	2019
AZA	INF (6 em 6 semanas)	ADA	ADA + Prednisolona (devido ao quadro ocular)

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
			X

"Doença de Crohn sob infliximab. Perda de resposta. Pede *switch*"

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 28 – DADOS DOENTE 8

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Feminino	20-30 anos		

Tempo de diagnóstico

ANO DE DIAGONÓSTICO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
2005-2010	

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A8).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2018
Doença de Crohn A1 L1 B1

Co-morbilidades

PROBLEMAS ATIVOS
Manifestações extraintestinais da doença: artralgias de caráter inflamatório ao nível da articulação coxo-femural direita desde o início de 2019.

História farmacoterapêutica

Fez 3 ciclos de corticoterapia, entre 2007 e 2011

2010	2017	2018-2019
AZA	AZA + Isoniazida (tinha 2 IGRA negativos, mas teve teste de Mantoux positivo)	ADA + AZA + 5-ASA (sulfassalazina – para as manifestações extraintestinais)

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

Calprotectina fecal de 300 mg/Kg antes do início de adalimumab.

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
X			

"Doente do sexo feminino, 25 anos, com antecedentes pessoais doença de Crohn e ressecção íleo-cecal aos 14 anos. A fazer AZA desde os 17 anos, mas por doença luminal ativa inicia ADA (em regime de terapêutica combinada)."

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 29 – DADOS DOENTE 9

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Feminino	20-30 anos		

Tempo de diagnóstico

ANO DE DIAGONÓSTICO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
2005-2010	Doença de Crohn jejuno-ileal + perianal fistulizante

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A9).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2017
Doença de Crohn jejuno-ileal

Co-morbilidades

PROBLEMAS ATIVOS
Manifestações extraintestinais: artropatia periférica tipo 2. Asma.

História farmacoterapêutica

Medicada com ADA (desde 2015) 15/15 dias (fez terapêutica combinada com AZA durante 6 meses) e 5-ASA (messalazina) para as manifestações extraintestinais.

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
	X		

"Doente do sexo feminino, 25 anos, com antecedentes pessoais de Doença de Crohn jejuno ileal + perianal fistulizante complexa. Medicada com ADA desde 2015. Era seguida em instituição privada, mas pretende manter seguimento agora em consulta neste hospital. Desta forma peço ADA (terapêutica de manutenção) visto ser a medicação que tem efetuado."

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 30 – DADOS DOENTE 10

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Feminino	20-30 anos		

Tempo de diagnóstico

ANO DE DIAGONÓSTICO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
1995-2000	Quadro sugestivo de apendicite, fez laparotomia e foi submetida a cirurgia com ressecção íleo-cecal

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A10).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2018
Doença de Crohn A2 L1 B1p

Co-morbilidades

PROBLEMAS ATIVOS
Sintomas extraintestinais: com poliartralgias assimétricas de ritmo mecânico (ombro direito, joelho esquerdo e pequenas articulações). Fumadora há 10 anos.

História farmacoterapêutica

2015	2016-2017	2018	2019
AZA (175 mg/dia) + 5-ASA	Devido a recorrência pós-cirúrgica de DC, escalou-se a terapêutica para INF+ AZA + MTX (15 mg/dia)	INF 5mg/Kg + MTX (20 mg/semana)	Inicia terapêutica com ADA

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
			X

"Doença de Crohn com manifestações articulares importantes apesar da terapêutica com INF e Metotrexato"

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 31 – DADOS DOENTE 11

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Masculino	20-30 anos		

Tempo de diagnóstico

ANO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
2010-2015	Hematoquézias e evolução clínica sugestivas de CU.

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A11).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2018
Doença de Crohn A1 L2 B1

Co-morbilidades

PROBELMAS ATIVOS	PROBLEMAS PASSIVOS
Manifestações extraintestinais: artralgia da tíbio-társica direita em episódios de agudização.	Pericardite aguda com apresentação em pré-tamponamento cardíaco.

História farmacoterapêutica

2012	2014	2016	2017	Início 2018	Final 2018-2019
Após o diagnóstico, iniciou 5-ASA (messalazina)	35 mg de prednisolona (corticodependente) + 100 mg de AZA + enemas de 5-ASA (messalazina)	AZA + INF	Apenas INF	Começou por fazer prednisolona 40 mg/dia + INF e após os resultados dos níveis de INF e anticorpos anti-INF, fez *switch* para adalimumab	ADA + AZA (200 mg/dia)

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
			X

"Doente do sexo masculino, 21 anos, com antecedentes pessoais de doença de Crohn do cólon com terapêutica com Infliximab. Teve agudização da doença com necessidade de início de corticoterapia. Foram pedidos níveis de infliximab e anticorpos. Os níveis de infliximab são de 0,1 microgramas/mL (ausência de fármaco) com anticorpos anti-infliximab muito elevados (246 mg/mL). Desta forma faço pedido de adalimumab"

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 32 – DADOS DOENTE 12

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Feminino	30-40 anos		

Tempo de diagnóstico

ANO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
2010-2015	Suspeita de apendicite aguda não confirmada

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A12).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2019
Doença de Crohn com status pós ressecção íleo-cecal - estenose do neo-íleo terminal - Score Rutgeerts i4

Co-morbilidades

Sem dados

História farmacoterapêutica

2011-2015	2016	2017-2018	2019
Inicialmente fez AZA em monotropia e mais tarde AZA + INF	AZA 100mg/dia + ADA	Interrupção de AZA + ADA por gravidez. Retomou ADA após gravidez	ADA + AZA (125mg/dia) + 5-ASA

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
			X

"Doença de Crohn moderada a grave. Já submetido a ressecção íleo-cecal - Score Rutgeerts i4. Infliximab – suspendeu por ausência de resposta (evidência de atividade endoscópica)
AZA – estava a fazer no Brasil
ADA – estava a fazer no Brasil"

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 33 – DADOS DOENTE 13

Dados do exame objetivo

SEXO	FARIXA ETÁRIA	PESO	ALTURA
Masculino	30-40 anos	70-80 Kg	1,60-1,75 m

Tempo de diagnóstico

ANO	CONTEXTO/SEQUÊNCIA
1995-2000	

Evolução da doença

Ver anexos (Tabela A13).

ESTADIAMENTO DA DOENÇA QUANDO FOI FEITO O PEDIDO À CFT EM 2019
Doença de Crohn com componente perianal fistuloso não ativo de momento A2 L2 B1p.

Co-morbilidades

ANTECEDENTES PESSOAIS	ANTECEDENTES FAMILIARES
Fumador. Sem alergias conhecidas.	Historial familiar de cancro colo-retal (pai).

História farmacoterapêutica

Nunca fez corticoterapia.
Está sob AZA 100mg/dia desde o diagnóstico.
Iniciou a toma de INF em 2017 e interrompeu em 2019.
Iniciou ADA em 2019.

Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?

NAIVE		**PÓS-INFLIXIMAB**	
Escolha por:		*Switch* por:	
Facilidade de adesão	Historial terapêutico prévio	Toxicidade	Progressão/Ineficácia
			X

"Níveis infraterapêuticos com níveis de Ac muito elevados - sugere não resposta primária -> *switch* within or out of class"

Justificação Clínica - Prescrição de Medicamento Extra-Formulário HFF-EPE e Medicamento do Formulário HFF-EPE sujeito a justificação

TABELA 34 – Pedido de Adalimumab feito no formulário "Autorização de medicamentos extra-formulário, medicamentos que requerem informação clínica adicional e medicamentos sem suporte legal para cedência em ambulatório"

Doente 1-7, 11,12 e 13

DCI	DOSAGEM	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA	DURAÇÃO PREVISTA
Adalimumab	40 mg	Caneta/SC	Indução: 160 mg para 80 mg para 40 mg de 2/2 semanas Manutenção: 40 mg de 2/2 semanas	*Ad eternum*/ indeterminado

Doente 8 e 9

DCI	DOSAGEM	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA	DURAÇÃO PREVISTA
Adalimumab	40 mg	Caneta/SC	40 mg de 2 em 2 semanas	*Ad eternum*/ indeterminado

Doente 10

DCI	DOSAGEM	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA	DURAÇÃO PREVISTA
Adalimumab	40 mg	Caneta/SC	Indução: 160 mg para 80 mg para 40 mg de 2/2 semanas Manutenção: 80 mg de 2/2 semanas	*Ad eternum*/ indeterminado

V. DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Tabela 35 – Características *baseline* e demográficas dos doentes e da DC

Variável	n	%
Número de doentes	13	
Dados objetivos		
Sexo		
Feminino	9	69,00
Masculino	4	31,00
Grupo etário (anos)		
20-30	6	46,00
30-40	3	24,00
40-50	2	15,00
50-60	2	15,00
Idade (mediana; em anos; min-máx)	30 (22-55)	
Peso (kg)		
50-60	1	8,00
60-70	2	15,00
70-80	2	15,00
Tempo de diagnóstico		
Duração da doença (mediana; em anos; min-máx)	14,5 (7-34)	
Evolução da doença		
Distribuição/localização da doença		
Reto/ânus	2	10,50
Cólon	2	10,50
Trato GI superior	2	10,50
Íleon	5	26,32
Íleon + jejuno	1	5,30
Íleo-cólon	3	15,78
Perianal	4	21,10
Comportamento		
Não estenosante/não penetrante	9	69,00
Estenosante	3	23,00
Penetrante	1	8,00
Exames Laboratoriais		
PCR		
< 0,50 mg/dL	10	77,00
> 0,50 mg/dL	3	23,00
Calprotectina fecal		
Mediana	108	
> 50 mg/Kg	7	64,00
< 50 mg/Kg	4	36,00
ANA +	2	
ASCA +	4	
ANCA +	0	
Vitamina B12		
197 – 771 pg/mL	6	67,00
< 197 pg/mL	3	33,00

Hemoglobina		
11,5 - 16,5 g/dL	16	70,00
< 11,5 g/dL	7	30,00
Presença de complicações		
Fístulas	4	40,00
Abcessos	4	40,00
Obstrução	2	22,00
Historial cirúrgico		
Resseção	3	37,50
Colectomia	0	0
Proctocolectomia	1	12,50
Ostomia	2	25,00
Colocação de setons	2	25,00
Índice de Rutgeers		
i2	1	50,00
i4	1	50,00
Manifestações extraintestinais		
Anemia	2	13,30
Episclerite/Esclerite	2	13,30
Eritema nodoso	2	13,30
Artropatias	8	53,30
Uveíte	1	6,80
Co-morbilidades		
Tabagismo	2	14,30
HTA	1	7,14
Dislipidémia	1	7,14
Asma	3	21,42
Síndrome depressivo	1	7,14
Distúrbios GI	2	14,30
Distúrbios psicomotores	1	7,14
Apendicectomia	1	7,14
Gravidez	1	7,14
Patologias cardiovasculares	1	7,14
História Farmacoterapêutica		
Exposição prévia a terapêutica com biológicos (nº de doentes)		3
Duração da doença até terapêutica com anti-TNF (mediana; em anos; min-máx)		
Infliximab		6 (3-25)
Adalimumab		13 (5-31)
Duração da terapêutica com anti-TNF (mediana; em anos; min-máx)		
Infliximab		2,5 (0,5-9)
Adalimumab		2 (0,5-4)
Idade do doente no início da terapêutica com anti-TNF		
Infliximab (média; em anos)		28
Adalimumab (média; em anos)		32

Terapêutica com anti-TNF (nº de casos)		
Infliximab		8
Adalimumab		13
Terapêutica concomitante (nº de casos)		
Aminossalicilatos		
Messalazina		4
Sulfassalazina		3
Imunomoduladores		
Metotrexato		2
Azatioprina		8
Corticosteroides		
Prednisolona		2
Corticodependente (nº de doentes)		4
Corticorresistente (nº de doentes)		0
Níveis de infliximab (nº de casos)		
> 1,5 μg/mL		2
< 0,1 μg/mL		3
Níveis de anticorpos anti-infliximab (nº de casos)		
< 10 ng/mL		2
> 10 ng/mL		3
Níveis de adalimumab (nº de casos)		
> 1,5 μg/mL		3
< 1,5 μg/mL		1
Níveis de anticorpos anti-adalimumab (nº de casos)		
< 10 ng/mL		3
> 10 ng/mL		1
Adalimumab *naive* ou pós-infliximab?		
Naive (nº de doentes)		
Facilidade de adesão	3	23
Historial terapêutico	2	15
Pós-infliximab (nº de doentes)		
Toxicidade	1	8
Progresso/Ineficácia	7	54

A maioria dos doentes era do sexo feminino e mais de metade dos doentes tinha idade igual ou inferior a 40 anos.

Como a amostra em estudo é bastante reduzida, apenas 13 doentes, não é possível fazer uma análise comparativa. Assim, serão apenas analisadas as diferenças e semelhanças entre os resultados obtidos e os dados de estudos publicados recentemente.

Os resultados da tabela 35 serão analisados com os dados dos seguintes artigos: "Costs of adalimumab versus infliximab as first-line biological therapy for luminal Crohn's disease" [66] (Choi *et al.*), "Subtherapeutic concentrations of infliximab and adalimumab are associated with increased disease activity in Crohn's disease" [67] (Carlsen *et al.*),

"Comparative effectiveness of Infliximab versus adalimumab in patients with biologic-naïve Crohn's disease" (Springer) [68] e "Clinical benefit of long-term adalimumab treatment in patients with Crohn's disease following loss of response or intolerance to infliximab" [69] (Panaccione *et al.*).

O tempo de diagnóstico deste estudo foi 14,5 anos, sendo este valor superior aos estudos de Choi *et al.* (12 anos) e da Springer (10,2 anos), o que pode indicar que os doentes no presente estudo apresentem um estadiamento mais severo da DC devido ao maior tempo de diagnóstico.

A distribuição/localização da doença mais prevalente neste estudo foi no íleon (26,32%), íleo-cólon (15,78%) e perianal (21,10%) o que é coincidente com os 4 estudos em análise à exceção da localização perianal, que não tem uma presença tão significativa. De referir que no estudo da Springer e de Choi *et al.*, a DC com localização perianal é mais comum nos doentes que estão a fazer terapêutica com infliximab do que com adalimumab.

Relativamente ao comportamento, o mais comum neste estudo foi não estenosante/não penetrante (69,00%) e estenosante (23,00%). No estudo de Choi *et al.* e da Spinger, os comportamentos mais comuns foram não estenosante/não penetrante e penetrante.

A proteína C-reativa manteve-se dentro dos valores de referência em 77,00% dos resultados das análises laboratoriais, e a calprotectina fecal apresentou valores positivos em 64,00% (mediana: 108 mg/Kg) dos resultados das análises fecais. No estudo de Carlsen *et al.*, o valor mediano da PCR foi 0,5 mg/dL e da calprotectina fecal foi 147 mg/Kg.

Neste estudo houve 2 doentes com resultado positivo para anticorpos antinucleares (ANA) sendo que a explicação poderá ser o facto de a terapêutica com Infliximab induzir a produção destes anticorpos.[70] Houve também 4 doentes com resultado positivo para anticorpo anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA) que dentro dos marcadores serológicos das DII, este é o mais específico para DC.

A anemia é dos achados laboratoriais mais comuns na DC e a deficiência em vitamina B12 pode ocorrer em alguns destes doentes. No entanto, neste estudo, menos de metade dos doentes apresentaram valores de hemoglobina e vitamina B12 abaixo dos valores de referência.

No que respeita à presença de complicações, as mais predominantes foram fístulas (40,00%) e abcessos (40,00%). No estudo de Panaccione *et al.*, a complicação mais comum foi a presença de fístulas.

As cirurgias mais prevalentes foram resseção (37,50%), ostomia (25,00%) e colocação de setons (25,00%). Quanto às manifestações extraintestinais, a mais frequente foi artropatias (53,30%). Todavia, nenhum dos 4 estudos comparativos, apresentou resultados detalhados sobre o historial cirúrgico e o tipo de manifestações extraintestinais da amostra.

Tabagismo (14,30%), asma (21,42%) e distúrbios GI (14,30%) foram as co-morbilidades com maior presença nos doentes deste estudo. Nos estudos de Choi *et al.*, Panaccione *et al.* e da Springer, a percentagem de doentes fumadores foi, em média, 22,2%, 33,5% e 22,05% respetivamente. É de ter em conta que, tal como indicado na Tabela 2 desta dissertação, o tabagismo pode causar o aparecimento da DC.

A comparação dos resultados obtidos sobre o historial terapêutico da amostra em estudo (HFF), e os resultados obtidos nos estudos da Springer e de Choi *et al.* encontram-se resumidos na tabela em baixo.

Tabela 36 – Comparação do historial da terapêutica biológica [66,68]

	Infliximab			Adalimumab		
	HFF	Choi *et al.*	Springer	HFF	Choi *et al.*	Springer
Duração da doença até terapêutica com anti-TNF (anos)	6	8,2	8,72	13	11,6	12,4
Duração da terapêutica com anti-TNF (anos)	2,5	1,4	3,5	2	1,2	3,7
Idade do doente no início da terapêutica com anti-TNF (anos)	28	37,6	38,5	32	39,4	42,9

Os valores para a duração da doença até terapêutica com anti-TNF e duração da terapêutica com anti-TNF apresentaram algumas divergências.

Relativamente ao primeiro ponto, no estudo HFF, a duração da doença até terapêutica com anti-TNF foi inferior no infliximab, mas superior no adalimumab. Nos outros dois estudos em análise, a diferença até ao *switch* terapêutico foi aproximadamente 3,5 anos, enquanto que no estudo desta dissertação foi 7 anos. Esta dissemelhança poderá indicar alguma relutância na prática clínica hospitalar em fazer a troca de infliximab para adalimumab. A terapêutica com infliximab apresenta um custo global inferior ao adalimumab e ainda há dúvidas relativamente aos benefícios e vantagens em proceder a este *switch* terapêutico.

No segundo ponto, a duração da terapêutica com anti-TNF é relativamente semelhante nos 3 estudos, apesar de haver uma diferença de 1 ano entre cada estudo.

A grande discrepância encontra-se na idade do doente no início da terapêutica com anti-TNF. Como foi referido anteriormente, o tempo de diagnóstico deste estudo foi 14,5 anos, ao contrário dos estudos de Choi *et al.* que foi 12 anos, e da Springer que foi 10,2 anos.

Quanto maior o tempo de diagnóstico, maior a probabilidade de ter ocorrido progressão da doença, o que pode explicar a necessidade de iniciar terapêutica biológica mais cedo.

Tabela 37 – Comparação da terapêutica concomitante com anti-TNF [66,67,68,69]

	HFF	Choi *et al.*	Carlsen *et al.*	Panaccione *et al.*	Springer
Aminossalicilatos	36,8%	N.D.	5%	48,7%	N.D.
Imunomoduladores	52,6%	16,5%	12%	31,6%	46,9%
Corticosteroides	36,8%	18%	3%	38,4%	27,8%

N.D.: não determinado

A terapêutica concomitante com imunomoduladores foi a mais frequente no estudo de Carlsen *et al.*, da Springer e do HFF. No estudo Choi *et al.* foram os corticosteroides, e no Panaccione *et al.* foi a terapêutica com aminossalicilatos.

A terapia com corticoides é geralmente utilizada na indução da doença, mas não está recomendada a longo prazo devido ao elevado risco de efeitos secundários.

No esquema terapêutico da manutenção da remissão, é frequente a associação da terapêutica biológica com imunomoduladores, com o objetivo de obter a remissão clínica da doença ativa e manter a remissão sustentada livre de corticosteroides. [51]

No estudo desta dissertação e no estudo Panaccione *et al.*, verifica-se uma elevada percentagem de doentes sob terapêutica com aminossalicilatos. Os aminossalicilatos não estão atualmente recomendados na terapêutica da DC, exceto em algumas situações onde a doença está circunscrita apenas ao cólon. Os primeiros estudos sobre a terapêutica na DC demonstravam que os aminossalicilatos orais eram eficazes no tratamento da doença ileal ativa, ileocólica ou na colite. Como tal, a messalazina e a sulfassalazina tornaram-se extremamente populares no tratamento da DC ligeira a moderada, especialmente devido à sua toxicidade limitada. Todavia, revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos mais recentes, não revelam qualquer melhoria clínica relevante no tratamento da DC com aminossalicilatos quando comparados com placebo.

O motivo pelo qual 36,8% dos doentes deste estudo e 48,7% dos doentes do estudo de Panaccione *et al.* ainda mantêm terapêutica com 5-ASA poderá estar relacionado com o tempo de diagnóstico. Verificou-se que os doentes com maior tempo de diagnóstico são os que ainda continuam a fazer terapia com esta classe de fármacos possivelmente porque, quando foram diagnosticados, as indicações terapêuticas recomendavam a utilização de aminossalicilatos. Mantêm até hoje o tratamento com esta classe de fármacos, como

terapêutica adjuvante na manutenção da remissão e, em alguns casos, como terapêutica secundária na melhoria de sintomas extraintestinais.

Obteve-se 4 doentes corticodependentes, mas nenhum doente corticorresistente.

Tabela 38 – Comparação da autoimunidade na DC com terapêutica anti-TNF [67]

	HFF	Carlsen *et al.*
Níveis subterapêuticos de infliximab	60%	30,3%
Anticorpos anti-infliximab positivos	60%	3,3%
Níveis subterapêuticos de adalimumab	33,3%	27,7%
Anticorpos anti-adalimumab positivos	33,3%	6,3%

No estudo Carlsen *et al.*, os doentes com DC que apresentavam concentrações subterapêuticas de fármaco, revelavam também um aumento da atividade inflamatória (com aumento das concentrações de PCR e calprotectina fecal). Verificou-se ainda que a presença de anticorpos antifármaco está associada a uma diminuição dos níveis de fármaco.

Os níveis subterapêuticos de fármaco foram superiores na terapêutica com infliximab em ambos os estudos, o que poderá indicar que, de entre estes dois fármacos anti-TNF, o infliximab crie tolerância mais rapidamente que o adalimumab.

A formação de anticorpos antifármaco, para além de estar relacionada com uma diminuição da concentração sérica de fármaco, também está relacionada com uma diminuição da taxa de resposta à terapêutica e aumento da probabilidade de necessidade de intervenção cirúrgica. [67] A percentagem de anticorpos antifármaco positivos, nesta dissertação, foi superior no INF do que no ADA, o que está de acordo com os dados da Tabela 17.

No estudo Carlsen *et al.*, a prevalência de concentrações de anticorpos antifármaco detetável foi reduzida. A população em estudo consistia em doentes a fazer terapêutica anti-TNF (ainda com resposta ao tratamento) entre 2,5-3,8 anos, com uma possível seleção de doentes sem desenvolvimento de anticorpos antifármaco.

Nos resultados desta dissertação, a percentagem de anticorpos antifármaco positivos e a percentagem de níveis subterapêuticos de fármaco são iguais, o que é indicativo que em todos os doentes que foi detetado presença de anticorpos antifármaco, a concentração sérica de fármaco estava abaixo dos valores de referência, estabelecendo assim uma correlação direta, que está também descrita na literatura mais recente.

Dada esta relação linear entre a diminuição dos níveis de fármaco, a presença de anticorpos antifármaco e aumento da concentração dos indicadores/marcadores inflamatórios, torna-se necessário otimizar a terapêutica ou aumentar a dose, mesmo quando a concentração sérica de fármaco se encontra apenas um pouco abaixo dos valores de referência.

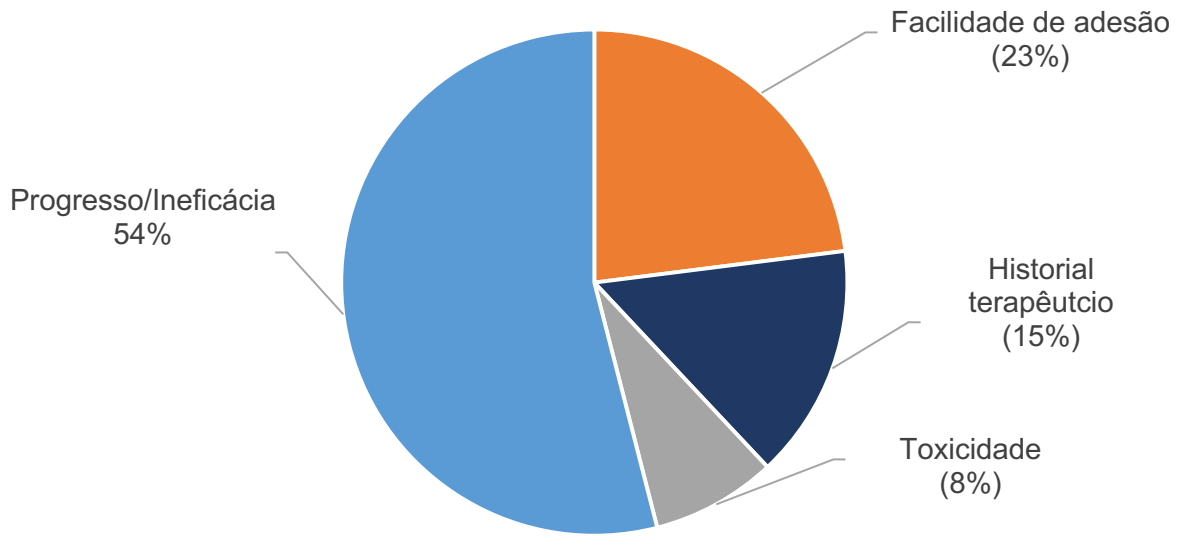


Figura 7 – Resultados obtidos relativamente à escolha terapêutica com infliximab e adalimumab.

Dos 13 doentes em estudo, 5 doentes (38%) iniciaram terapêutica com adalimumab ao invés de infliximab. Estes 5 doentes eram *naive* a terapêutica biológica.

Três dos cinco doentes (23%) iniciaram terapêutica biológica com adalimumab por facilidade de adesão. A via de administração do infliximab é endovenosa o que requer que o tratamento seja feito em meio hospitalar ao contrário do adalimumab, em que a via de administração é subcutânea sendo que o doente pode realizar o tratamento em ambulatório.

O requerimento para pedido de adalimumab por facilidade de adesão teve 3 justificações:

- Motivos laborais;
- Doente com paralisia cerebral;
- Doente com doença luminal ativa.

Relativamente aos 2 doentes (15%) que já tinham historial terapêutico com adalimumab antes de serem seguidos em gastroenterologia no hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, não havia informação detalhada sobre quais os motivos clínicos ou pessoais que levaram à escolha do adalimumab em detrimento do infliximab.

Tal como descrito na Tabela 15, o fármaco anti-TNF de primeira linha no tratamento da DC é o infliximab. Quando se verifica perda de resposta com um fármaco anti-TNF deve-se inicialmente, otimizar a terapêutica com aumento da dose e/ou diminuição do intervalo de administração e só depois, proceder ao *switch* para outro agente biológico dentro da mesma classe.

Dos 13 doentes deste estudo, 8 doentes (62%) iniciaram terapêutica com adalimumab após terapêutica com infliximab. Um doente suspendeu a terapêutica com infliximab devido a reação alérgica (8%) e 7 doentes suspenderam a terapêutica com infliximab devido a falência terapêutica (54%).

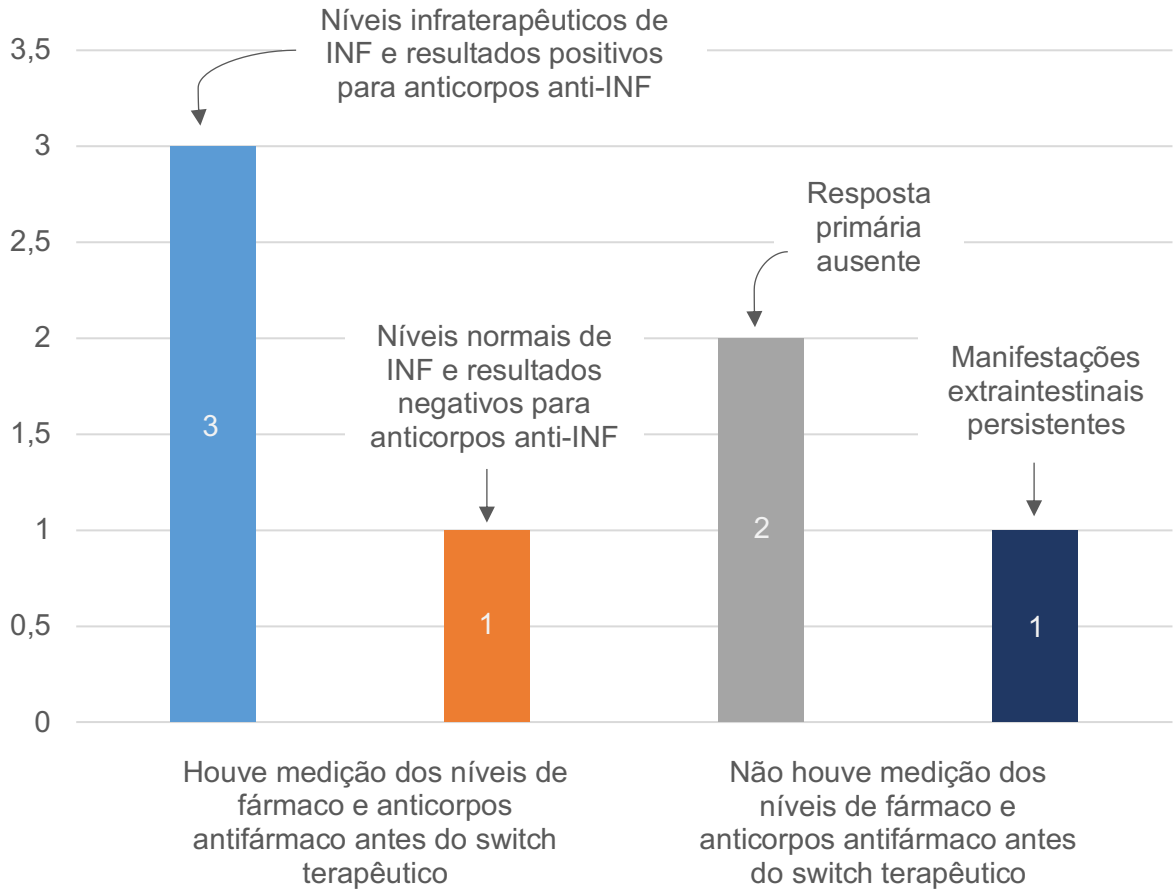


Figura 8 – Análise dos doentes que suspenderam a terapêutica com infliximab devido a falência terapêutica.

Neste estudo, também foi possível fazer uma análise superficial sobre a eficácia de cada um dos fármacos anti-TNF em monoterapia, ou em terapêutica combinada.

À semelhança de outros estudos, foi possível inferir que, no geral, para atingir os mesmos resultados satisfatórios de manutenção da remissão, o infliximab requer terapêutica concomitante, ao contrário do adalimumab que consegue atingir esses mesmos resultados em monoterapia. [71]

O esquema em baixo resume o historial clínico dos doentes a fazer terapêutica com adalimumab desde o início do tratamento (entre 2016 e 2019), até aos últimos resultados obtidos nos processos clínicos em Junho de 2019.

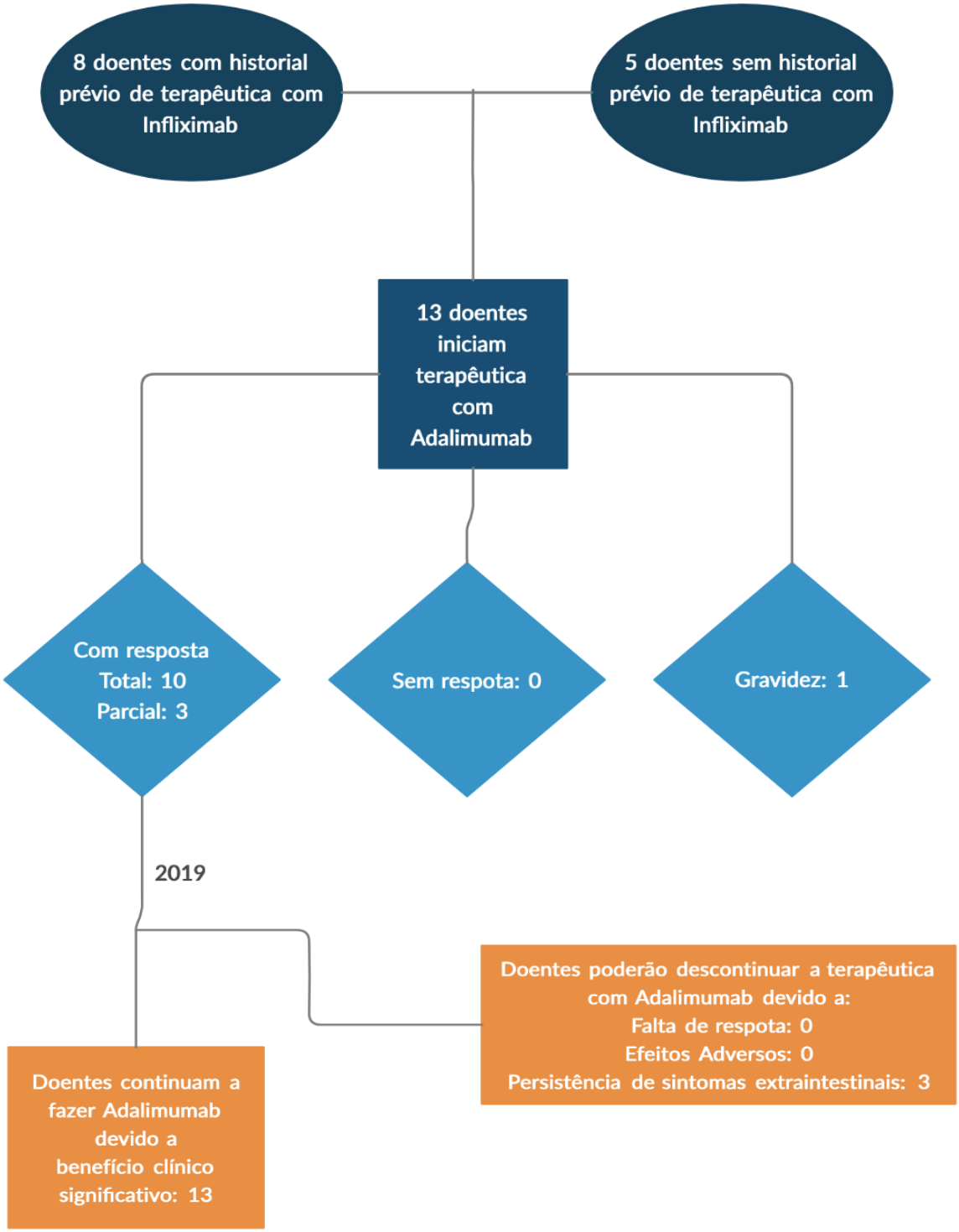


Figura 9 – Esquema dos resultados clínicos obtidos dos 13 doentes com DC que iniciaram terapêutica com adalimumab, após aprovação da Comissão de Farmácia e Terapêutica do hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, entre 2016 e Junho de 2019.

Tabela 39 – Comparação dos resultados clínicos dos doentes com as duas diferentes terapêuticas anti-TNF

	Infliximab (nº de casos)	Adalimumab (nº de casos)
Indução da remissão	8	11
Velocidade da resposta à terapêutica (< 6 meses)	7	11
Remissão a longo prazo (> 6 meses)	6	9
Eficácia após terapêutica com outro anti-TNF	-	9
A fazer anti-TNF até à data da última consulta	0	13
Terapêutica com corticosteroides	1	1
Descontinuação devido a efeitos secundários	1	0
Efeitos secundários de especial interesse	Leucopenia após terapêutica imunossupressora. Reação alérgica ao INF. Hepatotoxicidade com AZA.	

No geral, o adalimumab demonstrou ser mais eficaz nestes 13 doentes que o infliximab, mas quando analisamos os principais resultados dos ensaios clínicos (Tabela 18), verificamos que o infliximab apresenta uma melhor *performance* que o adalimumab tanto na indução da remissão, como na velocidade de resposta à terapêutica, sendo que o adalimumab apenas apresenta melhores resultados na remissão a longo prazo.

Então, porque é que certos doentes não respondem a um determinado agente biológico, mas após troca para outro agente da mesma classe, verifica-se uma melhoria significativa da resposta clínica?

As diferenças no *design* e afinidade de cada fármaco anti-TNF podem ser uma das explicações. Os outros três motivos poderão ser variabilidade inter-individual, fenótipos clínicos e moleculares diferentes e pobre adesão à terapêutica.

As principais limitações deste estudo são:

- A sua natureza retrospetiva, sendo que nem todos os processos continham o mesmo tipo de informação e detalhe clínico, dificultando o processo de comparação.
- A população em estudo consistia em doentes que apenas fizeram terapêutica biológica com adalimumab ou pós-infliximab, o que pode tornar a amostra *biased* quando se compara a eficácia e segurança destes dois fármacos anti-TNF.
- A grande discrepância entre as dimensões da amostra deste estudo e dos estudos consultados, o que dificulta o estabelecimento correto de associações entre os resultados.

VI. CONCLUSÃO

Em doentes com DC, concentrações séricas subterapêuticas de fármaco e presença de anticorpos antifármaco, estão associadas a aumento de atividade inflamatória.

É necessário otimizar a terapêutica ou aumentar a dose, mesmo quando a concentração sérica de fármaco se encontra apenas um pouco abaixo dos valores de referência. Procede-se ao *switch* terapêutico quando há toxicidade ou falência terapêutica.

Observou-se resultados da duração da doença até terapêutica com anti-TNF, da duração da terapêutica com anti-TNF e da terapêutica concomitante, relativamente próximos aos resultados observados nos estudos consultados.

A justificação mais prevalente para o *switch* terapêutico de infliximab para adalimumab foi ineficácia/progressão apesar de, só em metade desses doentes, é que foram medidos os níveis de fármaco e os níveis de anticorpos antifármaco.

Em doentes a fazer terapêutica biológica com um fármaco anti-TNF, a medição dos níveis de fármaco e anticorpos antifármaco é extremamente útil para verificar a resposta clínica ao tratamento, mesmo em doentes que mantenham remissão de longa duração sob esta terapêutica.

As decisões clínicas relativamente à escolha do fármaco anti-TNF apropriado poderão ser feitas, em alguns casos, com base em questões de logística e conveniência. Todavia, se houver falta de rigor científico na escolha da terapêutica biológica apropriada, poderá haver complicações clínicas para o doente (como falência terapêutica ou ausência de resposta e falta de adesão à terapêutica), bem como consequências financeiras para o hospital, tendo em conta os custos colossais do tratamento com um fármaco anti-TNF.

O desenvolvimento de novos tratamentos, com novos alvos terapêuticos, poderão ajudar a resposta à terapia biológica, funcionando como terapêuticas adjuvantes capazes de melhorar a eficácia e a adesão ao tratamento. O desenvolvimento tecnológico permitirá que se consiga escolher a terapêutica biológica mais apropriada através da medicina personalizada, recorrendo a técnicas de estratificação farmacogenética e identificação do perfil metagenómico do doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3(7):390–407.
   Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/ncpgasthep0528.

2. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2007;448(7152):427–34.
   Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/nature06005.

3. Olivera P, Danese S, Jay N, Natoli G, Peyrin-Biroulet L. Big data in IBD: a look into the future. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(5):312–21.
   Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0102-5.

4. Lange KM, Barrett JC. Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. J Autoimmun. 2015;64:91–100.
   Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.013.

5. SickKids staff. Ulcerative colitis [Internet]. Canada: AboutKidsHealth; 8 Novembro 2013 [citado em 11 Setembro 2019].
   Disponível em: http://www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=924&language=English.

6. José Cotter. Doença inflamatória intestinal: Realidade atual [Internet]. Portugal: NewsFarma, 16 Maio de 2016 [citado em 9 Setembro 2019].
   Disponível em: http://www.newsfarma.pt/artigos/3873-doen%C3%A7a-inflamat%C3%B3ria-intestinal-realidade-atual.html.

7. Mak WY, Hart AL, Ng SC. Crohn's disease. Med (United Kingdom). 2019;47(6):377-87.
   Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.02.006.

8. Centers for Disease Control and Prevention Staff. Epidemiology of the IBD [Internet]. USA: Centers for Disease Control and Prevention; 31 Março 2015 [citado em 9 Setembro 2019].
   Disponível em: http://www.cdc.gov/ibd/IBD-epidemiology.htm.

9. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th edition. Vol.2. New York: McGraw-Hill Companies; 2018.

10. Kumar P, Clark M. Kumar & Clark's clinical medicine. 9th edition. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2017.

11. Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. The Lancet.2016;380(9853), 1590–1605.
    Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1.

12. Uhlig HH, Muise AM. Clinical Genomics in Inflammatory Bowel Disease. Trends Genet. 2017;33 (9):629–41.
    Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2017.06.008.

13. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol. 2018;31(1):14–23.
    Disponível em: http://dx.doi.org/10.20524/aog.2017.0208.

14. Basso PJ, Fonseca MTC, Bonfá G, Alves VBF, Sales-Campos H, Nardini V, et al. Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. Brazilian J Med Biol Res. 2014;47(9):727–37.
    Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20143932.

15. Shah ND, Parian AM, Mullin GE, Limketkai BN. Oral Diets and Nutrition Support for Inflammatory Bowel Disease: What is the Evidence? Nutr Clin Pract. 2015;30(4):462–73.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1177/0884533615591059.

16. World Gastroenterology Organisation. Inflammatory bowel disease: a global perspective. WGO Global Guidelines; 2015.
Disponível em: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2015-update.pdf.

17. Morelli MS, Zucker SD, Radford-smith G, Florin T. A role for the appendix in inflammatory bowel disease? Cut it out. Gastroenterology. 2003;125(4):1270–2.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.gastro.2003.05.002.

18. Coretti L, Natale A, Cuomo M, Florio E, Keller S, Lembo F, et al. The Interplay between Defensins and Microbiota in Crohn's Disease. Mediators Inflamm. 2017;2017.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1155/2017/8392523.

19. M'Koma A. The Multifactorial Etiopathogeneses Interplay of Inflammatory Bowel Disease: Na Overview. Gastrointest Disord. 2018;1(1):75–105.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/gidisord1010007.

20. Snapper SB, Abraham C. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado em 14 Setembro 2019].
Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesisofinflammatoryboweldisease?search=doen%C3%A7a%20inflamat%C3%B3ria%20intestinal%20imunne&source=search_result&selectedTitle=16~150&usage_type=default&display_rank=16.

21. Hill DA, Faubion WA. The intestinal immune system during homeostasis and inflammatory bowel disease. In Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Third Edition. Springer International Publishing. 2017; p. 15-30.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-49215-52.

22. Matricon J, Barnich N, Ardid D, Matricon J, Barnich N, Ardid D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Self/Nonself. 2015;2030:390–400.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.4161/self.1.4.13560.

23. Wilkinson I, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O'Neill H. Oxford handbook of clinical medicine. 10th Edition. Oxford: Oxford University Press; 2017.

24. Johns Hopkins Medicine team. Crohn's Disease. [Internet]. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University; 2001-2013 [citado em 13 Setembro 2019]. Disponível em: http://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_pdfs/small_large_intestine/crohns_disease.pdf.

25. Portaria nº 351/2017 de 15 de Novembro. Diário da República nº 220 - 1ª Série. Ministério da Sáude. Lisboa.
Disponível em: https://dre.pt/application/conteudo/114205526.

26. Torres J, Colombel JF. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. Lancet. 2016;387(10014):98–100.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00464-X.

27. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-53.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.082909.

28. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohn's Colitis. 2013;7(10):827–51.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001.

29. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen O. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology , diagnosis , and management. Annals of Medicine. 2010; 42: 97–114.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.3109/07853890903559724.

30. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. Gut. 2004;53(8):1190–7.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.035758.

31. Martins D, Pinho J, Sousa P, Carvalho M, Cancela E, Caldas J, et al. Papel da calprotectina fecal como marcador de doença inflamatória intestinal numa população de doentes com espondilite anquilosante. Rev Portuguesa de Colonoscopia. 2017;(Xxvi):5–10.
Disponível em: http://www.spcoloprocto.org/uploads/04a_artigo_original_vol14_n2_2017.pdf.

32. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet. 2012;380(9853):1590–605.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9.

33. Ramos GP, Faubion WA, Papadakis KA. Targeting Specific Immunologic Pathways in Crohn's Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2017;46(3):577–88.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.009.

34. Boyapati R, Satsangi J, Tzer Ho G. Pathogenesis of Crohn's disease. F1000Prime Rep. 2015;7:44.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.12703/P7-44.

35. Agrawal M, Colombel JF. Treat-to-Target in Inflammatory Bowel Diseases, What Is the Target and How Do We Treat? Gastrointest Endosc Clin N Am. 2019;29(3):421–36.
Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.02.004.

36. Mark S. Silverberg. What did STRIDE recommend about treat to target in IBD? [Internet]. Canadá: Mentoring in IBD, 2016 [citado em 17 Setembro 2019].
Disponível em: https://www.mentoringinibd.com/what-did-stride-recommend-about-treat-to-target-in-ibd/.

37. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V., et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324–38.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.233.

38. Walsh AJ, Bryant R V., Travis SPL. Current best practice for disease activity assessment in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(10):567–79.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.128.

39. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. J Crohn's Colitis. 2017;11(1):3–25.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168.

40. Kotze PG, Spinelli A, da Silva RN, de Barcelos IF, Teixeira FV, Saad-Hossne R, et al. Conventional Versus Biological Therapy for Prevention of Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients With Crohn's Disease: an International, Multicenter, and Observational Study. Intest Res. 2015;13(3):259.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.5217/ir.2015.13.3.259.

41. Priyam Mithawala. Crohn's Disease Treatment Update. [Internet]. Clinton, South Carolina: Department of Pharmacy Practice; Presbyterian College School of Pharmacy; Dezembro de 2018 [citado em 19 Setembro 2019].
Disponível em: https://www.uspharmacist.com/article/crohns-disease-treatment-update.

42. Peixe B, Monteiro E, Magro F, Portela F, Cremers I, Cotter J, et al. Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal. Vol. 72, Digestion. 2005;156–163.
Disponível em: http://gedii.dogmasis.pt/op/document/?co=136&h=7fb83.

43. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011;60(5):571–607.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.224154.

44. Resumo das Características do Medicamento – SALOFALK 500 mg comprimidos gastrorresistentes. Londres: European Medicines Agency; 2017 [citado em 20 Setembro 2019].
Disponível: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7731&tipo_doc=rcm.

45. Resumo das Características do Medicamento – Salazopirina EN 500 mg comprimido gastrorresistente. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2017 [citado em 20 Setembro 2019].
Disponível: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7714&tipo_doc=rcm.

46. Resumo das Características do Medicamento – Lepicortinolo, 20 mg, comprimido. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2017 [citado em 20 Setembro 2019].
Disponível: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4972&tipo_doc=rcm.

47. Resumo das Características do Medicamento – Entocort 3 mg cápsulas de libertação modificada. Lisboa: INFARMED, I.P.;2018 [citado em 20 Setembro 2019].
Disponível: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32903&tipo_doc=rcm.

48. Resumo das Características do Medicamento – Imuran 50 mg comprimidos revestidos por película. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2018 [citado em 20 Setembro 2019].
Disponível: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4464&tipo_doc=rcm.

49. Resumo das Características do Medicamento – Remicade 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão. Londres: *European Medicines Agency*; 2018 [citado em 20 Setembro 2019].
Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf.

50. Resumo das Características do Medicamento – Humira 20 mg solução injetável em caneta pré-cheia. Londres: *European Medicines Agency*; 2018 [citado em 20 Setembro 2019].
Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf.

51. Correia L, Fidalgo P, Vaz AF, Magro F, Portela F, Lago P. Terapêutica Biológica da Doença Inflmatória do Intestino do Adulto. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2011 [citado em 21 de Setembro de 2019 e 7 de Novembro de 2019].
Disponível em: https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0682011-de-30122011-jpg.aspx.

52. Resumo das Características do Medicamento – Flagyl 250 mg Comprimido revestido. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2014 [citado em 21 Setembro 2019].
Disponível: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3423&tipo_doc=rcm.

53. Resumo das Características do Medicamento – Ciprofloxacina Alter 250 mg comprimidos revestidos. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2018 [citado em 21 Setembro 2019].
Disponível: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29608&tipo_doc=rcm.

54. Takeuchi T, Amano K, Kameda H. Impact of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. Inflammation and Regeneration. 2006;23(1):148–59.
Disponível em: http://jsir.gr.jp/journal/past_journal/2603/0148-0159.pdf.

55. Pinto R, Domingos C, Centeno A, Cardoso C. Resistência a medicamentos biológicos – Estudo preliminar sobre a prevalência de anticorpos anti-infliximab. Acta Farm Port. 2014;3:167–71.
Disponível em: http://www.actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/55.

56. Aguilera-Castro L, Ferre-Aracil C, Garcia-Garcia-De-Paredes A, Rodriguez-De-Santiago E, Lopez-Sanroman A. Management of complex perianal crohn's disease. Ann Gastroenterol. 2017;30(1):33–44. Disponível em: http://dx.doi.org/10.20524/aog.2016.0099.

57. Lista Preços Medicamentos. Direcção-Geral das Atividades Económicas. República Portuguesa. Disponível em: www.dgae.gov.pt › lista-de-precos-01012012-30-12-2011-xls.

58. Adalimumab: Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano. Lisboa: INFARMED, I.P.; 2017 [citado em 28 Setembro 2019]. Disponível:https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+publico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+++Humira+2018/81882db5-7471-45a6-a240-e7219eb5c8ff.

59. Targan S, Hanauer S, Deventer S, Mayer L, Present D, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for crohn's diasease. N Engl J Med 1997; 337:1029-1036. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199710093371502.

60. Taxonera C, Robledo P, Rodríguez A. Treatment persistence during therapeutic sequences with adalimumab and infliximab in the treatment of Crohn's disease. Rev Esp Enfermedades Dig. 2017;109(10):690–3. Disponível em: http://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.4931/2017.

61. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF-α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(4):550-557.e2. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.025.

62. Cottone M, Mocciaro F, Scimeca D. Adalimumab Induction for Crohn's Disease. Gastroenterology. 2006;130(6):1929. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.051.

63. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Manteniance infliximab in Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002;359:1541–9. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08512-4.

64. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006;130(2):323–33. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.030.

65. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: A cohort study. Ann Rheum Dis. 2010;69(5):817–21. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.112847.

66. Choi GKH, Collins SDE, Greer DP, Warren L, Dowson G, Clark T, et al. Cost of adalimumab versus infliximab as first-line biological therapy for luminal Crohn's disease. J Crohn's Colitis. 2014;8(5):375-83. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.017.

67. Carlsen A, Omdal R, Leitao KØ, Isaksen K, Hetta AK, Karlsen LN, et al. Subtherapeutic concentrations of infliximab and adalimumab are associated with increased disease activity in Crohn's disease. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1–11. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1177/1756284818759930.

68. Benmassaoud A, Al-Taweel T, Sasson MS, Moza D, Strohl M, Kopylov U, et al. Comparative Effectiveness of Infliximab Versus Adalimumab in Patients with Biologic-Naïve Crohn's Disease. Dig Dis Sci. 2018;63(5):1302–10. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1007/s10620-017-4874-6.

69. Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa JF, et al. Clinical benefit of long-term adalimumab treatment in patients with Crohn's disease following loss of response or intolerance to infliximab: 96-week efficacy data from gain/adhere trials. J Crohn's Colitis. 2018;12(8):930–8.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy050.

70. Vaz JLP, Fernandes V, Nogueira F, Arnóbio A, Levy RA. Infliximab-induced autoantibodies: a multicenter study. Clin Rheumatol. 2016;35(2):325–32.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/s10067-015-3140-6.

71. Doecke JD, Hartnell F, Bampton P, Bell S, Mahy G, Grover Z, et al. Infliximab vs. adalimumab in Crohn's disease: results from 327 patients in an Australian and New Zealand observational cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(4):542–52.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/apt.13880.

72. MacAluso FS, Fries W, Privitera AC, Cappello M, Siringo S, Inserra G, et al. A Propensity Score-matched Comparison of Infliximab and Adalimumab in Tumour Necrosis Factor-α Inhibitor-naïve and Non-naïve Patients with Crohn's Disease: Real-Life Data from the Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease. J Crohn's Colitis. 2019;13(2):209–17.
Disponível em: http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy156.

ANEXOS

TABELA A1 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 1

2015

EXAMES LABORATORIAIS					
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Imunologia-Metabolitos**	**Autoimunidade: DII**	**Vitaminas e Oligoelementos**
Hb: normal; VS: normal;	Normal	Ferro: normal; EP: normal; PCR: Normal.	Ácido Fólico: normal	ASCA: positivo; Restantes Ac DII: negativos; Ac doença celíaca: negativos.	Vitamina B12: normal

COLONOSCOPIA/BIÓPSIA	ENTERO-RM
Relato: Colonoscopia total com ileoscopia terminal. Mucosa com aspeto cicatricial, retráctil e com distorção da rede vascular. Diagnósticos/conclusão: Proctossigmoidite em fase inativa.	Sem alterações da última ansa ileal.

2016

COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Relato: Reto e sigmoide com aspetos cicatriciais. Presença de orifício de fistula ao nível da linha pectínea. Diagnósticos/conclusão: Doença de Crohn em remissão e provável fístula ano-vaginal.

2017-2018

Em remissão clínica. Fístula estava assintomática.

EXAMES LABORATORIAIS				
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Imunologia-Metabolitos**	**Vitaminas e Oligoelementos**
Hb: normal; VS: normal.	Normal	Ferro: normal; PCR: ↑; 25(OH)Vit. D: normal.	Ácido Fólico: normal	Vitamina B12: normal

2019

Em remissão clínica com calprotectina fecal < 0,1 mg/Kg.
Fístula retovaginal sem inflamação do reto e assintomática.

TABELA A2 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 2

2016

1º Internamento

Anemia e elevação dos parâmetros inflamatórios nas análises.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Sem lesões	Relato: Válvula íleo-cecal deformada com a mucosa adjacente apresentando exuberantes aspetos pseudopolipóides, igualmente presentes no cego e erosões; mucosa do íleon terminal com edema ligeiro e erosões distais. Diagnósticos/conclusão: Doença de Chron.

2º Internamento

Hemorragia digestiva média com queda acentuada de hemoglobina.

EXAMES LABORATORIAIS				
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Imunologia-Metabolitos**	**Vitaminas e Oligoelementos**
Hb: ↓	Normal	Ferro: normal; EP: normal; PCR: normal.	Ácido Fólico: normal	Vitamina B12: normal

ENTERO-TC
Ansa com espessamento parietal assimétrico e discreta hipercaptação; curto segmento da ansa mediana; espessamento parietal a nível da última ansa ileal.

2017-2019

CROMOENDOSCOPIA VIRTUAL
Aparente remissão endoscópica ileal.

TABELA A3 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 3

2015

CIRURGIA
Ressecção íleo-cecal.

COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Relato: colonoscopia até ao neo-íleo terminal. Observou-se diversas erosões aftoides. Restante trajeto sem lesões da mucosa. Diagnósticos/conclusão: recidiva endoscópica – Rutgeerts i2.

2016

EXAMES LABORATORIAIS				
Hematologia Geral	**Função Hepática**	**Função Renal**	**Bioquímica**	**Autoimunidade: DII**
Normal	AST/GOT: ↑; ALT/GPT: ↑; FA: normal; GGT: ↑; LDH: normal; Bilirrubina total: normal.	Normal	Ferro: normal; PCR: normal;	Ac anti-adalimumab: 48 µg/mL; Níveis de adalimumab < 0,348 µg/mL.

OUTROS DADOS CLÍNICOS	
Dados Objetivos	**Dados Subjetivos**
Fezes pastosas e sem sangue; Sintomas extraintestinais: poliartralgias e episclerite no olho direito.	Sem dor abdominal.

2017

EXAMES LABORATORIAIS				
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Vitaminas e Oligoelementos**	**Autoimunidade: DII**
Normal	Normal	Ferro: normal; PCR: normal; 25(OH)Vit. D: ↓; Albumina sérica: normal.	Vitamina B12: ↓	Calprotectina fecal: 7,5 mg/Kg; Ac anti-adalimumab < 10 µg/mL; Níveis de adalimumab: 5,1 µg/mL.

Ecocardiograma: normal
Sem queixas gastrointestinais, mas mantinha queixas de dores articulares nos pés, joelhos, cotovelos e ombros.

2018

EXAMES LABORATORIAIS				
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Vitaminas e Oligoelementos**	**Autoimunidade: DII**
Normal	Normal	Ferro: normal; PCR: normal;	Vitamina B12: normal	Calprotectina fecal: 4,9 mg/Kg;

Melhoria das queixas articulares sem recidiva das queixas gastrointestinais.

2019

EXAMES LABORATORIAIS					
Hematologia Geral	**Função Hepática**	**Função Renal**	**Bioquímica**	**Vitaminas e Oligoelementos**	**Autoimunidade: DII**
Normal	Normal	Normal	Normal	Vitamina B12: normal	Ac anti-adalimumab < 10 Níveis de adalimumab: 8,1.

Controlado do ponto de vista gastrointestinal, mas com manifestação extraintestinais: eritema nodoso e poliartralgias.

TABELA A4 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 4

2015

Desenvolvimento de abcesso perianal com necessidade de drenagem.

2016

Coleção abcedada entre o reto e vagina. Não foi considerado haver necessidade de drenagem prévia ao início de biológicos por não ter processo supurativo.

2017

Internamento por abcesso retovaginal, sem intercorrências.

EXAMES LABORATORIAIS			
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Autoimunidade: DII**
Normal	Normal	Normal	Ac anti-infliximab: > 200 µg/mL; Níveis de infliximab: < 0,1 µg/mL.

2018

Internamento com drenagem do abcesso perianal.

2019

Fezes formadas, sem dor abdominal e sem sangue. Mantém drenagem de escasso conteúdo purulento perianal mas sem dor perianal. Sem artralgias.

EXAMES LABORATORIAIS			
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Autoimunidade: DII**
Hb: normal; Leucócitos: normal; VS: normal.	Normal	PCR: normal; Sat transferrina: normal; 25(OH)Vit. D: ↓.	Ac anti-adalimumab: < 10 µg/mL Níveis de adalimumab: 10 µg/mL Calprotectina fecal: 352 mg/Kg;

TABELA A5 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 5

2015-2016

EXAMES LABORATORIAIS		
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**
Normal	Normal	Ferro: normal; PCR: ↑↑.

CIRURGIA
Quadro de ileíte terminal/distal complicada com abcesso e peritonite. A peça operatória revelou achados consistentes com diverticulite aguda (divertículo de Meckel) com abcedação, associada a ileíte com sinais de cronicidade e em atividade, com granulomas, sugerindo doença de Crohn concomitante.

ENTERO-RM
Espessamento parietal circunferencial do íleon terminal.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA
Gastropatia por infeção por *Helicobacter pylori*: negativa

COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Relato: Íleon terminal com úlceras serpiginosas profundas e estenose; colon sem lesões. Diagnósticos/conclusão: Doença de Chron ileal.

2017

COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Relato: Orifício ileal da válvula íleo-cecal com estenose relativa. No íleon terminal a mucosa apresenta-se hiperemiada, edemaciada e com úlceras. A montante a mucosa apresenta sinais inflamatórios mais discretos. Diagnósticos/conclusão: Doença de Chron ileal ativa.

2018-2019

Clinicamente estável, sem manifestações perianais, sem diarreia e dor abdominal ou perda ponderal.

TABELA A6 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 6

2009-2013

EXAMES LABORATORIAIS
Autoimunidade: DII
Ac antinucleares (ANA): positivo, padrão fino granular e com título 1/640; ASCA: positivo e com título 1/1000; ANCA e restante serologia: negativo.

2013

Internamento por aumento do número de dejeções, perdas hemáticas e anemia grave.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Procidência da mucosa a nível esofágico - sugestiva de lesão sub-epitelial.	Relato: alterações mais exuberantes no cólon transverso e ascendente/cego com válvula íleo-cecal deformada e provável angiodisplasia da sigmoideia. Diagnósticos/conclusão: Doença de Crohn com atividade endoscópica grave.

2014-2015

Necessidade de ferro EV e suporte transfusional devido à anemia crónica.

2016

EXAMES LABORATORIAIS		
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**
Hb: normal	Normal	Glicose: ↑; PCR: normal.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Pequeno nodulo submucoso no esófago terminal.	Relato: progressão até ao íleon distal de aspeto discretamente inflamatório congestivo com múltiplas úlceras, não confluentes e estenoses cicatriciais do colon cego. Diagnósticos/conclusão: colite com úlceras ativas e estenoses cicatriciais do colon proximal.

2017

ENTERO-RM
Espessamento parietal do cego com edema da submucosa e úlceras não penetrantes de tamanho milimétrico. Imagens demonstram aspeto de doença inflamatória crónica com componente fibrótico e com atividade no cego.

EXAMES LABORATORIAIS				
Hematologia Geral	**Função Hepática**	**Função Renal**	**Bioquímica**	**Autoimunidade: DII**
Hb: normal	AST/GOT: normal; ALT/GPT: ↑; FA: normal; GGT: ↑; Bilirrubina total: normal.	Normal	Ferro: normal; PCR: normal.	Ac anti-infliximab: Negativo; Níveis de infliximab: Normais; Calprotectina fecal: 67 mg/Kg.

Sete meses após o início da terapêutica com adalimumab:

Classificação Montreal: A1 L3 B1

2018-2019

Em remissão clínica, sem fezes líquidas, sem dor abdominal e sem massa abdominal.

TABELA A7 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 7

2005-2016

Começou por fazer Azatioprina, mas sem melhorias. Iniciou mais tarde infliximab, mas com persistência de doença intestinal ativa apesar de apresentar níveis terapêuticos de infliximab e Ac anti-infliximab negativos.

2017

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA
Várias lacerações do corpo e fundo

COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Relato: Mucosa do íleon terminal edemaciada, hiperemiada, com múltiplas úlceras algumas profundas e confluentes. Diagnósticos/conclusão: Doença de Chron ativa.

EXAMES LABORATORIAIS

Hematologia Geral	Função Hepática e Renal	Bioquímica	Imunologia-Metabolitos	Vitaminas e Oligoelementos
Hb: normal; VS: normal.	Normal	Ferro: normal; EP: normal; PCR: ↑.	Ácido Fólico: ↓	Vitamina B12: normal

2018

Sem diarreia, sem dor abdominal e sem sangue.

2019

Clinicamente bem, mas com queixas extraintestinais oculares.
Descida de calprotectina de 4000 para 500 mg/Kg.

TABELA A8 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 8

2017

ENTERO-RM
"Junto ao bordo interno do cólon ascendente, observamos ansa com espessamento parietal numa extensão de aproximadamente 3,5cm que julgamos em relação com íleon terminal espessado. Não se associa dilatação a montante nem significativo aumento do realce."

2018

Calprotectina fecal de 300 mg/Kg (no início do ano) antes do início de adalimumab.

Após o tratamento com adalimumab durante 10 meses:

EXAMES LABORATORIAIS				
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Autoimunidade: DII**	**Vitaminas e Oligoelementos**
Hb: normal; VS: ↑.	Normal	Ferro: normal; PCR: normal; 25(OH)Vit. D: ↓.	Calprotectina fecal: 108 mg/Kg	Vitamina B12: ↓

2019

EXAMES LABORATORIAIS				
Hematologia Geral	**Função Hepática**	**Função Renal**	**Bioquímica**	**Imunologia-Metabolitos**
Hb: normal; VS: ↑.	Normal	Normal	Ferro: normal; Sat transferrina normal; 25(OH)Vit. D: normal.	Ácido Fólico: ↓

Com novas manifestações extraintestinais, fezes pastosas e sem dor abdominal.

TABELA A9 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 9

2010

Teve abcesso perianal.

2013-2016

Devido a fístulas perianais, teve setons colocados desde 2013 a 2016 (várias intervenções).

EXAMES LABORATORIAIS
Autoimunidade: DII
ASCA: positivo

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	COLONOSCOPIA COM ILEOSCOPIA DISTAL
Sem alterações	

ENTEROSCOPIA POR CÁPSULA
Diagnósticos/conclusão: Doença de Chron jejuno-ileal

2019

Episódios de diarreia com fezes moles precedidos de dor abdominal tipo cólica.
Sem artralgias periféricas.
Episódios de incontinência fecal de urgência para fezes moles.
Saturação de transferrina: ↓↓ e 25(OH)Vit. D: ↓.

ENTERO-RM
"Sem segmentos estenóticos ou com espessamentos parietais relevantes que sugiram situação inflamatória em fase aguda ou que impeçam a normal progressão de contraste oral. A última ansa ileal demonstra apenas discreta acentuação da sua espessura parietal inespecífica."

TABELA A10 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 10

1995-2000

Internamento por abcesso perianal e outro internamento por suboclusão intestinal.

2015

COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Relato: Identificou-se zona de anastomose e orifício de ileostomia. Mucosa ileal sem alterações. Mucosa do cólon também sem alterações. Diagnósticos/conclusão: Doença de Chron ativa.

2016-2017

ENTERO-TAC
"Observa-se espessamento parietal circunferencial envolvendo dois segmentos do íleon distal na zona da anastomose íleo-cecal, com redução do calibre do lúmen e associando-se a significativa densificação dos planos adiposos envolventes, onde se definem algumas lâminas líquidas e gânglios mesentéricos de morfologia arredondada, o maior com cerca de 13 mm."

2018

Assintomática do ponto de vista intestinal, mas com artralgias intensas.

EXAMES LABORATORIAIS			
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Autoimunidade: DII**
Hb: normal; VGM: normal; VS: ↑↑.	Normal	Ferro: normal; PCR: ↑.	Calprotectina fecal: 29 mg/Kg; Ac antinucleares (ANA): positivo, padrão fino granular e com título 1/160.

2019

Calprotectina fecal: 49 mg/Kg.

TABELA A11 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 11

2012

Colonoscopia e evolução clínica sugestivas de CU.

2014

Agudização, no início do ano, com internamento na Pediatria em que o aspeto endoscópico e biopsias da retossigmoidoscopia colocaram duvida de Doença de Crohn.
Novo agravamento, no fim do ano, com aumento do número de dejeções.

2015

Pericardite aguda com apresentação em pré-tamponamento cardíaco.

2017

Em remissão clínica, endoscópica e histológica.

2018

Novo episódio de agudização da doença.

EXAMES LABORATORIAIS
Autoimunidade: DII
Níveis de infliximab: <0,1 µg/mL; Ac anti-infliximab: 247 µg/mL.

RETOSSIGMOIDOSCOPIA FLEXÍVEL
Relato: **"**Progressão até aos 30 cm da margem anal. Desde os 20cm até ao limite da progressão a mucosa apresenta-se edemaciada, com pseudopólipos e úlceras lineares. Ao longo do trajeto observam-se escassos vestígios hemáticos. No reto, a mucosa apresenta-se com a rede vascular preservada e sem lesões." Diagnósticos/conclusão: Colite de etiologia a esclarecer por histologia - DII (Crohn) vs colite infeciosa.

2019

Em remissão clínica, com fezes formadas a moles, sem dor abdominal e sem sangue.

TABELA A12 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 12

2011

Apendicectomia e ressecção íleo-cecal.

2014

COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Relato: "Introdução do colonoscópio até à anastomose. Anastomose sem lesões. Íleon com úlceras aftoides e com menos de 10% de área afetada e ausência de estenose. No cólon transverso há algumas úlceras aftoides com halo hiperemiado e com edema da mucosa adjacente. Sigmoide com área focal de edema e hiperemia. Reto distal com úlceras."

2015-2016

RM	ECO ABDOMINAL
"Identificam-se 2 segmentos intercalados de íleon terminal com espessamento parietal (11mm), estreitamento do lúmen e reforço ao contraste paramagnético, achados sugestivos de processo inflamatório em atividade com leve grau de estenose. O segmento mais distal estende-se até à zona de anastomose"	"Espessamento das paredes de um segmento de ansa de delgado com ecogenicidade da gordura adjacente e com dilatação de ansas intestinais com peristaltismo a montante."

2017-2018

Gravidez.

2019

COLONOSCOPIA/BIÓPSIA
Relato: "Progressão até ao neo-íleo terminal. Anastomose íleo-cólica ampla, regular, permeável. Mucosa do íleon terminal com duas pequenas úlceras de fundo nacarado. Mucosa colorretal sem alterações, com rede vascular preservada. À retirada, e em inversão no reto, observa-se fissura anal e dois fibromas hemorroidários." Diagnóstico/conclusão: Doença de Crohn: status pós ressecção íleo-cecal - estenose do neo-íleo terminal - score Rutgeerts i4.

EXAMES LABORATORIAIS					
Hematologia Geral	**Função Hepática e Renal**	**Bioquímica**	**Imunologia-Metabolitos**	**Autoimunidade: DII**	**Vitaminas e Oligoelementos**
Hb: normal	Normal	Sat transferrina: ↓	Ferritina: normal	Calprotectina fecal: 455 mg/Kg	Vitamina B12: ↓↓

Sem dor abdominal, sem sintomas extraintestinais, sem queixas dermatológicas e sem fezes com muco ou sangue.

TABELA A13 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA NO DOENTE 13

2017

Exame proctológico sob anestesia onde foi colocado seton largo que, mis tarde, auto exteriorizou-se.

2018

Início do ano

Dor abdominal episódica, sem relação com as dejeções, fezes em pequena quantidade, líquidas e com muco.
Sem náuseas/vómitos ou distensão abdominal.
Sem sinais de abcesso nem fístula e sem zonas de tecido em cicatrização.
Canal anal e reto sem edema da mucosa e sem pseudopólipos inflamatórios.

Final do ano

Em remissão clínica.
Pequeno episódio de supuração perianal, sem recidiva.

2019

Supuração perianal em moderada quantidade, sem proctalgia, com fezes líquidas a pastosas, sem dor abdominal e sem manifestações extraintestinais.

EXAMES LABORATORIAIS
Autoimunidade: DII
Níveis de infliximab: <0,1 µg/mL; Ac anti-infliximab: 157 µg/mL.