



ARTIGO DE REVISÃO

## Decisões clínicas na doença de Crohn

Fernando Magro<sup>a,\*</sup>, Luis Correia<sup>b</sup>, Paula Lago<sup>c</sup>, Guilherme Macedo<sup>a</sup>, Paula Peixe<sup>d</sup>, Francisco Portela<sup>e</sup>, Jorge Amil Dias<sup>f</sup>, Luísa Barros<sup>g</sup>, Teresa Belo<sup>h</sup>, Paulo Caldeira<sup>h</sup>, Rute Cerqueira<sup>i</sup>, Cristina Chagas<sup>j</sup>, Manuel Correia<sup>i</sup>, Aníbal Ferreira<sup>k</sup>, Paulo Freire<sup>e</sup>, Ana Rita Gonçalves<sup>b</sup>, Raquel Gonçalves<sup>k</sup>, Rita Herculano<sup>d</sup>, Susana Lopes<sup>a</sup>, Paula Moura Santos<sup>b</sup>, Artur Machado<sup>k</sup>, Henrique Morna<sup>l</sup>, Rita Pimentel<sup>c</sup>, Jaime Ramos<sup>m</sup>, Jorge Reis<sup>n</sup>, Susana Rodrigues<sup>a</sup>, Isadora Rosa<sup>o</sup>, Marta Salgado<sup>c</sup>, Helena Vasconcelos<sup>p</sup> e Ana Isabel Vieira<sup>q</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de São João, Porto, Portugal

<sup>b</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Santo António, Porto, Portugal

<sup>d</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital Egas Moniz, Lisboa, Portugal

<sup>e</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>f</sup>Serviço de Pediatria, Hospital de São João, Porto, Portugal

<sup>g</sup>Serviço de Gastroenterologia, Centro Hospital Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

<sup>h</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Faro, Faro, Portugal

<sup>i</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de São Sebastião, Sta Maria da Feira, Portugal

<sup>j</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Santa Cruz, Lisboa, Portugal

<sup>k</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de São Marcos, Braga, Portugal

<sup>l</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital do Funchal, Funchal, Portugal

<sup>m</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa, Portugal

<sup>n</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital Pulido Valente, Lisboa, Portugal

<sup>o</sup>Serviço de Gastroenterologia, Instituto Português de Oncologia, Lisboa, Portugal

<sup>p</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Santo André, Leiria, Portugal

<sup>q</sup>Gastroenterologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

Recebido a 22 de agosto de 2011; aceite a 14 de novembro de 2011

**PALAVRAS-CHAVE**  
Doença de Crohn

**Resumo**

**Introdução:** A doença de Crohn é uma doença inflamatória crónica do trato gastrointestinal. O aumento da incidência e a heterogeneidade desta patologia, com diferentes apresentações e prognóstico leva a uma constante preocupação em desenvolver e melhorar a sua classificação e tratamento.

\*Autor para correspondência.

Correio eletrónico: fm@med.up.pt (F. Magro).

**Objectivos:** Elaborar recomendações (com base no nível de evidência e grau de recomendação) para 5 questões consideradas como os desafios clínicos na abordagem terapêutica da doença de Crohn na actualidade.

**Métodos:** A metodologia adoptada pelo grupo de trabalho DC<sup>2</sup> (Desafios Clínicos na Doença de Crohn) baseou-se na seleção de 5 questões-problema, por votação; elaboração, por cada subgrupo, de recomendações e reflexões nacionais para cada questão-problema; discussão e aprovação das respostas e reflexões de cada questão, em reunião de consenso.

**Conclusões:** Foi possível efectuar conclusões alicerçadas na evidência para as questões colocadas, recomendando-se: 1) são factores preditivos de mau prognóstico o aparecimento da doença de Crohn antes dos 40 anos, doença estenosante e doença anal; 2) poder-se-á ponderar suspender os biológicos em doentes com remissão endoscópica e com biomarcadores normais; 3) os doentes com marcadores bioquímicos de atividade (nomeadamente a PCR e a calprotectina) têm maior probabilidade de recidiva; 4) perante uma falência aos biológicos é essencial assegurar que o tratamento com o primeiro fármaco foi optimizado. No caso do infliximab, está demonstrado que quer a redução do intervalo das administrações ou o aumento da dose permitem recuperar a resposta na larga maioria dos doentes. Em relação ao adalimumab, os doentes deverão passar de terapêutica quinzenal para semanal 5) em situação de doença de Crohn com cirurgia intestinal, o recurso a terapêutica de redução da recorrência pós-cirurgia, particularmente imunossuppressores e biológicos está indicado.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Todos os direitos reservados.

#### KEYWORDS Crohn Disease

#### Clinical challenges in Crohn's disease

##### Abstract

**Introduction:** Crohn's disease is a chronic inflammatory disease from gastrointestinal tract. The increase in incidence and heterogeneity of this pathology, with different presentations and prognostics leads to a constant concern in developing and improving its classification and treatment.

**Objectives:** To establish recommendations (based on level of evidence and recommendation grades) to 5 questions considered as the clinical challenges of the therapeutic approach in Crohn's disease.

**Methods:** The methodology adopted by the working group DC<sup>2</sup> (Desafios Clínicos na Doença de Crohn) was based on the selection of 5 questions, by voting, and establishing recommendations to each question proposed to each subgroup. Discussion and approval of reflexions and final recommendations was carried out in a consensus meeting.

**Conclusion:** It has been possible to base conclusions about the questions under study on evidence, being recommended: 1) having Crohn's disease under 40 years old, structuring phenotype disease and anal disease are predictive factors of bad prognostic; 2) it is possible to consider suspension of biologics in patients with endoscopic remission and normal biomarkers; 3) patients with biochemical markers of disease activity (CRP and calprotectina) have more probability of relapse; 4) in failure of biologics it is essential to assure that treatment with the first drug was optimized: with infliximab it's demonstrated that either reduction of the administration range or increasing the dose allows to recover the response in the majority of patients; as for adalimumab, patients should change from bimonthly to weekly administrations; 5) in case of Crohn's disease with intestinal surgery, use of therapeutic to reduce postoperative recurrence is indicated, particularly immunosuppressors and biologics.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. All rights reserved.

## Introdução

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crónica do trato gastrointestinal. A causa da DC é desconhecida, no entanto pensa-se que resulta duma interação entre factores genéticos, imunológicos e ambientais<sup>1,2</sup>. Os sintomas mais comuns da DC são a diarreia, dor abdominal (cólicas), febre, perda de apetite, anorexia, perda de peso e emagrecimento. Nas últimas décadas, a incidência da doença de Crohn

aumentou tanto nos países ocidentais como nos países em vias de desenvolvimento. Ocorre aproximadamente em igual proporção nos dois sexos<sup>2</sup>. Em Portugal, a prevalência da doença inflamatória intestinal (DII) aumentou de 86 por 100.000 habitantes, em 2003, para 146 por 100.000 habitantes em 2007, sendo as regiões de Lisboa e Porto as mais afectadas (173 e 163/100.000 habitantes, respectivamente). Entre 2003 e 2007 a prevalência de colite ulcerosa (CU) passou de 42 para 71 casos/100.000 habitantes e a DC de 43 para

73 casos/100.000 habitantes, no mesmo período. Em 2007, a prevalência de CU era mais elevada na faixa etária 40-64 anos (99 casos/100.000 habitantes) enquanto na DC era mais elevada entre os 17 e os 39 anos, com 121 casos/100.000 habitantes. Globalmente a prevalência foi sempre mais elevada para o sexo feminino<sup>3</sup>.

O aumento da incidência e a heterogeneidade desta patologia, com diferentes apresentações e prognóstico<sup>4</sup>, leva a uma constante preocupação em desenvolver e aperfeiçoar a sua classificação e regras de decisão terapêutica.

De forma a responder a alguns destes anseios foi criado o Grupo de trabalho DC<sup>2</sup> (Desafios Clínicos na Doença de Crohn). O grupo seleccionou as cinco questões, de maior relevância, para as quais considerou haver maior necessidade de estabelecer reflexões nacionais e criar recomendações com base na evidência científica.

## Materiais e métodos

O objectivo do Grupo de trabalho DC<sup>2</sup> foi o de elaborar recomendações (com base no nível de evidência e grau de recomendação) para as 5 questões consideradas como os desafios clínicos mais importantes, no momento atual, na abordagem terapêutica da DC. Estas questões foram seleccionadas por votação pelo grupo de trabalho. A metodologia definida para obtenção de consenso final foi composta por vários passos:

- 1) *Seleção do grupo e subgrupos de trabalho*  
O grupo de trabalho DC<sup>2</sup> foi composto por 30 elementos. Foi orientado pelo coordenador nacional (Fernando Magro) e por 5 coordenadores (Luís Correia, Paula Lago, Guilherme Macedo, Paula Peixe, Francisco Portela) cada um responsável por um subgrupo, que por sua vez foi constituído por 4 ou 5 elementos.  
Os coordenadores de subgrupo foram seleccionados por cumprir os critérios de representatividade no tratamento de doença inflamatória intestinal e distribuição geográfica. Os elementos de cada grupo foram escolhidos recorrendo-se aos critérios: especialidade em gastroenterologia ou pediatria, distribuição geográfica e experiência clínica no diagnóstico e tratamento da DII. O efeito de *expert* na resposta às questões foi minimizado por utilização da classificação das recomendações de acordo com níveis de evidência (NE)<sup>6</sup>.
- 2) *Definição das 20 questões iniciais*  
As 20 questões iniciais, consideradas como os desafios clínicos da actualidade para a doença de Crohn, foram definidas pelo coordenador nacional e pelos 5 coordenadores de subgrupo (tabela 1).
- 3) *Seleção das 5 questões-problema em análise*  
As 5 questões foram seleccionadas por votação. A votação foi feita através de uma plataforma de votação electrónica, tendo votado 26 dos 30 elementos do grupo de trabalho DC<sup>2</sup>. As percentagens obtidas para cada questão são apresentadas na tabela 1, tendo sido seleccionadas as 5 questões que obtiveram percentagem

**Tabela 1** Questões consideradas como os desafios clínicos da actualidade para a doença de Crohn e percentagens de votação

Nº	Questão	%
1	É possível, aquando do diagnóstico, identificar marcadores de um curso agressivo, justificando a introdução precoce de terapêutica imunossupressora/biológica?	73,1
2	Quando se decide iniciar terapêutica imunossupressora/biológica existem dados para recomendar um fármaco ou fármacos de primeira linha?	11,5
3	Na profilaxia da recorrência pós cirurgia quais são os doentes que devem ser medicados com imunossuppressores e/ou biológicos?	46,2
4	Existem marcadores que identifiquem um curso clínico agressivo após cirurgia?	15,4
5	Qual é a relevância da endoscopia na doença inflamatória do intestino?	7,7
6	Identificação de marcadores biológicos no seguimento e monitorização clínica e terapêutica da DC	34,6
7	Existe correlação entre enteroscopia/cápsula/colonoscopia com a história natural e resposta ao tratamento na DC?	3,8
8	Que objectivos devemos ter na remissão dos doentes: clínicos? endoscópicos? histológicos?	38,5
9	Qual é a importância da remissão endoscópica?	11,5
10	Existe evidência dum <i>step-up</i> acelerado na DC?	11,5
11	A quem efectuar um <i>step-up</i> acelerado?	15,4
12	Que estratégia em doentes assintomáticos com marcadores bioquímicos e endoscópicos de atividade?	53,8
13	Monitorização de fármacos durante a terapêutica imunossupressora convencional na DC: útil ou dispensável?	0,0
14	Doseamento de fármacos biológicos (IFX e ADA) e anticorpos anti-TNFs. Em que situações clínicas é relevante: não-respondedores aos anti-TNF? perda da resposta aos anti-TNF? na manutenção da resposta?	26,9
15	É possível estabelecer um algoritmo terapêutico baseado no doseamento do fármaco (IFX/ADA) e dos níveis de anticorpo anti-TNF?	15,4
16	Quando parar um biológico? Em que grupo de doentes?	69,2
17	O que fazer na falência aos biológicos?	50,0
18	Existe um risco aumentado de neoplasias na DC associadas ao uso de terapêuticas biológicas?	11,5
19	Existe um risco aumentado de neoplasias na DC associadas ao uso de imunossuppressores?	0,0
20	Existe um risco aumentado de infecções, associadas ao uso de terapêuticas biológicas e/ou imunossuppressores na DC?	3,8

ADA: adalimumab; DC: doença de Crohn; IFX: infliximab.

mais elevada e consideradas como relevantes: a) É possível, aquando do diagnóstico, identificar marcadores de um curso agressivo, justificando a introdução precoce de terapêutica imunossupressora/biológica? b) Quando parar um biológico? Em que grupo de doentes? c) Que estratégia em doentes assintomáticos com marcadores bioquímicos e endoscópicos de atividade? d) O que fazer na falência aos biológicos? e) Na profilaxia da recorrência pós cirurgia quais são os doentes que devem ser medicadas com imunossuppressores e/ou biológicos?

As questões foram distribuídas aleatoriamente a cada subgrupo:

1) *Seleção de artigos científicos considerados pertinentes para responder à problemática*

Cada subgrupo fez a pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e ISI sobre o tema em análise tendo selecionado os artigos científicos que considerou pertinentes para responder à questão-problema que lhe foi atribuída. Os artigos foram disponibilizados pelo serviço de informação científica clic@ da MSD.

2) *Reuniões individuais de subgrupo*

Com base na evidência científica existente, cada subgrupo elaborou uma série de recomendações e reflexões nacionais para cada questão-problema em análise, a ser apresentada aos restantes grupos de trabalho na reunião de consenso.

3) *Reunião de consenso*

A reunião de consenso consistiu numa assembleia seguindo a técnica de grupo nominal (Delbecq)<sup>5</sup>, com o âmbito de discutir e aceitar, por votação, as respostas

e reflexões de cada subgrupo a cada questão-problema atribuído.

A reunião de consenso decorreu no dia 9 de Abril de 2011 no Hotel Yeatman, em Vila Nova de Gaia, com a presença de 27 dos 30 elementos do grupo de trabalho. Durante a reunião foram apresentados os trabalhos de cada subgrupo tendo sido votado o grau de concordância por todos os participantes, de forma a obter-se consenso. Não foi usada nenhuma escala clássica, como a GRADE, por exemplo, para efeitos de votação. A votação foi feita tendo por base uma escala de 9 pontos (1 a 9) consoante o grau de concordância com a afirmação citada, correspondendo 1 a 'discordo totalmente' e 9 a 'concordo plenamente'. O consenso foi definido por concordância  $\geq 75\%$ . As recomendações foram classificadas de acordo com os níveis de evidência (NE) e graus de recomendação (GR) do Oxford Centre for Evidence-based Medicine<sup>6</sup> (tabela 2).

## Definições

### Doença incapacitante (*Disabling disease*)<sup>7</sup>

Presença de pelo menos um dos critérios, durante o período de 5 anos após o diagnóstico: mais de 2 ciclos de corticoterapia e/ou corticodependência, hospitalização por agudização ou complicação, sintomas crónicos ativos durante mais de 12 meses (diarreia com dejeções nocturnas ou urgência defecatória, dor abdominal intensa, febre, fadiga, artralgia, uveíte dolorosa, pioderma gangrenoso), necessidade de terapêutica imunossupressora, ressecção intestinal, cirurgia a doença anal.

**Tabela 2** Níveis de evidência e graus de recomendação baseados no Oxford Centre for Evidence-based Medicine<sup>6</sup>

Nível	Estudo individual	Técnica
1a	RS com homogeneidade de estudos de diagnóstico de nível 1	RS com homogeneidade de ECC
1b	Estudo coorte validado com bons parâmetros de referência	Ensaio controlado e aleatorizado individual (com intervalo de confiança estreito)
1c	Especificidade tão elevada que um resultado positivo inclui o diagnóstico («SpPin») ou sensibilidade é tão elevada que um resultado negativo exclui o diagnóstico («SnNout»)	Todos ou nenhum
2a	RS com homogeneidade de estudos de diagnóstico de nível > 2	RS (com homogeneidade) de estudos coorte
2b	Estudo coorte exploratório com bons parâmetros de referência	Estudo coorte individual (incluindo ECC de fraca qualidade; ex. < 80% follow-up)
2c		Pesquisa; estudos ecológicos
3a	RS com homogeneidade 3b ou estudos de nível superior	RS com homogeneidade de estudos caso-controlo
3b	Estudo não-consecutivo; ou sem parâmetros de referência aplicados consistentemente	Estudo caso-controlo individual
4	Estudo caso-controlo, com parâmetros de referência fracos ou não-independentes	Série de casos (e estudos coorte ou caso-controlo de fraca qualidade)
5	Opinião de perito sem apreciação crítica explícita, ou baseado em fisiologia, investigação de bancada ou 'princípios básicos'	Opinião de perito sem apreciação crítica explícita, ou baseado em fisiologia, investigação de bancada ou 'princípios básicos'
Graus de recomendação		
A Estudos consistentes de nível 1		
B Estudos consistentes de nível 2 ou 3 ou extrapolações de estudos de nível 1		
C Estudos de nível 4 ou extrapolações de estudos de nível 2 ou 3		
D Evidência de nível 5 ou inquietantemente inconsistente ou estudos inconclusivos de qualquer nível		
ECC: ensaios controlados e aleatorizados; RS: revisão sistemática.		

## Falência terapêutica

A falência terapêutica inclui: a) redução do CDAI inferior a 70 ou 100 pontos em relação ao valor inicial, ou no caso de doença penetrante, a redução do nº de fístulas com drenagem inferior a 50% em relação ao valor de base, o que define ausência de resposta clínica; b) manutenção de atividade de doença sob tratamento com biológicos (CDAI > 150-220), ou persistência de fístulas com drenagem, o que define ausência de remissão; c) aumento do CDAI relativamente ao valor mais baixo atingido pelo doente; d) julgamento clínico apoiado por exames complementares de diagnóstico (valor de proteína C reactiva superior a 10 mg/l).

Falência primária: a) manutenção da atividade de doença sob tratamento com biológicos, em doentes *naïves* (ocorre entre 10% e 30% dos doentes) b) determinação temporal de não resposta (8 a 12 semanas): b.i) infliximab – 8 semanas; doença penetrante 12 semanas b.ii) adalimumab – 12 semanas (dosagem 160 mg/80 mg) c) exclusão de outros factores de não resposta. Falência secundária inclui: a) perda de resposta após um período de benefício inicial (nos ensaios clínicos ocorre entre 30% a 40% dos doentes no primeiro ano de tratamento); b) exclusão de outros factores de não resposta.

## Recomendações

### A. É possível, quando do diagnóstico, identificar marcadores de um curso agressivo, justificando a introdução precoce de terapêutica imunossupressora/biológica?

A história natural da doença de Crohn caracteriza-se pela progressão para complicações estruturais do tubo digestivo (estenoses e fístulas) que se traduzem em hospitalizações e cirurgias com consequente evolução para doença incapacitante. A maioria dos doentes, quando do diagnóstico, tem doença inflamatória, mas no intervalo de 20 anos ocorre alteração do fenótipo inflamatório (B1) para estenosante (B2) ou penetrante (B3), em 80% dos doentes<sup>8</sup>. Além disso, cerca de 50% dos doentes são submetidos a cirurgia no intervalo de 10 anos após diagnóstico e uma percentagem semelhante tem recidiva 10 anos após cirurgia<sup>9</sup>.

Na última década, a experiência terapêutica com biológicos tem mostrado que a intervenção precoce com estes fármacos pode modificar a progressão inflamação-destruição/fibrose, alterando a história natural da doença. Globalmente, a terapêutica da DC dicotomizou-se em 2 estratégias: «step-up», o tratamento sequencial tradicional versus «top-down» que se traduz no uso precoce de imunossupressores e/ou biológicos. No entanto, o curso da DC é muito variável de doente para doente e não está definido o ponto temporal exacto de introdução dos imunossupressores e/ou biológicos. Os riscos associados a estas terapêuticas e a dificuldade em prever, ao nível individual, a evolução para doença complicada torna imperativo identificar factores de risco (clínicos, bioquímicos, endoscópicos, serológicos, genéticos) que permitam, no momento do diagnóstico, a estratificação em grupos de baixo e elevado risco, possibilitando desta forma estimar a probabilidade, doente a doente, de progressão para

doença complicada e consequentemente otimizar planos terapêuticos que impeçam o desenvolvimento de lesões intestinais irreversíveis e ressecções intestinais.

## Factores clínicos, bioquímicos, endoscópicos, serológicos e genéticos identificados aquando do diagnóstico, e seu valor preditivo na evolução para doença complicada

### Factores clínicos

#### Recomendação A1

##### Factores clínicos preditivos de alteração do comportamento da doença (B1 para B2/B3)

- Doença ileal<sup>10-14</sup> [NE 1b-2b, GR B]
- Doença ileo-cólica<sup>14</sup> [NE 2b, GR B]
- Doença perianal<sup>11,14</sup> [NE 2b, GR B]
- Doença do tubo digestivo superior<sup>14</sup> [NE 2b, GR B]
- Tabagismo<sup>10,11,15</sup> [NE 2a-2b, GR B]
- Uso de corticosteróides<sup>11</sup> [NE 2b, GR C]
- Diagnóstico da doença antes dos 40 anos<sup>13</sup> [NE 1b, GR B]

#### Recomendação A2

##### Factores clínicos preditivos de cirurgia

- Diagnóstico da doença antes dos 40 anos<sup>13</sup> [NE 1b, GR B]
- Doença ileal<sup>13,16</sup> [NE 1b, GR B]
- Doença do tubo digestivo superior<sup>16</sup> [NE 1b, GR B]
- Comportamento estenosante<sup>13,16</sup> [NE 1b-2b, GR B]
- Comportamento penetrante<sup>13</sup> [NE 1b-2b, GR B]
- Tabagismo<sup>17</sup> [NE 2b, GR C]

#### Recomendação A3

##### Factores clínicos preditivos de doença incapacitante

- Idade do diagnóstico < 40 anos<sup>7</sup> [NE 2b, GR B]
- Doença ileo-cólica<sup>18</sup> [NE 2b, GR B]
- Doença perianal<sup>7,18</sup> [NE 2b, GR B]
- Necessidade de corticóides na primeira agudização<sup>7,18</sup> [NE 2b, GR B]

### Marcadores bioquímicos

#### Recomendação A4

A evidência científica sobre o valor preditivo de vários marcadores bioquímicos, aquando do diagnóstico, na avaliação de evolução para doença complicada é escassa, não permitindo fazer recomendações [NE 4, GR D]. A existente concerne a proteína C reactiva (PCR).

Num estudo prospetivo de base populacional, o nível de PCR, aquando do diagnóstico, associou-se a maior risco de cirurgia em doentes com doença de Crohn do íleon terminal,



e a associação manteve-se após análise multivariada, contudo o número de doentes neste subgrupo foi muito reduzido<sup>19</sup>.

### Factores endoscópicos

A evidência científica sobre o valor preditivo da endoscopia, aquando do diagnóstico, na avaliação de evolução para doença complicada é escassa, existindo apenas um estudo na literatura sobre este assunto.

#### Recomendação A5

A ulceração intestinal extensa e profunda, na ileocolonosopia, é um factor preditivo de cirurgia<sup>20</sup> [NE 4, GR C].

### Factores serológicos

#### Recomendação A6

Em idade pediátrica, determinados marcadores serológicos (ASCA, anti-ompC, anti-CBir1, anti-I2), presentes aquando do diagnóstico, identificam um subgrupo de doentes com progressão mais rápida para doença complicada, podendo justificar a introdução precoce de imunossuppressores/biológicos [NE 1b; GR B]

Nos adultos, determinados marcadores serológicos, presentes desde o diagnóstico, associam-se a fenótipos estenosante e penetrante e a risco aumentado de cirurgia. Não é possível, no momento actual, recomendar a sua utilização na população adulta, para decidir sobre introdução precoce de terapêutica imunossupressora/biológica [NE 2b; GR C].

A noção de que na DC a resposta imune a determinados antigénios microbianos se relaciona com determinados fenótipos, foi introduzida em 2000 por Vasilias et al<sup>21</sup>, demonstrando-se que títulos elevados de ASCA se associavam a um fenótipo estenosante e penetrante e a uma maior necessidade de cirurgia do intestino delgado. Desde então novos marcadores serológicos foram identificados e, como tem sido sugerido por vários estudos coorte, poderão ser úteis na estratificação do risco de complicações, como marcadores preditivos de um curso agressivo. Além dos ASCA, novos anticorpos da família anti-glicanos (polissacarídeos componentes da parede bacteriana) foram identificados, verificando-se associação dos ASCA, ALCA, AMCA, ACCA, anti-C e anti-L com uma mais rápida progressão para doença complicada (fenótipo estenosante ou penetrante), maior risco de cirurgia e manifestação da doença em idade mais jovem<sup>22-25</sup>. A positividade para os anticorpos anti-ompC (anti-porina C da membrana da *E. coli*) correlaciona-se com fenótipo penetrante e a presença de anticorpos anti-I2 (proteína da *Pseudomonas fluorescens*) com fenótipo estenosante, ambos associados a um maior risco de cirurgia. Neste estudo observou-se que não só a reatividade (presença dos anticorpos), mas também a magnitude de resposta (títulos dos anticorpos) se correlacionaram com o risco de estenoses, doença penetrante e cirurgia<sup>26</sup>. Targan et al<sup>27</sup> verificaram que

a presença de anticorpos anti-flagelina CBir1, não só é um marcador de DC, como se associa independentemente com doença do intestino delgado e com fenótipo estenosante ou penetrante. No entanto, a maioria destes estudos são retrospectivos, em que a determinação dos anticorpos foi feita após a ocorrência das complicações, não sendo dessa forma avaliado o potencial destes marcadores serológicos para prever a sua ocorrência e o intervalo de tempo.

Mais recentemente avaliaram-se, de forma prospectiva, coortes de doentes pediátricos com DC, doseando-se os anticorpos (ASCA, anti-ompC, anti-CBir1, anti-I2) aquando do diagnóstico. O seguimento destes doentes mostrou que a presença e a magnitude das respostas imunes se associavam de forma significativa com a progressão mais rápida para doença complicada (fenótipo estenosante ou penetrante, necessidade de cirurgia), sugerindo o potencial destes marcadores para prever um curso mais agressivo da doença<sup>28-31</sup>.

Apesar de determinados marcadores serológicos (anticorpos contra antigénios microbianos), presentes desde o diagnóstico, se associarem significativamente com fenótipos complicados (estenosante e penetrante) e com risco aumentado de cirurgia, ainda não é possível, com base em evidência, recomendar a sua utilização para decidir sobre a introdução precoce de terapêutica imunossupressora.

### Factores genéticos

#### Recomendação A7

Existem múltiplas mutações genéticas na DC associadas a fenótipos mais graves (localização ileal, comportamento estenosante ou penetrante, risco aumentado de cirurgia intestinal, doença perianal), que poderão no futuro, integradas com outros factores clínicos e ambientais, permitir avaliar o prognóstico da doença, aquando do diagnóstico. Actualmente, o papel dos factores genéticos não está ainda esclarecido e o seu uso na prática clínica não está indicado [NE 2b-3b, GR C].

As vantagens dos marcadores genéticos como marcadores prognósticos são: (a) a sua estabilidade ao longo do tempo, (b) o não serem alterados pela atividade da doença, (c) o estarem presentes antes do desenvolvimento da doença, e (d) antes dos factores ambientais intervirem, o serem testes não invasivos e objectivos<sup>32-34</sup>. Na DC, a maioria dos genes e alelos de risco têm uma penetrância incompleta, uma frequência baixa a moderada e isoladamente não explicam ou predizem a evolução da doença, pois representam apenas uma fração do conjunto de factores de risco que contribuem para o desenvolvimento e modulação da doença. Mesmo um painel de marcadores genéticos pode não ser adequado para ser usado como marcador de curso agressivo da DC e provavelmente tem que ser integrado com outros factores moleculares, clínicos, endoscópicos e ambientais<sup>32,34</sup>.

Existem vários estudos que estabelecem uma correlação genótipo-fenótipo na DC. No entanto, muitos destes resultados não foram ainda replicados e alguns são controversos, com outros estudos a apresentarem resultados díspares. As mutações mais consistentemente associadas a características da doença com possíveis implicações prognósticas são:

- 1) Mutações NOD 2/CARD15 (já foram descritas pelo menos 27 mutações neste gene, mas a maioria da susceptibilidade foi atribuída às mutações R702W, G908R e 1007fs):
  - a) Localização ileal (OR 2,8; 95%IC: 1,6-5,2;  $p = 0,001$ )<sup>35</sup>; (OR 2,53; 95%IC: 2,01-3,16)<sup>36</sup>; (OR 1,83; IC: 1,37-2,41;  $p < 0,001$ )<sup>37</sup> ( $p = 0,0001$ )<sup>38</sup>;
  - b) Comportamento estenosante (OR 1,94; 95%IC: 1,61-2,34)<sup>36</sup>; (OR 9,44; IC: 3,21-27,77;  $p = 0,00028$ )<sup>39</sup>; (OR 2,277; IC: 1,064-4,871;  $p < 0,001$ )<sup>40</sup>; (OR 1,38; IC: 1,04-1,83;  $p = 0,027$ )<sup>35</sup>; ( $p = 0,01$ )<sup>38</sup>;
  - c) Comportamento penetrante (OR 1,47; 95%IC: 1,01-2,15;  $p = 0,004$ )<sup>33</sup>; outros estudos apresentam resultados diferentes<sup>41</sup>;
  - d) Cirurgia intestinal (OR 1,69; IC: 1,28-2,23;  $p < 0,001$ )<sup>37</sup>; (OR 3,58; 95%IC: 1,21-10,5), com recorrência pós-operatória mais frequente (OR 3,29; 95%IC: 1,13-9,56)<sup>42</sup>; ( $p = 0,0001$ )<sup>38</sup>; noutros estudos não se confirmaram estes resultados<sup>33,43</sup>;
  - e) Dupla mutação NOD2: idade mais jovem de diagnóstico (16,9 anos vs 19,8 anos;  $p = 0,01$ ), comportamento estenosante (OR 2,92;  $p = 0,00003$ ), envolvimento cólico menos frequente (OR 0,44;  $p = 0,003$ )<sup>44</sup>;
  - f) Na idade pediátrica, verificou-se um risco aumentado de doença ileal ( $p = 0,003$ ), comportamento estenosante ( $p < 0,0001$ ), maior risco de cirurgia intestinal<sup>43</sup>;
  - f) Ausência de variantes NOD2: desenvolvimento de fístula perianal (OR 0,56; 95%IC: 0,38-0,83;  $p = 0,004$ ), principalmente em doentes com envolvimento cólico e tabagismo activo<sup>33</sup>.
- 2) Haplótipo 5q31 (IBD 5): doença perianal penetrante (RR 1,7;  $p = 0,0005$ ; indivíduos homocigóticos (RR 3,0;  $p = 0,0005$ )<sup>45</sup>; comportamento penetrante (OR 1,474, IC: 1,028-2,114;  $p = 0,035$ )<sup>46</sup>.
- 3) Homocigotia do alelo G no AK097548 rs1363670: comportamento estenosante (OR 5,48; 95%IC: 1,60-18,83;  $p = 0,007$ ), menor tempo de evolução para doença estenosante ( $p = 0,01$ ), principalmente nos doentes com envolvimento ileal ( $p = 0,0002$ )<sup>33</sup>.
- 4) Alelo T no U7 rs12704036: comportamento penetrante (OR 1,74; 95%IC: 1,20-2,54;  $p = 0,004$ ); doentes do sexo masculino apresentaram um tempo mais curto de evolução para fístula não-perianal ( $p < 0,0001$ )<sup>33</sup>.
- 5) Alelo C no CDKAL1 rs6908425: desenvolvimento de fístula perianal (OR 8,86; 95%IC: 1,13-69,78;  $p = 0,04$ ), principalmente em doentes com envolvimento cólico e tabagismo activo<sup>33</sup>.
- 6) Alelo G no IRGM rs4958847: comportamento penetrante (OR 9,22; 95%IC: 1,17-72,94;  $p = 0,004$ )<sup>37</sup>.
- 7) Alelo G no ATG16L1 rs2241880: comportamento estenosante (OR 1,27; IC: 1,07-1,50;  $p = 0,005$ ) e doença perianal (OR 1,19; IC: 1,01-1,40;  $p = 0,035$ )<sup>37</sup>.
- 8) Variante DLG5 R30Q: doença corticorresistente (OR 2,4; 95%IC: 1,3-4,5;  $p = 0,013$ )<sup>47</sup>.

Observou-se que os doentes com maior número de alelos de risco nas variantes genéticas NOD2, IBD5, DLG5, ATG16L1 e IL23R apresentavam uma idade de diagnóstico mais jovem ( $p = 0,048$ ), comportamento estenosante ou penetrante ( $p = 0,001$ ) e maior necessidade de intervenções

cirúrgicas ( $p = 0,03$ ). No entanto, esta associação tornou-se não significativa após 10 anos de evolução de doença, reflectindo que outros factores (nomeadamente ambientais, terapêuticos) contribuem para a evolução a longo prazo da doença<sup>37</sup>.

Outros estudos mostraram ainda uma correlação entre alterações genéticas e marcadores serológicos na DC. Das variantes de NOD2/CARD15 com a presença de ASCA<sup>38,48,49</sup>, AMCA<sup>48</sup> e ALCA<sup>49</sup>, verificando-se que a positividade destes anticorpos anti-glicanos se torna mais frequente à medida que o número de mutações do gene NOD2/CARD15 aumenta<sup>48,49</sup>. Das mutações do NOD1/CARD4 com uma maior prevalência de ASCA<sup>49</sup>. Por outro lado, verificou-se uma relação inversa e com efeito número de mutações/prevalência reduzida de anticorpos, entre as mutações TLR4 e ACCA e as mutações TLR2 e OmpC<sup>49</sup>. Assim, as alterações genéticas parecem modular a sero-reatividade aos antigénios microbianos, podendo ter um papel primordial na patogénese e prognóstico da DC<sup>34,49</sup>.

Os polimorfismos genéticos associados à DC têm um potencial papel na progressão da doença e podem vir a ter utilidade na estratificação de risco dos doentes<sup>33,37</sup>. No entanto, ainda não estão definidos quais os marcadores genéticos associados a um curso agressivo de doença, e nenhuma das variantes genéticas demonstrou sensibilidade e especificidade suficientes para serem implementadas na clínica, não sendo possível elaborar uma classificação genética prognóstica<sup>1,32,34</sup>.

## B. Quando parar um biológico? Em que doentes?

### Recomendação B1

Só em doentes com doença luminal e remissão clínica há mais de um ano, com PCR normal e cicatrização da mucosa poderá ser ponderada a suspensão do fármaco [NE 2b, GR B].

Os potenciais riscos (recidiva, menor eficácia de retratamento e reações adversas) e benefícios da suspensão do anti-TNF devem ser ponderados e discutidos com os doentes.

O comportamento e duração da doença e a resposta ao tratamento prévio deverão ser considerados nesta decisão.

A introdução de agentes biológicos no tratamento da DII condicionou uma mudança substancial nos algoritmos do seu tratamento. Embora de eficácia demonstrada na indução e na manutenção existe alguma controvérsia associada ao seu uso relativamente aos critérios de seleção e optimização temporal da sua adopção, perfil de segurança (em particular a longo prazo), assim como na definição da oportunidade e necessidade da sua suspensão.

Na maioria dos doentes com DC com necessidade de iniciar anti-TNF, a manutenção de terapêutica biológica deverá prolongar-se por tempo indeterminado. Atualmente, não existem dados de elevado nível de evidência que indiquem de forma clara quando cessar tratamento com anti-TNF. Existem, no entanto, factores indirectos que poderão auxiliar na decisão de parar biológicos e na seleção dos doentes

com menor risco de recidiva após a sua suspensão. Estes elementos incluem: a história natural da doença, os dados obtidos de estudos com imunomoduladores, a segurança a longo prazo dos biológicos, estudos de custo-efectividade do tratamento anti-TNF, dados preliminares de escassos estudos, bem como potenciais riscos de reintrodução do tratamento. Outros factores como custos e preferência pessoal do doente deverão também intervir na decisão de cessar a terapêutica biológica, pelo que esta decisão deve ser assumida caso a caso.

Existem evoluções distintas na DC consoante o comportamento predominante da doença<sup>8</sup>. Sabe-se também que a remissão a longo prazo é difícil na doença de longa duração e que estes doentes serão mais dependentes de tratamento<sup>50</sup>. Especula-se que o tratamento precoce com anti-TNF poderia modular o processo imune evitando as lesões da mucosa consequentes. Estes doentes poderão ser os melhores candidatos à suspensão de anti-TNF.

Um estudo do GETAID (grupo de estudos de DII Francês) mostrou que após a cessação da azatioprina na DC os doentes com tempo de remissão mais longo apresentavam uma taxa de recidiva mais baixa<sup>51</sup>. Outro estudo avaliou o risco de recidiva durante um período de seguimento mais longo num grupo de doentes sob azatioprina que cessaram terapêutica. A taxa de recidiva após três anos foi 60%<sup>52</sup>. Esta análise mostrou que mesmo nos doentes em remissão estável, o risco de recidiva aumenta com a cessação dos imunossuppressores.

As complicações a longo prazo são as mais temidas por clínicos e doentes, nomeadamente o risco de doença linfoproliferativa e infecções oportunistas. As *guidelines* da ECCO de 2009 permitem minimizar o risco de infecções oportunistas<sup>53</sup>. Outra medida que tem sido apoiada é evitar a terapêutica combinada a longo prazo de anti-TNF com um imunomodulador, pensando-se assim reduzir o risco de infecções e doenças linfoproliferativas.

Estudos prospetivos com infliximab (IFX) e adalimumab administrados na indução e manutenção da DC demonstraram redução das hospitalizações e cirurgias<sup>54,55</sup>. Isto poderá sugerir uma relação custo-benefício favorável do anti-TNF durante pelo menos um ano de tratamento<sup>56</sup>, embora os estudos actuais não tenham apresentado análise de custo-eficácia adequada.

Embora os elementos previamente mencionados representem pontos fulcrais na decisão de suspender os biológicos, na prática o clínico procura factores clínicos e laboratoriais que o poderão guiar na decisão de suspender o fármaco. Em doentes com remissão clínica durante um período suficiente de tempo, será útil avaliar os sinais biológicos, imagiológicos e endoscópicos de atividade, novo paradigma designado como remissão profunda<sup>57,58</sup>. A concentração sérica da PCR tem servido como marcador biológico associado ao risco de recidiva<sup>59</sup>. Além da PCR, têm surgido outros marcadores serológicos e fecais mais específicos como a calprotectina e a PCR ultrasensível. Sugere-se que antes de ponderar a suspensão da terapêutica biológica, o doente deverá manter um valor de PCR normal estável. A presença de cicatrização da mucosa sob terapêutica anti-TNF está associada a taxas de internamentos e cirurgias reduzidas<sup>60</sup>, realçando o papel da endoscopia na DC. A enterografia por ressonância magnética (RM) representa um bom contributo.

Dados recentes e preliminares sugerem que um número significativo de doentes com remissão clínica há mais de

um ano, PCR normal e cicatrização da mucosa poderão manter remissão durante o ano seguinte à cessação do fármaco. Num estudo coorte de Leuven<sup>61</sup> cerca de 20% dos doentes foram capazes de suspender anti-TNF durante um período variável de tempo (mediana 47 meses). Num trabalho retrospectivo<sup>62</sup> envolvendo 115 doentes (82% com imunomodulador concomitante), em que 69 dos quais suspenderam IFX por remissão prolongada, observou-se uma taxa de remissão de 56%, com tempo de *follow-up* mediano de 14 meses. Um estudo coorte<sup>63</sup> com 48 doentes em remissão clínica (81% com imunomodulador concomitante) mostrou uma taxa de recidiva de 50% ao fim de 477 dias e 35% de manutenção de remissão aos 7 anos de seguimento. No estudo coorte prospetivo por Louis et al<sup>64</sup>, 115 doentes em remissão clínica e endoscópica sob terapêutica combinada suspenderam infliximab durante mais de um ano. A taxa de recidiva no primeiro ano foi de 57%. Os factores preditivos de recidiva foram o tabagismo activo, a corticoterapia prévia, calprotectina fecal e PCR elevada. Não existem, no entanto, dados de estudos randomizados e controlados que suportem estas evidências.

Conclui-se que em doentes com remissão clínica há mais de 1 ano, sem sinais endoscópicos e analíticos de atividade, os benefícios da terapêutica têm que ser avaliados perante os potenciais riscos da sua descontinuação. O comportamento e duração da doença e a resposta ao tratamento prévio deverão ser ponderados. O doente deverá participar de forma activa na tomada de decisão da potencial suspensão do fármaco e cada opção deverá ser adaptada ao caso concreto.

No caso específico de doentes pediátricos, o risco de recidiva com potencial atingimento do crescimento na adolescência impõe que a suspensão do tratamento só seja considerada após terminar o crescimento e maturação sexual.

### C. Que estratégia em doentes assintomáticos com marcadores bioquímicos e endoscópicos de atividade?

A resposta a esta pergunta pressupõe a análise prévia da evidência que sustenta a conclusão de que, em doentes assintomáticos, a existência de marcadores bioquímicos ou endoscópicos de inflamação se correlaciona com pior prognóstico a médio e longo prazo.

#### Marcadores bioquímicos

##### Recomendação C1

Os doentes com marcadores bioquímicos de atividade (nomeadamente a PCR e a calprotectina) têm maior probabilidade de recidiva [NE2b, GR C], e de cirurgia [NE1b, GR B].

O contributo dos marcadores biológicos (serológicos e fecais, sobretudo) tem a vantagem e o atractivo de serem supostamente de fácil execução, não invasivos e permitirem uma aferição mais correcta da atividade da doença, sobretudo no contexto de remissão clínica e, eventualmente ajudar a prever o curso da doença.



Vários marcadores têm sido avaliados e propostos, com maior ou menor utilidade e evidência variável, nomeadamente a PCR, velocidade de sedimentação (VS), albumina, leucograma, contagem plaquetas, orosomucóide, calprotectina fecal e outros. De todos os marcadores bioquímicos estudados, têm especial destaque a PCR e a calprotectina fecal. A PCR é uma proteína de fase aguda que em circunstâncias normais é produzida em pequenas quantidades (< 1mg/l) no hepatócito. Encontra-se ligeiramente elevada (10-40 mg/l) em situações inflamatórias ligeiras e infecções víricas. Encontra-se mais elevada (50-200 mg/l) em inflamações graves e infecções bacterianas e significativamente elevada (> 200 mg/l) em situações inflamatórias muito graves e queimaduras extensas. Tem uma semi-vida curta pelo que se eleva rapidamente no início da situação inflamatória mas também reduz rapidamente após a resolução da mesma. Apesar desta relação com as situações inflamatórias, é um marcador com resposta muito heterogénea especialmente no que diz respeito à DC e à CU<sup>65</sup>. É, no entanto, entre todos os marcadores laboratoriais estudados na DII, o que mostra melhor desempenho e correlação com atividade da DII, sobretudo da DC. A PCR tem importante papel na avaliação da resposta à terapêutica. A terapêutica com anti-TNF foi mais eficaz em doentes com PCR > 5 mg/l quando comparado com doentes com PCR < 5 mg/l, num estudo belga que incluiu 153 doentes tratados com infliximab<sup>66</sup>.

Os marcadores fecais de inflamação têm a vantagem de serem facilmente acessíveis através de análise às fezes e de não estarem elevados em condições inflamatórias extraintestinais, ao contrário dos marcadores serológicos. Traduzem, com elevada acuidade, inflamação da mucosa intestinal, o que pode evitar alguns exames endoscópicos no seguimento dos doentes com DII. A calprotectina fecal representa 6% das proteínas citosólicas dos granulócitos. A presença de calprotectina nas fezes é, portanto, directamente proporcional à migração dos neutrófilos para o tracto digestivo. É o marcador fecal mais estudado e com melhores resultados na DII. É um marcador sensível, mas não específico para inflamação intestinal, podendo estar também aumentado nas neoplasias e infecções intestinais e pode também encontrar-se aumentada após toma de AINES e em doentes com idade avançada.

Um estudo de Fagan et al<sup>67</sup> mostrou uma melhor correlação dos marcadores bioquímicos (nomeadamente a PCR) com a atividade da doença, mais na DC que na CU. Solem et al<sup>68</sup> estabeleceu uma importante correlação entre PCR e atividades endoscópica e histológica, embora de forma mais significativa na doença de Crohn que na colite ulcerosa. Num estudo prospetivo, Boirivant et al<sup>69</sup> constataram que num período de 2 anos o risco de recaída na DC é maior em doentes com PCR elevada que nos doentes com PCR normal. O grupo GETAID, através do trabalho de Consigny et al<sup>70</sup>, em 2006 sugeriram um score biológico baseado em parâmetros clínicos para prever possibilidade de recidiva precoce em doentes com DC em remissão induzida por corticoterapia. Para isso, estudaram 71 doentes com medições de PCR e VS, de 6/6 semanas. Consideraram score positivo ou negativo, conforme positividade ou negatividade dos 2 marcadores (PCR > 20 mg/l e VS > 15 mm). Da análise multivariada

destes factores, concluem que o risco relativo de recidiva precoce em doentes com score positivo, comparada com os que têm score negativo é de 8,0, com sensibilidade de 89% e especificidade de 43%. Brignola et al<sup>71</sup> propuseram também um índice para prever recidiva em doentes assintomáticos com DC, em 1986. Analisaram 41 doentes com DC clinicamente inactiva através de avaliação bioquímica de um painel de marcadores inflamatórios (VS, PCR, albumina, alfa1-antitripsina...). Baseados nestes marcadores, estabeleceram um índice de prognóstico que quando elevado previa maior probabilidade de recidiva em 1-2 anos. Henriksen et al<sup>19</sup>, num estudo de base populacional, verificaram que nos doentes com DC do íleon terminal, um valor de PCR > 53 mg/l é um factor associado a um maior risco de cirurgia. Num trabalho de 2000, Tibble et al<sup>72</sup> avaliaram a permeabilidade intestinal e a inflamação como preditores de recidiva de DII. Estudaram 43 doentes com DC e 37 com CU, em remissão clínica e fizeram uma avaliação da calprotectina fecal em todos e, além desta avaliação, nos doentes com DC fizeram também um teste de permeabilidade intestinal. 58% dos doentes com DC e 51% com CU tiveram recidiva nos 12 meses seguintes. Os níveis médios de calprotectina no grupo com recidiva diferiram significativamente do grupo sem recidiva ( $p < 0,0001$ ). Neste grupo de doentes a sensibilidade e especificidade da calprotectina para prever recidiva foi de 90 e 83%, respectivamente (para todos os doentes com DII). Os autores concluem que a calprotectina é útil para prever recidiva em doentes com DII e sugerem que poderá ser um indicador para iniciar tratamento mais precocemente em doentes assintomáticos.

Tibble et al<sup>72</sup> demonstraram que para a calprotectina fecal um *cut off* de 30  $\mu\text{g/g}$  tem uma sensibilidade de 100% para distinguir entre DC activa e síndrome do cólon irritável. Fagerberg et al<sup>73</sup> verificaram que em doentes pediátricos com suspeita de inflamação do cólon a calprotectina pode ser um marcador muito útil e, na presença de um teste positivo, deve orientar para endoscopia. Roseth et al<sup>74</sup> mostraram que a CF tem uma boa correlação com a atividade endoscópica e histológica em doentes com CU e com DC e que os valores elevados daquela normalizam rapidamente após a resolução da inflamação. Gerasimidis et al<sup>75</sup> avaliaram as diferenças na determinação seriada (4 amostras durante o tratamento) de calprotectina fecal em 15 crianças com DC tratadas com nutrição entérica exclusiva. Neste estudo piloto, a calprotectina diminui em doentes que alcançam remissão clínica e pode ser útil para prever resposta ao tratamento. Parece que o valor da calprotectina fecal é maior para prever recidiva clínica na CU que na DC, segundo conclusão de um estudo de Costa et al<sup>76</sup> em que foram avaliados 79 doentes com DII em remissão clínica, sendo 38 com DC e 41 com CU. Concluíram que valores de 150  $\mu\text{g/g}$  ou superiores eram preditivos de recaída a um ano. A sensibilidade foi elevada quer na DC (87%) quer na CU (89%) mas a especificidade foi muito mais baixa na DC (43%) que na UC (82%). Vários trabalhos corroboram esta evidência de que os níveis de calprotectina fecal elevados significam inflamação activa e que em doentes assintomáticos ajudam a distinguir entre aqueles que têm maior ou menor probabilidade de recidiva.

## Marcadores endoscópicos

### Recomendação C2

Os doentes com atividade endoscópica [NE 2b, GR B] ou com lesões mais graves [NE 4, GR C], têm pior prognóstico, designadamente, menor probabilidade de remissão mantida e maior risco de cirurgia.

Em 2002 Allez et al<sup>77</sup> concretizaram um trabalho cujo objectivo foi verificar se a existência de lesões endoscópicas graves (LEG), definidas pela existência de úlceras extensas e profundas em mais de 10% de pelo menos um segmento colo-rectal, tinha valor preditivo relativamente ao risco de desenvolver complicações penetrantes (abcessos e/ou fistulas) e à necessidade de colectomia. Dos 102 doentes incluídos, 53 tinham LEG na colonoscopia index e, durante um *follow-up* médio de 52 meses, 6 doentes desenvolveram complicações penetrantes e 37 foram alvo de colectomia. A análise cruzada destes dados revelou que o risco de colectomia e de desenvolver complicações penetrantes foi significativamente superior nos doentes que tinham LEG na colonoscopia index. Pormenorizando, a incidência cumulativa de colectomia foi de 31% vs 6% após 1 ano, 42% vs 8% após 3 anos e de 62% vs 18% aos 8 anos, nos doentes com e sem LEG, respectivamente. Relativamente aos 6 doentes que desenvolveram complicações penetrantes, todos tinham LEG na colonoscopia index. No sub-estudo endoscópico do ACCENT I<sup>78</sup> foi analisada a proporção de doentes que apresentavam cicatrização da mucosa às semanas 10 e 54 e qual a sua influência no curso clínico, nomeadamente no número de hospitalizações. Apesar dos doentes com cicatrização da mucosa em ambas as observações terem uma taxa de hospitalizações (0,0%) inferior à dos que apresentavam cicatrização apenas numa das visitas (18,8%), a qual, por sua vez, foi inferior à dos doentes que apresentavam lesões em ambas as ocasiões (28,0%), os resultados não atingiram significado estatístico. Numa série de base populacional o impacto da cicatrização da mucosa ao fim do primeiro ano foi correlacionado com o percurso clínico nos quatro anos seguintes. Os doentes com cicatrização da mucosa apresentaram menor atividade inflamatória (endoscopia) e menor necessidade de corticosteroides a longo prazo. Apesar de ter sido objectivada uma tendência para menor necessidade de cirurgia e menos complicações locais os valores não alcançaram significado estatístico<sup>79</sup>. Num estudo proveniente de um único centro<sup>80</sup> o impacto da cicatrização da mucosa foi avaliado através da realização de uma segunda colonoscopia após terem iniciado infliximab. A cicatrização (total ou parcial) foi observada em 68% dos doentes que responderam à terapêutica e verificou-se que estes doentes apresentaram uma taxa de cirurgia abdominal (14,1%) significativamente inferior à dos doentes sem cicatrização da mucosa (38,4%). Uma análise post-hoc do estudo EXTEND<sup>81</sup> permitiu verificar que os doentes com cicatrização da mucosa à semana 12 tinham, em comparação com os doentes sem cicatrização da mucosa, uma diminuição do CDAI à semana 52 significativamente superior (46 pontos) e uma melhoria no índice de qualidade de vida às semanas 28 e

52 ( $p < 0,05$ ). Além disso, os doentes com SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) elevado tinham associada uma menor probabilidade de remissão clínica à semana 52 (OR 0,6;  $p < 0,05$ ).

Finalmente, num outro estudo<sup>82</sup> no qual se compararam duas estratégias terapêuticas (*step-up* versus *top-down*) verificou-se que os doentes que apresentaram cicatrização da mucosa aos 2 anos (SES-CD de 0) mantiveram remissão clínica nos 2 anos seguintes em 70% dos casos contra 22% nos que mantinham alterações endoscópicas.

### Recomendação C3

Não se propõe alteração da estratégia em função de marcadores bioquímicos de atividade [NE 5, GR D].

Não se recomenda tratamento com corticosteroides em doentes assintomáticos com marcadores endoscópicos de atividade [NE 1b, GR A].

Admite-se a possibilidade de escalada terapêutica em alguns doentes assintomáticos com marcadores endoscópicos de atividade [NE 5, GR D].

Embora haja evidência suficiente de que a presença de marcadores laboratoriais alterados ou a existência de lesões endoscópicas, em doentes assintomáticos, esteja relacionada com uma evolução clínica negativa, não existem estudos que suportem a necessidade de uma alteração (escalada) terapêutica nestes doentes.

Existem, de facto, muito poucos estudos que se dirijam a esta questão específica. Lennard-Jones et al<sup>83</sup> avaliaram a eficácia da sulfassalazina em evitar a recorrência clínica em doentes com DC assintomática mas com lesões endoscópicas. Foi um estudo pequeno (43 doentes) e que envolveu quer doentes submetidos a ressecção cirúrgica, quer doentes não operados. Num período de um ano verificou-se, em ambos os grupos, que a incidência de recidiva clínica nos doentes a tomar sulfassalazina foi semelhante à dos doentes expostos ao placebo. O único estudo que testou, com um número satisfatório de doentes e com um desenho apropriado, o eventual benefício da intensificação do tratamento em doentes com remissão medicamente induzida mas com manutenção de atividade endoscópica, foi conduzido por Landi et al<sup>84</sup>, publicado em 1992. Neste estudo multicêntrico do GETAID, 147 doentes foram inicialmente tratados com prednisolona. Dos 136 que entraram em remissão 96 apresentavam ainda alterações endoscópicas. Esses doentes foram aleatorizados em dois grupos, um em que a redução progressiva da corticoterapia foi imediatamente iniciada e outro, no qual o tratamento foi mantido por 5 semanas adicionais. Verificou-se que o curso clínico a curto e a médio prazo (18 meses) foi sobreponível nos dois grupos e semelhante ao dos doentes sem lesões endoscópicas no final do tratamento inicial. Existem algumas evidências indirectas de que uma alteração/escalada terapêutica neste tipo de doentes possa ser benéfica. Na prevenção da recorrência pós-cirurgia, a azatioprina parece ser eficaz na redução da recorrência clínica na presença de lesões endoscópicas<sup>84,85</sup>. Embora o âmbito clínico seja semelhante, a extrapolação dos resultados obtidos numa situação específica — pós ressecção ileo-cólica — deverá ser feita com precaução. Por outro lado,

a descontinuação de IFX associa-se significativamente a um elevado número de recorrências clínicas, nos doentes que apresentam marcadores laboratoriais positivos e/ou lesões endoscópicas<sup>86</sup>. Apesar de se tratar dum contexto similar, o inverso não se encontra comprovado: que a introdução de IFX, em doentes tratados com azatioprina/6-mercaptoprina e com marcadores laboratoriais alterados e/ou lesões endoscópicas, reduza as recorrências clínicas.

Esta é assim uma questão ainda em aberto e para a qual existem estudos prospectivos em curso<sup>87</sup>.

#### D. O que fazer na falência aos biológicos?

Em Portugal, os fármacos anti-TNF são a única forma de terapêutica biológica aprovada na DII, pelo que a resposta à pergunta diz respeito à abordagem da falência destes fármacos. A falência terapêutica inclui a ausência de resposta e a ausência de remissão. A primeira foi definida, com base nos ensaios clínicos, por uma redução do CDAI inferior a 70 pontos em relação ao valor inicial ou, em caso de doença penetrante, por uma redução das fístulas com drenagem inferior a 50% do valor base. A ausência de remissão pode ser definida pela manutenção da atividade da doença sob tratamento com biológicos (CDAI > 150), pela presença de fístulas com drenagem ou, ainda, pelo aumento do valor do CDAI relativamente ao nadir do doente. Na prática clínica, aceita-se que a falência seja determinada por julgamento clínico<sup>88</sup>, apoiado em escalas de atividade, como a de Harvey-Bradshaw e por exames complementares (PCR superior a 10 mg/l, por exemplo).

#### Falência primária e falência secundária

A falência da terapêutica biológica pode ser primária, quando ocorre na primeira exposição a um fármaco deste grupo, ou secundária, quando há um benefício inicial, seguido de perda de resposta. Os dados actualmente disponíveis apontam para que a falência primária atinja 10-30%<sup>2</sup> e a falência secundária ocorra em 30-40% dos doentes no primeiro ano de terapêutica<sup>58,88</sup>. No caso da falência primária, é essencial ter em conta o tempo necessário para determinação da resposta ao fármaco, com a maioria dos autores a recomendar um período mínimo de 8 a 12 semanas de terapêutica<sup>58,88</sup>. No caso do infliximab, a maioria dos doentes responde nas primeiras 4 semanas (ou seja, às 2 primeiras administrações), uma percentagem menor poderá responder apenas após as 3 administrações de indução, pelo que a determinação da falência deverá ser adiada até às 8 semanas<sup>58</sup> e, eventualmente, até às 12 semanas no caso da doença penetrante. No caso do adalimumab, considerando o esquema de indução com 160/80mg, o benefício máximo pode não ser obtido antes das 12 semanas de terapêutica<sup>58,88</sup>. A falência secundária pode depender de mecanismos relacionados com a doença, com o fármaco, ou de outros ainda não completamente esclarecidos. Antes de definir um doente como refractário à terapêutica, é essencial excluir outras causas para a sintomatologia, nomeadamente patologia funcional, intercorrências infecciosas, ou complicações pós-cirúrgicas. Uma situação particular é a da doença fibro-estenotante,

em que a própria indicação para terapêutica biológica não é clara, sabendo-se que a maioria dos doentes não responde<sup>58</sup>. Antes de considerar falência primária ou secundária é preciso excluir complicações por estenose ou infecção. A avaliação analítica, endoscópica e radiológica é essencial para identificar estes casos, que não devem ser incluídos no grupo da falência dos biológicos.

#### Optimização da terapêutica com anti-TNFs

##### Recomendação D1

###### Optimização da terapêutica

- 1) infliximab
  - 1.1) redução dos intervalos (de 8/8 semanas para 6/6 semanas) entre administrações. [NE 2b, GR B]
  - 1.2) aumento da dosagem (10 mg/kg) nas administrações. [NE 1b, GR A]
- 2) adalimumab
  - 2.1) redução dos intervalos entre administrações (semanal) [NE 1b, GR A]
  - 2.2) estratégia de re-indução [NE 4, GR C]

Para evitar limitações em futuras opções terapêuticas, perante uma falência é essencial assegurar que o tratamento com o primeiro fármaco utilizado foi otimizado antes de optar por alternativas. No caso do IFX, está demonstrado que quer a redução do intervalo das administrações para 6/6 semanas, ou até um mínimo de 4/4 semanas [NE 5, GR D], quer o aumento da dose (para 10 mg/kg) permitem recuperar a resposta na larga maioria dos doentes<sup>54,89</sup>. Em relação ao adalimumab, a opção de passar a terapêutica para semanal recupera a resposta em cerca de 75% dos doentes<sup>90</sup>. Recentemente, foi também proposta, para a falência ao adalimumab, uma estratégia de re-indução tal como para o certolizumab pegol<sup>91</sup>.

#### Permuta de fármaco biológico anti-TNF

##### Recomendação D2

###### Permuta de biológico anti-TNF

- Doentes com falência a um biológico poderão responder a:
- 1) um segundo biológico anti-TNF [NE 1b, GR A]
    - 1.1) infliximab [NE 2b, GR B]
    - 1.2) adalimumab [NE 1b, GR A]
    - 1.3) certolizumab pegol [NE 2b, GR B]
  - 2) um terceiro agente anti-TNF (certolizumab pegol) [NE 1b, GR A]

Se a maximização da terapêutica com o primeiro fármaco anti-TNF não permitir obter resposta, tal como nos casos de intolerância à terapêutica, está indicada a substituição por outro anti-TNF. Sabe-se, no entanto, que a probabilidade de resposta é menor quando comparada com a dos doentes nunca submetidos a terapêutica biológica<sup>58</sup>. Embora a maioria dos dados disponíveis digam respeito à mudança de infliximab para adalimumab [NE 1b, GR A], não há nenhuma evidência de que a ordem com que os diferentes anti-TNFs são utilizados tenha relevância<sup>92</sup> [NE 2b, GR B]. Em países

onde está disponível outro anti-TNF, o certolizumab pegol, foi demonstrado que uma percentagem de doentes responde a um terceiro anti-TNF depois da falência dos outros dois<sup>93</sup>. Recentemente, um estudo da clínica Mayo<sup>94</sup> veio confirmar a utilidade clínica da determinação das concentrações séricas de IFX e de anticorpos humanos anti-quiméricos (HACAs) para guiar as decisões perante uma falência deste fármaco<sup>94,95</sup>. A presença de HACAs deve levar à mudança de anti-TNF, enquanto a presença de concentrações sub-terapêuticas de IFX sugere a necessidade de otimizar esta terapêutica<sup>94</sup>. Perante concentrações terapêuticas é essencial confirmar a atividade da doença através de exames complementares. Se se verificar atividade, deverá ser considerada uma terapêutica com um mecanismo de acção distinto do efeito anti-TNF. No que diz respeito ao adalimumab, a formação de anticorpos também está descrita e afecta a concentração sérica do fármaco, mas os dados relativos à relevância clínica destas determinações são menos robustos<sup>96</sup>.

### Terapêuticas biológicas alternativas aos anti-TNF

#### Recomendação D3

Permuta para outro tipo de biológico:

- 1) fármacos anti alfa-4 integrina
  - 1.1) natalizumab
    - 1.1.a) eficácia na indução de remissão [NE 2b, GR B]
    - 1.1.a) eficácia na manutenção [NE 2b, GR B]
  - 2) outros
    - 2.1) ustekinumab [NE 2b, GR B]

A única terapêutica biológica alternativa actualmente comercializada é o natalizumab, um inibidor da alfa-4 integrina, com eficácia demonstrada na indução e manutenção de remissão na DC moderada a grave, mesmo após falência primária ou secundária dos anti-TNF<sup>96</sup>. No entanto, foram descritos casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva associados ao uso deste fármaco, com uma incidência estimada entre 1 em 5.000 e 1 em 10.000 doentes<sup>97</sup>. Assim, a FDA permite a utilização do fármaco apenas nos doentes refractários ou intolerantes à terapêutica convencional, incluindo, pelo menos, um anti-TNF e a EMEA não autorizou a sua introdução no mercado. São várias as terapêuticas biológicas actualmente em desenvolvimento e que incluem agentes anti-citocinas, bloqueadores da migração leucocitária, anticorpos anti-activação de células T e factores de crescimento, mas não há ainda dados suficientes para prever a sua real utilidade clínica<sup>98</sup>. Destas, o ustekinumab (anticorpo monoclonal anti- IL12 e IL23) está já disponível para utilização no contexto de ensaios clínicos, um destes no contexto da falência a anti-TNFs.

### Estratégia de utilização de imunossuppressores

Uma recente metanálise<sup>99</sup> mostrou alguma eficácia dos imunossuppressores na manutenção da remissão da DC, mas não na sua indução, e alguns trabalhos mostram a persistência da remissão quando são mantidos após suspensão de fármaco anti-TNF alfa. Assim, teoricamente, nos doentes *naive aos* imunossuppressores, estes poderiam constituir alternativas perante a falência dos biológicos. Contudo, os doentes que

recebem terapêutica biológica são, geralmente, refractários ou intolerantes à imunossupressão com azatioprina/6-MP e/ou metotrexato e não há estudos que sustentem a sua utilização, isolada, após falência de biológicos. Verificou-se eficácia num pequeno número de doentes com redução de resposta anti-TNF alfa e a quem foi associada terapêutica imunossupressora (azatioprina). Dados com poucos doentes mostram uma potencial eficácia da talidomida<sup>100</sup> em doentes refractários a anti-TNF, mas esta terapêutica estará sempre, a longo prazo, limitada pela sua toxicidade.

### Outras estratégias

#### Recomendação D4

Outras opções:

- 1) cirurgia (doença ileo-cecal ou limitada noutras localizações) [NE 5, GR D]
- 2) aferese de granulócitos-monócitos [NE 4, GR C]
- 3) transplantação autóloga de células estaminais hematopoiéticas [NE 4, GR C]

A cirurgia é uma alternativa a considerar nalgumas situações de DC ileo-cecal ou doença limitada noutras localizações<sup>101</sup>. Outra forma de terapêutica a considerar perante a falência dos biológicos na DC, é a aferese de granulócitos-monócitos. Esta parece ser uma terapêutica segura e eficaz<sup>102</sup>, com um estudo recente<sup>103</sup> a mostrar uma taxa de resposta de 85% em doentes refractários a terapêutica convencional, que incluíam um pequeno número de doentes refractários a anti-TNF. Finalmente, dados limitados<sup>104</sup> mostram que a imunossupressão intensa seguida de transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas pode ser uma potencial alternativa nos doentes refractários a anti-TNF.

### E. Na profilaxia da recorrência pós cirurgia quais são os doentes que devem ser medicados com imunossuppressores e/ou biológicos?

#### Recomendação E1

A todos os doentes submetidos a ressecção intestinal devem ser propostas medidas de redução do risco de recorrência pós-cirurgia, especificamente: interrupção de hábitos tabágicos [NE 1b, GR B] e terapêutica profiláctica [NE 1a, GR A].

O doente com DC submetido a cirurgia intestinal, mesmo que inaugural, tal como o doente que necessitou do primeiro tratamento com corticosteroides, é um doente que apresenta expressão fenotípica de pior prognóstico<sup>7,8,18</sup>. No 2º consenso dedicado à DC, a *European Crohn and Colitis Organization* (ECCO) na secção dedicada à recorrência pós-cirurgia (RPC) define claramente a necessidade de todos os doentes abandonarem os seus hábitos tabágicos e cumprirem terapêutica profiláctica, valorizando globalmente as tiopurinas, particularmente em relação aos antibióticos e messalazina isolados, reconhecendo a estes fármacos interesse na ressecção isolada do intestino delgado e na cirurgia ileocólica.



**Recomendação E2**

A todos os doentes submetidos a ressecção intestinal deve ser proposta avaliação por ileocolonoscopia 6 a 12 meses após a cirurgia, estratificando de acordo com a escala endoscópica de Rutgeerts [NE 2a-2b, GR B].

Na abordagem da RPC tem-se assumido como essencial o papel da recidiva endoscópica. Assim, tem sido opinião de especialista realizar a profilaxia médica da RPC em função de uma estratificação de risco obtida em colonoscopia índice realizada 6-12 meses após a cirurgia, usando uma escala endoscópica (Rutgeerts). O score de recorrência endoscópica de Rutgeerts correlaciona-se com o risco de progressão endoscópica da doença, recidiva clínica e necessidade de nova cirurgia. Scores de i0 ou i1 um ano após cirurgia correlacionam-se com baixo risco de progressão endoscópica e de recidiva clínica aos 10 anos inferior a 10%. O score i2 correlaciona-se com um risco de recidiva clínica de 20% aos 5 anos e scores i3 ou i4 com riscos de 50-100% de recidiva clínica e de elevado risco de nova cirurgia<sup>105</sup>. A identificação dos factores de risco é crítica para identificar os doentes que mais beneficiarão da profilaxia pós-operatória. São aceites como factores de risco elevado para recorrência pós cirurgia: *tabagismo* — é o factor de risco mais extensamente estudado e consistentemente associado com recorrência endoscópica, clínica e cirúrgica de DC<sup>106-108</sup>. Os fumadores têm um risco significativamente maior de virem a necessitar de nova cirurgia quando comparados com os não fumadores (36% vs 20% aos 5 anos e 70% vs 41% aos 10 anos)<sup>109,110</sup>, devendo por isso ser aconselhados e orientados no sentido de suspenderem definitivamente os hábitos tabágicos, já que é o único factor de risco modificável<sup>107,108,111</sup>. *Doença penetrante* — uma revisão recente confirmou resultados anteriores que mostram que o fenótipo penetrante constitui um factor de risco para recorrência pós-operatória. Cerca de 55% dos doentes com fenótipo B3 tiveram recorrência aos 3 anos, contra apenas 8% dos doentes classificados como B2<sup>109,111,112</sup>. *Dois ou mais cirurgias prévias* — o número de cirurgias prévias é referido por vários autores como factor de risco elevado para recorrência<sup>106,107,113</sup>. *Tempo de evolução da doença* — um curto intervalo entre o diagnóstico e a primeira cirurgia (< 10 anos) é também considerado preditivo de maior probabilidade de recorrência<sup>106,107</sup>. Outros factores como a idade na altura do diagnóstico, a história familiar, a localização no cólon, a extensão da doença, o tipo de anastomose cirúrgica, a presença de complicações peri- e pós-operatórias, não são unanimemente considerados como factores associados a maior risco de recorrência.

**Recomendação E3**

Doentes com muito baixo risco de recorrência pós-cirurgia podem não justificar terapêutica profiláctica com imunossuppressores e/ou biológicos até à ocorrência de recidiva endoscópica [NE 5, GR D].

Consideram-se como tendo baixo risco de recorrência pós cirurgia, doentes não fumadores, com fenótipo não penetrante, com cirurgia efectuada à mais de 10 anos após

o diagnóstico da doença e com estenose curta do intestino delgado (< 10 cm)<sup>109,112,114-117</sup>. Embora a messalazina seja mais eficaz que o placebo na prevenção da recidiva clínica e da recorrência endoscópica grave, a avaliação dos resultados globalmente publicados torna improvável que a messalazina tenha um papel relevante na prevenção da recorrência pós-operatória. Uma meta-análise publicada em 2009<sup>118</sup> demonstrou que a messalazina diminui a probabilidade de recidiva clínica mas não de recorrência endoscópica e é inferior à azatioprina para todos os *outcomes*. Uma revisão sistemática recente da Cochrane<sup>119</sup> demonstrou que é necessário tratar com messalazina 12 doentes para prevenir uma recidiva clínica e 8 doentes para prevenir uma recorrência endoscópica grave. Um ensaio multicêntrico<sup>120</sup>, controlado, aleatorizado, duplamente cego, sobre a eficácia e segurança da azatioprina vs messalazina na prevenção da recidiva clínica em doentes com DC e recorrência endoscópica pós-operatória moderada a grave, demonstrou não existirem diferenças nos *outcomes* clínicos e endoscópicos após um ano.

A terapêutica a instituir posteriormente deverá ser reequacionada de acordo com o score endoscópico de Rutgeerts. Com score de i0 ou i1, ou seja recorrência endoscópica ligeira, propõe-se manter a estratégia inicial. Score de i2, ou seja recorrência endoscópica moderada na ileocolonoscopia, teria indicação para início de terapêutica imunossupressora com azatioprina ou 6-mercaptopurina<sup>109,114,117</sup>. Recorrência endoscópica grave (score i3-i4) tem indicação para início de terapêutica com anticorpos anti-TNF, concretamente o infliximab<sup>106,109,114,117</sup>.

**Recomendação E4**

Doentes com baixo/ intermédio risco de recorrência pós-cirurgia deverão efectuar terapêutica profiláctica com imunossuppressores. [NE 2c, GR B]

Consideram-se como de risco intermédio doentes com menos de 10 anos de diagnóstico de DC, estenoses longas (> 10 cm) do intestino delgado ou fenótipo inflamatório<sup>109,112,114-117</sup>. O metronidazole (20 mg/kg/d) administrado durante 3 meses após a cirurgia reduziu significativamente a incidência de recorrência endoscópica grave ao ano de *follow-up* mas o efeito não se verificou para além dos 12 meses. A recidiva clínica também foi significativamente menor após 1 ano mas não foi menor que no grupo placebo na avaliação aos 2 e 3 anos<sup>121</sup>. Uma revisão sistemática<sup>119,121</sup> demonstrou que a azatioprina foi mais eficaz que a messalazina ou placebo na prevenção da recorrência endoscópica, clínica e da recorrência endoscópica grave. Uma meta-análise<sup>85,109,121</sup> dos 4 ensaios controlados com azatioprina/6-mercaptopurina, com 433 doentes, demonstrou que a AZA/6-MP foi mais eficaz que os grupos de controlo na prevenção da recidiva clínica ao ano (NNT = 13) e aos 2 anos (NNT = 8). Ao ano a azatioprina foi mais eficaz que o controlo na prevenção da recorrência endoscópica grave (i2-i4) mas não na prevenção da recorrência endoscópica muito grave (i3, i4). Infelizmente a taxa de efeitos adversos foi significativamente mais elevada no grupo da azatioprina. Um ensaio multicêntrico, controlado, aleatorizado, duplamente cego, sobre a eficácia e a segurança da azatioprina (2-2,5 mg/kg/d) vs messalazina (4 gr/d) na prevenção da recidiva clínica em doentes com

DC e recorrência endoscópica pós-operatória moderada a grave, demonstrou não existirem diferenças quanto à taxa de falência terapêutica em ambos os grupos<sup>120</sup> mas a recidiva clínica e a proporção de doentes com diminuição igual ou superior a 1 ponto no *score* de Rutgeerts aos 12 meses foram significativamente inferiores no grupo da azatioprina. Num ensaio aleatorizado e controlado<sup>122</sup>, a terapêutica combinada com azatioprina durante 1 ano e metronidazole durante 3 meses foi significativamente superior ao metronidazole em monoterapia, na prevenção da recorrência endoscópica aos 12 meses (55% vs 78%,  $p = 0,035$ ).

#### Recomendação E5

Doentes com elevado risco de recorrência pós-cirurgia deverão efectuar terapêutica profiláctica com biológicos: infliximab [NE 2c, GR B], adalimumab [NE 4, GR C].

Consideram-se como de elevado risco, doentes fumadores, com fenótipo de doença penetrante, com história de duas ou mais ressecções cirúrgicas, com necessidade de cirurgia menos de 10 anos após o diagnóstico, com estenoses longas do intestino delgado (superiores a 10 cm), com ocorrência de complicações pós-operatórias ou que tiveram necessidade de cirurgia apesar de estarem sob medicação imunossupressora<sup>109,112,114-117</sup>. Doentes fumadores devem ser aconselhados e orientados no sentido da cessação tabágica definitiva e permanente uma vez que este é o único factor de risco susceptível de modificação<sup>109,112,114-117,121</sup>. Na apreciação global dos vários ensaios clínicos, as taxas de recorrência clínica variaram entre 34-50% para a AZA/6-MP e 0% para o IFX e a recorrência endoscópica variou entre 42-44% para a AZA/6-MP e 9% para o IFX<sup>109</sup>. A evidência de cicatrização completa da mucosa com azatioprina foi apenas de 13% comparativamente a 38% dos doentes tratados com IFX e 0% dos doentes tratados com messalazina<sup>116</sup>.

#### Recomendação E6

Doentes submetidos a terapêutica profiláctica com AZA/6-MP com evidência de recorrência endoscópica pós-cirurgia (*score* de Rutgeerts  $\geq$  i2) devem ser submetidos a terapêutica com infliximab [NE 4, GR C].

#### Recomendação E7

Em doentes com ressecção ileal isolada com muito baixo risco de recidiva, ou com contra-indicação para os imunossuppressores e/ou biológicos, a messalazina em dose elevada poderá ser usada [NE 1b, GR B].

Num ensaio aleatorizado e controlado<sup>106</sup> a terapêutica biológica com IFX, iniciada cerca de 4 semanas após a cirurgia, demonstrou-se significativamente superior ao placebo na prevenção da recorrência endoscópica e histológica, mesmo quando foi autorizada a medicação concomitante com imunossuppressores e/ou messalazina em doses estáveis em ambos os braços do estudo: recorrência

endoscópica aos 12 meses 9,1% vs 84,6%. A elevada eficácia do IFX foi obtida apesar de no seu braço terapêutico se ter verificado uma percentagem significativamente superior de doentes fumadores e uma tendência para um menor número dos doentes medicados com imunossuppressores. Não se verificou um número significativamente superior de reacções adversas face ao placebo. Nos 12 doentes com *follow-up* superior a 1 ano, aqueles que foram medicados com IFX em resposta a recorrência não obtiveram o mesmo benefício que os que receberam terapêutica profiláctica<sup>117</sup>. No entanto, no estudo de Yamamoto et al<sup>116</sup> apesar de se ter iniciado a medicação biológica apenas aos 6 meses após cirurgia, e quando documentada recorrência endoscópica i3-i4, obtiveram-se os mesmos resultados referenciados no ensaio aleatorizado e controlado conduzido por Regueiro et al<sup>106</sup>, sugerindo que uma estratégia alternativa adequada poderia ser a de iniciar tratamento biológico apenas após documentação de recorrência endoscópica aos 6 meses pós cirurgia. Em relação a quanto tempo manter biológico nestes casos, Sorrentino et al<sup>123</sup> documentaram recidiva endoscópica (*score* de Rutgeerts i2 ou i3) 4 meses após paragem do IFX em 10 de 12 doentes inicialmente tratados e em remissão clínica e endoscópica com IFX 5 mg/kg. Estes doentes foram medicados novamente com IFX 3 mg/kg 8-8 semanas com nova remissão.

No mesmo contexto clínico, a utilização do adalimumab é referida apenas num estudo prospetivo<sup>124</sup> não controlado de coorte envolvendo 20 doentes (12 fumadores, 7 com cirurgia prévia, 13 com fenótipo penetrante/fistulizante). Ao ano, não se observou recorrência clínica em nenhum dos doentes; em 2 doentes (10%) observou-se recorrência endoscópica. Como não existem estudos que abordem especificamente a questão da terapêutica a usar em doentes com evidência de recidiva endoscópica sob azatioprina, parece ser consensual entre especialistas adoptar as mesmas estratégias de escalada terapêutica para biológicos utilizada em doentes sob terapêutica imunossupressora com AZA/6-MP sem cicatrização da mucosa. Num ensaio prospetivo não aleatorizado e não controlado incluindo 26 doentes, Yamamoto et al<sup>125</sup> comparou o impacto da utilização de infliximab vs azatioprina vs messalazina em doentes com recidiva endoscópica pós-operatória  $\geq$  i2 avaliada aos 6 meses (sem recidiva clínica) e medicados com messalazina. Zero por cento, 38% e 70% dos doentes nos grupos infliximab, azatioprina e messalazina respectivamente, desenvolveram recidiva clínica aos 6 meses ( $p = 0,01$ ); aos 6 meses a atividade endoscópica melhorou em 75%, 38% e 0% dos grupos infliximab, azatioprina e messalazina respectivamente ( $p = 0,006$ ). Embora este estudo não incida especificamente sobre doentes com progressão de lesões endoscópicas sob azatioprina, reflecte a eficácia superior do IFX na recidiva endoscópica já estabelecida. De igual modo, em doentes com evidência de recidiva endoscópica sob terapêutica com IFX, impõe-se discutir estratégias de ajuste terapêutico ou de recurso à cirurgia, cuja possibilidade deve ser sempre encarada.

Os únicos ensaios clínicos que abordam a perda de eficácia da terapêutica biológica apenas incluem como população doentes com DC, os doentes com doença clinicamente activa, sem recurso a cirurgia. Parece ser consensual entre especialistas adoptar as mesmas estratégias de optimização de terapêutica anti-TNF face a uma resposta diminuída ou sub-óptima no grupo específico da recorrência pós-operatória. O aumento da

dose de IFX para 10 mg/kg [NE 1b, GR A] ou diminuição do intervalo de administração [NE 2b, GR B] recuperam resposta em mais de 80% destes casos<sup>54,89</sup>, desconhecendo-se a sua eficácia em situações de recidiva pós-cirurgia [NE 5, GR D].

## Conclusão

Foi possível efectuar conclusões alicerçadas na evidência para as questões colocadas, recomendando-se: 1) são factores preditivos de mau prognóstico o aparecimento da doença de Crohn antes dos 40 anos, doença estenosante e doença anal; 2) poder-se-á ponderar suspender os biológicos em doentes com remissão endoscópica e com biomarcadores normais; 3) os doentes com marcadores bioquímicos de atividade (nomeadamente a PCR e a calprotectina) têm maior probabilidade de recidiva; 4) perante uma falência aos biológicos é essencial assegurar que o tratamento com o primeiro fármaco foi optimizado. No caso do infliximab, está demonstrado que quer a redução do intervalo das administrações ou o aumento da dose permitem recuperar a resposta na larga maioria dos doentes. Em relação ao adalimumab, os doentes deverão passar de terapêutica quinzenal para semanal 5) em situação de doença de Crohn com cirurgia intestinal, o recurso a terapêutica de redução da recorrência pós-cirurgia, particularmente imunossuppressores e biológicos está indicado.

Para o futuro, os autores comprometem-se a manter-se atentos aos temas abordados tanto nas 5 questões em análise como nas 15 questões consideradas como desafios clínicos da actualidade que não foram abordadas. Caso se justifique, estes temas serão revistos.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a todas as pessoas da MSD que estiveram envolvidas neste projecto, pela iniciativa, organização e suporte bibliográfico.

## Conflito de interesses

Fernando Magro efectuou palestras para a Abbott, MSD, Falk, Ferring e Laboratórios Vitória.

Francisco Portela participou em *advisory boards* da MSD e recebeu apoios para participação em reuniões científicas da MSD.

Isadora Rosa participou como consultora científica neste projecto e noutro projecto científico patrocinado pela Abbott e recebeu apoios para participação em reuniões científicas da MSD, da Abbott, Falk, Ferring e dos Laboratórios Vitória.

Os restantes autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns and Colitis*. 2010; 4:7-27.
2. Manual Merck. Biblioteca Médica online [Internet]. copyright© 2009 [Mai 2011; consultado Jun 2011]. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/?id=134&cn=1120&ss=>.
3. Azevedo LF, Magro F, Portela F, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a fármaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19:499-510.
4. Rebelo A, Rosa B, Moreira MJ, et al. Da classificação de viena para a nova classificação de montreal: caracterização fenotípica e evolução clínica da doença de crohn. *Jornal Português de Gastrenterologia*. 2011;18:15-21.
5. Tavares A. Métodos e técnicas de planeamento em saúde. 2ª ed. Lisboa: Ministério da Saúde, Departamento de Recursos Humanos da Saúde, Centro de Formação e Aperfeiçoamento Profissional; 1992.
6. Centre for Evidence-based Medicine, University of Oxford. Levels of evidence [Internet]. 1998 [atualizado 2009; consultado Jun 2011]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
7. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650-6.
8. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behaviour of crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:244-50.
9. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. The natural history of adult crohn's disease in populations-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:289-97.
10. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of structuring or penetrating pattern in crohn disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003;52:552-7.
11. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behaviour change in patients with crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3504-10.
12. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of crohn disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139:1147-55.
13. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical course in crohn's disease: results of a norwegian population based ten year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1430-8.
14. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CMA, et al. Perianal disease predicts change in crohn's disease phenotype – results of a population based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3082-93.
15. Mahid SS, Minor KS, Patrick L, et al. The role of smoking in crohn as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2897-903.
16. Romberg-Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM, et al. Influence of phenotype at diagnosis and other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:371-83.
17. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, et al. Effects of light smoking on the clinical course of crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:734-41.
18. Loly C, Belaiche J, Louis E, et al. Predictors of severe crohn disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:948-54.
19. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease: results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008;57:1518-23.
20. Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active Crohn disease exhibiting extensive and

- deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:947-53.
21. Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, et al. Marker antibody expression stratifies crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut.* 2000;47:487-96.
  22. Rieder F, Schleder S, Wolf A, et al. Serum anti-glycan antibodies predict complicated crohn's disease behavior: a cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1367-75.
  23. Rieder F, Schleder S, Wolf A, et al. Association of the novel serologic anti-glycan antibodies anti-laminarin and anti-chitin with complicated crohn's disease behavior. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:263-74.
  24. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut.* 2007;56:1394-403.
  25. Papp M, Altorjay I, Dotan N, et al. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a hungarian cohort. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:665-81.
  26. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126:414-24.
  27. Targan SR, Landers CJ, Yang H, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128:2020-8.
  28. Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D, et al. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:360-7.
  29. Desir B, Amre DK, Lu SE, et al. Utility of serum antibodies in determining clinical course in pediatric crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:139-46.
  30. Amre DK, Lu SE, Costea F, et al. Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:645-52.
  31. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al. Increased immune response reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1105-11.
  32. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Genetic analysis to predict prognosis at the onset of crohn's disease: not yet ready for prime time? *Gut.* 2009;58:323-4.
  33. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, et al. Genetic risk profiling and prediction of disease course in crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:972-80.
  34. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2609-15.
  35. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;123:679-88.
  36. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, et al. Differential effects of NOD2 variants on crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2393-404.
  37. Weersma RK, Stokkers PC, Van Bodegraven AA, et al. Dutch initiative on crohn and colitis (icc): molecular prediction of disease risk and severity in a large dutch crohn's disease cohort. *Gut.* 2009;58:388-95.
  38. Annese V, Lombardi G, Perri F, et al. Variants of CARD15 are associated with an aggressive clinical course of crohn's disease: an ig-ibd study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:84-92.
  39. Seiderer J, Brand S, Herrmann KA, et al. Predictive value of the CARD15 variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:1114-21.
  40. Vermeire S, Wild G, Kocher K, et al. CARD15 genetic variation in a quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. *Am J Hum Genet.* 2002; 71:74-83.
  41. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122:854-66.
  42. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg.* 2005;242:693-700.
  43. Lacher M, Helmbrecht J, Schroeppf S, et al. NOD2 mutations predict the risk for surgery in pediatric-onset crohn's disease. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1591-7.
  44. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, et al; EPWG-IBD Group; EPIMAD Group; GETAID Group. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet.* 2002;70:845-57.
  45. Armuzzi A, Ahmad T, Ling KL, et al. Genotype-phenotype analysis of the crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut.* 2003;52:1133-9.
  46. Vermeire S, Pierik M, Hlavaty T, et al. Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating crohn's disease but not with susceptibility to IBD. *Gastroenterology.* 2005;129:1845-53.
  47. Lakatos PL, Fischer S, Claes K, et al; Hungarian IBD Study Group. DLG5 R30Q is not associated with ibd in hungarian ibd patients but predicts clinical response to steroids in crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:362-368.
  48. Papp M, Altorjay I, Dotan N, et al; Hungarian IBD Study Group. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a hungarian ibd cohort. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:665-81.
  49. Henckaerts L, Pierik M, Joossens M, et al. Mutations in pattern recognition receptor genes modulate seroreactivity to microbial antigens in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2007;56:1536-42.
  50. Schreiber S, Hanauer S, Lichtenstein G, et al. Superior efficacy of certolizumab pegol in early crohn's disease is independent of crp status. *Gastroenterology.* 2007;132:A510.
  51. Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, et al. Long-term follow-up of patients with crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet.* 1996;347:215-9.
  52. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, et al. Azathioprine withdrawal in patients with crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:80-5.
  53. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009;3:47-91.
  54. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126:402-13.
  55. Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with crohn's disease: patient-reported outcomes of the charm trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103: 3132-41.
  56. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for crohn's disease: markov cohort analyses incorporating united kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:265-74.



57. Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of tnf antagonists beyond 1 year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic-review. *Curr Drug Targets*. 2010; 11:156-75.
58. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins P, et al. The London position statement of the world congress of gastroenterology on biological therapy for ibd with the european crohn's and colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011;106:199-212.
59. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661-5.
60. Feagan BG, Vreelad MG, Larson LR, et al. Annual cost of care for crohn's disease: a payer perspective. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1955-60.
61. Schnitzler F, Fiddler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with crohn's disease: results from a single-center cohort. *Gut*. 2009;58:492-500.
62. Armuzzi A, Rizzi M, Monterubbianesi R, et al. The course of infliximab discontinuation after long-term maintenance treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138:W1268(S-687).
63. Waugh AW, Garg S, Matic K, et al. Maintenance of clinical benefit in crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1129-34.
64. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, et al. Infliximab discontinuation in crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: a prospective ongoing cohort study. *Gastroenterology*. 2009;136:A146.
65. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in ibd: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426-31.
66. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, et al. A positive response to infliximab in crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 tnf gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:818-24.
67. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of c-reactive protein in crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*. 1982;12:351-9.
68. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of c-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:707-12.
69. Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, et al. The clinical significance of serum c reactive protein levels in crohn's disease: results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol*. 1988;10:401-5.
70. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, et al; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:551-7.
71. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, et al. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with crohn's disease. *Gastroenterology*. 1986;91:1490-4.
72. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119:15-22.
73. Fagerberg UL, Lööf L, Lindholm J, et al. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:414-20.
74. Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:1017-20.
75. Gerasimidis K, Nikolaou CK, Edwards CA, et al. Serial fecal calprotectin changes in children with crohn's disease on treatment with exclusive enteral nutrition: associations with disease activity, treatment response, and prediction of a clinical relapse. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:234-9.
76. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in crohn's disease. *Gut*. 2005;54:364-8.
77. Allez M, Lemann M, Bonnet J, et al. Long term outcome of patients with active crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:947-53.
78. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:433-42.
79. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007; 133:412-22.
80. Schnitzler F, Fiddler H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15: 1295-301.
81. Rutgeerts P, Geboes K, Camez A, et al. Quality of life improvements in adalimumab-treated patients with mucosal healing: results from the extend trial. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(Supp3S):S461.
82. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010;138: 463-8.
83. Lennard-Jones JE. Sulphasalazine in asymptomatic crohn's disease: a multicentre trial. *Gut*. 1977;18:69-72.
84. Landi B, Anh TN, Cortot A, et al. Endoscopic monitoring of crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 1992;102:1647-53.
85. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2089-96.
86. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, et al; International AZT-2 Study Group. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut*. 2010;59:752-9.
87. Louis E, Vermir-Massouille C, Grimaud JC, et al. Infliximab discontinuation in crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: a interim report of a prospective cohort study. *Gut*. 2008;57 (Supp2):A66.
88. Panaccione R, Ghosh S. Optimal use of biologics in the management of crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010;3:179-89.
89. Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, et al. Infliximab dose intensification in crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:1093-9.
90. Sandborn WJ, Colombel J, Rutgeerts P, et al. Benefits of dosage adjustment with adalimumab in crohn's disease: an analysis of the charm trial. *Gastroenterology*. 2008;134 (Supp2):A347.
91. Shao LM, Chen MY, Cai JT. Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:605-14.
92. Assasi N, Blackhouse G, Xie F, et al. Patient outcomes after anti-tnf- $\alpha$  drugs for crohn's disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10:163-75.

93. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, et al. The efficacy and safety of a third anti-tnf monoclonal antibody in crohn's disease after failure of two other anti-tnf antibodies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:92-101.
94. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1133-9.
95. Ferrante M, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Optimizing biologic therapies for inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and crohn's disease). *Current Gastroenterology Reports.* 2009;11:504-8.
96. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2009;137:1628-40.
97. Yoursry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006;354:924-34.
98. Bai A, Peng Z. Biological therapies of inflammatory bowel disease. *Immunotherapy.* 2010;2:727-42.
99. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:630-42.
100. Ng SC, Chan FKL, Sung JY. Review article: the role of non-biological drugs in refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:417-27.
101. Michetti P, Stelle M, Juillerat P, et al. Appropriateness of therapy for active crohn's disease: results of a multidisciplinary international expert panel – epact II. *J Crohns Colitis.* 2009;3:232-40.
102. Ljung T, Thomsen O, Vatn M, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:221-7.
103. Lindberg A, Eberhadson M, Karlsson M, et al. Long term follow-up with granulocyte and monocyte apheresis re-treatment in patients with chronically active inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:73.
104. Burt R, Traynor A, Oyama Y, et al. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory crohn disease. *Blood.* 2003;101:2064-6.
105. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956-63.
106. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 2009;136:441-50.
107. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, et al. The effect of smoking after surgery for crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:1213-21.
108. Unkart JT, Anderson L, Li E, et al. Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection for crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1211-6.
109. Swoger JM, Regueiro M. Preventive therapy in postoperative Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:337-43.
110. Sutherland LR, Rancharan S, Bryant H, et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of crohn's disease. *Gastroenterology.* 1996;110:424-31.
111. Velayos FS, Sandborn WJ. Use of azathioprine and 6mp in postoperative crohn's: changing natural history or just along for the ride? *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2097-9.
112. Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, et al. Recurrence patterns after first resection for structuring or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1071-5.
113. Mcleod RS, Wolf BG, Ross S, et al. Recurrence of crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:919-27.
114. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:3971-9.
115. Nos P, Doménech E. Postoperative crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5540-8.
116. Yamamoto T. Prevention of recurrence after surgery for crohn's disease: efficacy of infliximab. *World J Gastroenterol.* 2010;16:5405-10.
117. Regueiro M. Management and prevention of postoperative crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1583-90.
118. Doherty GA, Bennett G, Patil S, et al. Meta-analysis of mesalazine in the prevention of postoperative recurrence in crohn's disease [resumo]. *Gastroenterology.* 2009;136:(Supp1):A522.
119. Doherty GA, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Issue 4. Art. No.: CD006873. doi:10.1002/14651858.CD006873.pub2.
120. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, et al. A double-blind, double-dummy, randomized, controlled, multicenter trial on the efficacy and safety of azathioprine vs. mesalazine for the prevention of clinical relapses in crohn's disease patients with postoperative moderate or severe endoscopic recurrence [resumo]. *Gastroenterology.* 2008;134:(Supp1):A70.
121. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al; ECCO. The second evidence-based consensus on the diagnosis and management of crohn's disease: special situations. *J Crohns and Colitis.* 2010;4:63-101.
122. D'Haens GR, Vermeire S, Van Assche G, et al. Therapy of metronidazole with azathioprine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: a controlled randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;135:1123-9.
123. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, et al. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:591-9.
124. Fernandez-Blanco I, Monturiol J, Martinez B, et al. Adalimumab in the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138(Supp1):S692.
125. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1460-6.