



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E

HEPATOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Carla Bortolin Fonseca

**A RESPOSTA TERAPÊUTICA AOS ANTI-TNFs NOS PACIENTES COM
DOENÇA DE CROHN É AFETADA PELO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL?**

PORTO ALEGRE

2018

Carla Bortolin Fonseca

**A RESPOSTA TERAPÊUTICA AOS ANTI-TNFs NOS PACIENTES COM
DOENÇA DE CROHN É AFETADA PELO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL?**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção de título de mestre, pelo
Programa de Pós-Graduação: Ciências em
Gastroenterologia e Hepatologia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Dra Cristina Flores

PORTO ALEGRE

2018

CIP - Catalogação na Publicação

FONSECA, CARLA BORTOLIN
A RESPOSTA TERAPÊUTICA AOS ANTI-TNF α NOS PACIENTES
COM DOENÇA DE CROHN É AFETADA PELO ÍNDICE DE MASSA
CORPORAL? / CARLA BORTOLIN FONSECA. -- 2018.
72 f.
Orientador: CRISTINA FLORES.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. DOENÇA DE CROHN. 2. ANTI-TNF. 3. OBESIDADE. 4.
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL. 5. PERDA DE RESPOSTA. I.
FLORES, CRISTINA, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedico esta dissertação aos meus irmãos, Camila e Álvaro.

Que vocês sejam médicos cuidadosos e
que tenham a mesma curiosidade que eu tenho
a cada nova leitura e a cada novo paciente.

AGRADECIMENTOS

À Dr^a Cristina Flores, orientadora desta dissertação, por quem tenho profundo carinho, admiração e amizade. Obrigada pelos ensinamentos, não só na vida profissional, mas também pessoal, pelos conselhos e apoio em todos os momentos desta empreitada. Agradeço pela confiança em mim depositada e por me incentivar a ser uma pesquisadora e uma médica diferenciada. Dona de uma inteligência enorme e de um coração gigante, mais do que orientadora, tornou-se uma amiga especial, por quem tenho grande carinho. Obrigada por acreditar em mim e pelos *‘puxões de orelha e levantadas de sobrancelha’*.

Ao Prof. Dr. Carlos Fernando Francesconi, que contribuiu imensamente no início desta jornada. Obrigada pelos valiosos conselhos acerca do meu projeto de pesquisa e pelos ensinamentos sobre pesquisa clínica.

Aos meus pais e irmãos, agradeço pelo amor e carinho dedicados. Sempre me apoiaram e incentivaram, sendo os responsáveis por eu ter chegado até aqui.

Ao Cesar, pela pessoa maravilhosa que ele é. Obrigada pelo apoio, compreensão e amor, e por estar sempre ao meu lado. E, principalmente, por ouvir meus discursos sobre doença inflamatória intestinal, mesmo sem entender sobre o assunto.

Aos meus colegas de ambulatório, que se tornaram amigos nesta jornada, Roberta Petry, Luciana Harlacher, Richard de Borba Magalhães e Cesar Al Alam Elias. Obrigada pelo apoio e ajuda ao longo do meu mestrado. Em especial, à Roberta pela dedicação e companheirismo ao longo deste período.

Ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e seu corpo docente, agradeço pela oportunidade de desenvolvimento desta dissertação.

A todos os pacientes que participaram do estudo.

A todos os demais que indiretamente contribuíram para a elaboração deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	11
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	13
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	14
1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
1.1 DEFINIÇÃO DA DOENÇA DE CROHN	15
1.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CROHN	16
1.2.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	17
1.2.2 AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA	20
1.2.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	22
1.2.3 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA	24
1.3 TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN	26
1.4 FARMACOCINÉTICA E FARMACONDINÂMICA DO IFX E DO ADA.....	28
1.5 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO COM ANTI-TNF	31
1.6 OBESIDADE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	34
1.7 OBESIDADE E PERDA DE RESPOSTA À MEDICAÇÃO	37
2 JUSTIFICATIVA.....	39
3 HIPÓTESE	39
4 OBJETIVOS	39
4.1 OBJETIVO GERAL	40
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
5 ARTIGO ORIGINAL	41

6	CONCLUSÕES.....	62
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
9	ANEXOS: DOCUMENTO DE COLETA DE DADOS	72
10	ANEXOS: TERMO DE COMPROMISSO.....	74

RESUMO

Introdução: Estudos populacionais têm evidenciado uma porcentagem significativa de pacientes com sobrepeso e obesidade entre os pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). A presença de maior quantidade de tecido adiposo pode influenciar na resposta ao tratamento com medicações anti-TNF. Dispõe-se de duas medicações mais comumente utilizadas que bloqueiam a mesma citocina (TNF alfa), infliximabe (IFX) e adalimumabe (ADA), porém com perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos diferentes.

Objetivos: Avaliar a eficácia do ADA entre os pacientes com diferentes índices de massa corporal (IMC) e comparar a resposta terapêutica entre o IFX e o ADA.

Método: Uma coorte histórica e contemporânea foi conduzida, incluindo pacientes seguidos no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Dados demográficos e relacionados a indicação do anti-TNF foram coletados. Variáveis clínicas, laboratoriais, endoscópicas, radiológicas, peso e altura foram coletadas antes do paciente iniciar o biológico, após 12 meses do início do anti-TNF e/ou no momento da perda de resposta (PR). O desfecho primário foi a avaliação da PR após uma média de 48 semanas de uso de IFX e de ADA, em pacientes com $IMC < 25$ e ≥ 25 . Os desfechos secundários foram remissão clínica livre de corticoide na semana 12 e semana 48, resposta e remissão endoscópica no exame realizado no período mais próximo da semana 48.

Resultados: A população em estudo totalizou 191 pacientes. Doze pacientes foram excluídos devido à perda de seguimento e dados faltantes. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de PR após 48 semanas de tratamento entre pacientes com $IMC < 25$ (66%) e $IMC \geq 25$ (52,9%) que estavam em uso de IFX ($p=0,246$). No grupo que estava em uso de ADA, 29,6% dos pacientes com $IMC < 25$ apresentaram PR após 48 semanas e 42,6% daqueles com $IMC \geq 25$ ($p=0,460$). Sobrepeso e obesidade ($IMC \geq 25$) acarretaram um risco relativo (RR) de 1,02 (IC 0,67-1,54) para PR em 48 semanas para os usuários de IFX. Para os usuários de ADA, $IMC \geq 25$ acarretou um RR de 1,78 (IC 0,74 – 4,29) para PR no mesmo período. De 159 pacientes avaliados com IMC, 80 pacientes estavam no grupo $IMC < 25$. Entre esses pacientes sem excesso de peso, 35 (66%) dos que estavam em uso de IFX apresentaram PR após 48 semanas versus 29,6% no grupo do ADA

($p=0,004$). Ajustadas as variáveis confundidoras para o IMC, não foram observadas diferenças no resultado terapêutico entre o ADA e o IFX relacionadas ao IMC dos pacientes. Sobrepeso e obesidade ($IMC \geq 25$) foram encontrados em 79 pacientes. Neste grupo, 52,9% pacientes com IFX perderam resposta versus 42,9% com ADA ($p=0,534$).

Conclusão: O sobrepeso e a obesidade não influenciaram na PR ao tratamento, comparando IFX e ADA, bem como não influenciaram na remissão clínica e na remissão endoscópica após 48 semanas de tratamento. Um estudo prospectivo multicêntrico deve ser o próximo passo e poderá trazer dados mais robustos, que irão corroborar estes resultados.

ABSTRACT

Introduction: Populational studies have shown a significant rate of overweight and obesity in inflammatory bowel diseases (IBD). The presence of increased amount of adipose tissue may influence the response to treatment with anti-TNF medications. Infliximab and adalimumab block the TNF cytokine, but have different pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles.

Aims: To evaluate the comparison between body mass index (BMI) and to compare the response between IFX and ADA.

Methods: A historical and contemporaneous cohort study was conducted including patients with CD, who attended the outpatient service for IBD at the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. Demographic and anti-TNF indication data were collected. Weight, height and clinical, laboratory, endoscopic and radiological variables were collected before the patient started the biologic, after 12 months of anti-TNF onset and/or at the moment of loss of response. The primary endpoint was the assessment of loss of response after an average of 48 weeks of IFX or ADA use in patients with BMI <25 and ≥ 25 . Secondary outcomes were corticoid-free clinical remission at week 12 and week 48, response and endoscopic remission at week 48.

Results: We included 191 patients in this study. Twelve patients were excluded due to loss of follow-up and missing data. There was no statistically significant difference in the rate of loss of response after 48 weeks of treatment between patients with BMI <25 (66%) and BMI ≥ 25 (52.9%) who were using IFX ($p = 0.246$). In the ADA group, 29.6% of the patients with

BMI <25 had a loss of response after 48 weeks and 42.6% of those with a BMI \geq 25 ($p = 0.460$). Overweight and obesity (BMI \geq 25) had a relative risk (RR) of 1.02 (0.67-1.54) for loss of response at 48 weeks for IFX users. For ADA users, BMI \geq 25 had an RR of 1.78 (0.74 - 4.29) for loss of response over the same period. Of the 159 patients with BMI, 80 patients were in the BMI <25 group. Among those normal or underweight patients, 35 (66%) of IFX users had a loss of response after 48 weeks versus 29.6% of ADA ($p = 0.004$). Adjusted confounding variables for BMI, no differences were observed in the effect of medications on patient weight. Overweight and obesity (BMI \geq 25) were found in 79 patients. In this group, 52.9% of patients with IFX lost response versus 42.9% with ADA ($p = 0.534$).

Conclusion: Overweight and obesity did not influence the loss of response to treatment, comparing IFX and ADA, nor did they influence clinical remission and endoscopic remission after 48 weeks of treatment. A prospective multicenter study may provide more robust data, which will corroborate these results.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Classificação de Montreal.	15
Tabela 2: Harvey-Bradshaw Index (HBI)	17
Tabela 3: Escore SES-CD	17
Tabela 4: Escore de Rutgeerts.	17
Tabela 5: Valores de referência laboratoriais	20
Figura 1: Conceitos de farmacodinâmica e farmacocinética.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA: Derivados 5-aminossalícilatos	IMC: Índice de massa corporal
6-MP: 6-mercaptopurina	IMS: Imunossupressor
ADA: Adalimumabe	IV: Intravenoso
Anti-TNF α : Anti-fator de necrose tumoral	MSZ: Mesalazina
α	MTX: Metotrexato
AZA: Azatioprina	OMS: Organização Mundial da Saúde
CDAI: Crohn's Disease Activity Index	PCR: Proteína C reativa
CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index Severity	PR: Perda de resposta
DC: Doença de Crohn	RCU: Retocolite Ulcerativa
DII: Doença inflamatória intestinal	RNM: Ressonância nuclear magnética
ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation	SC: Subcutâneo
EUA: Estados Unidos da América	SII: Síndrome do Intestino Irritável
HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre	SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
IADC: Índice de Atividade da Doença de Crohn	SSZ: Sulfassalazina
IFX: Infliximabe	TC: Tomografia computadorizada
IgG: Imunoglobulina G	TGI: trato gastrointestinal
IHB: Índice de Harvey-Bradshaw	TNF α : Fator de necrose tumoral
IL: Interleucina	VHS: Velocidade de hemossedimentação
	VPP: Valor preditivo positivo

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 DEFINIÇÃO DA DOENÇA DE CROHN

Doença inflamatória intestinal (DII) é um termo amplo, empregado para designar um conjunto de doenças intestinais inflamatórias crônicas imunomediadas, cujas principais representantes são a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU). Ambas são caracterizadas pela inflamação crônica do intestino e possuem uma evolução clínica com períodos de remissão e exacerbação clínica. ¹ A DC pode acometer qualquer porção do trato gastrointestinal e caracteriza-se por acometimento descontínuo e transmural. Pode ocorrer em todas as idades, porém tem predileção por manifestar-se em pacientes jovens, com pico de incidência entre 20 e 30 anos e com igual distribuição entre os sexos. Sua etiologia ainda não é completamente conhecida, mas acredita-se haver associação de fatores genéticos e ambientais. ²

A DII apresenta distribuição e incidência heterogênea, sendo encontrada mais comumente em áreas urbanas e industrializadas - especialmente Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos e Austrália. Nas últimas décadas, houve aumento considerável na incidência de DII nos países recentemente industrializados.³ Há um fenômeno epidemiológico denominado prevalência de compactação, que está ocorrendo na DC e na RCU, relacionado ao aumento de diagnósticos a cada ano – o número de pacientes com DII está crescendo exponencialmente. ⁴ Atualmente, a prevalência do DII no mundo ocidental é de até 0,5% da população em geral. Na Europa, as maiores incidências ocorrem nos países do norte, chegando a 11,5 a cada 100000 pessoas por ano. ^{5,6} A incidência de DII em uma coorte de base populacional de Minnesota, EUA, foi atualizada até 2011. A incidência de DC foi de 6,9 casos por 100.000 pessoas-ano em 1970 a 1979 e 6,5 por 100000 pessoas-ano em 1980 a

1990, aumentando para 9,0 por 100000 pessoas-ano em 1990 a 1999, e 10,7 por 100000 pessoas-ano em 2000 a 2010.⁷ Revisão sistemática publicada em 2018 envolvendo 147 estudos em DC e RCU refere uma prevalência de 0,3% nos países ocidentais. Prevalência da DC em população germânica foi de 322 por 100000 habitantes e em população canadense foi de 319 por 100000 habitantes. A taxa de incidência da DC nos estudos com populações americanas variou de 6,3 a 23,8 por 100000 pessoas-ano.⁸ Segundo os autores, a incidência da DII estabilizou-se nos países ocidentais ricos, embora a prevalência siga elevada. Por outro lado, os países em desenvolvimento apresentam incidência crescente, semelhante a taxa observada nos países desenvolvidos, na segunda metade do século XX. Acredita-se que o pico de incidência da DC e da RCU ainda não aconteceu naqueles países em desenvolvimento.⁸

Há poucos dados nacionais disponíveis. Estudo realizado em 2009 no interior do estado de São Paulo mostrou taxa de incidência de 4,48 casos por 100.000 habitantes.⁹ Outro estudo realizado no Piauí revelou aumento na ocorrência anual de 0,08 a 1,53 casos de DII para cada 100.000 habitantes nos últimos 20 anos.¹⁰

1.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CROHN

O diagnóstico da DC ocorre através da soma dos achados clínicos, exame físico, exames laboratoriais, imagens radiológicas, ileocolonosopia e histopatologia. Até o momento, não existe um único exame padrão-ouro pelo qual se possa diagnosticar a DII. A investigação inicial deve ser realizada, preferencialmente, antes do uso de medicamentos que possam obscurecer os parâmetros clínicos, laboratoriais e endoscópicos.¹¹

1.2.1 Avaliação clínica

Na maioria dos casos, os sintomas da DC são insidiosos e intermitentes, o que pode postergar o diagnóstico. As manifestações clínicas de âmbito localizado estão diretamente relacionadas à atividade inflamatória do paciente; ou seja, é importante saber se a doença está localizada no intestino delgado e/ou cólon, se predomina a forma inflamatória, estenosante ou fistulizante/penetrante.¹²

Tipicamente ocorre dor abdominal (70-85% dos pacientes), diarreia (70-75%) e emagrecimento. A região ileocolônica é a localização anatômica mais frequente. Costuma apresentar dor abdominal em quadrante inferior direito, diarreia sem sangue e perda de peso. Também pode haver evolução para estenose com quadros de suboclusão. Quando a DC assume um comportamento penetrante, podem ocorrer fístulas internas entre alças ou com outros órgãos (p.ex. enterovesical), ou fístulas externas enterocutâneas. Quadros agudos de dor abdominal, associados a sinais de peritonismo podem simular apendicite aguda no Crohn ileocecal.¹¹⁻¹³

O acometimento extenso do intestino delgado pode levar a quadros de diarreia, desnutrição, perda de peso, distúrbios hidroeletrólíticos e anemia associados à má absorção. Na DC com envolvimento colônico pode ocorrer diarreia mucossanguinolenta dificultando o diagnóstico diferencial com RCU. Os pacientes podem apresentar dor abdominal tipo cólica, antes das evacuações.^{12, 13}

O comprometimento perianal apresenta-se como fístulas, abscessos, fissuras, úlceras, plicomas gigantes inflamatórios e estenoses, manifestando dor anorretal e presença de secreção purulenta na região. DC perianal é considerada fator de gravidade e de mau prognóstico.^{11, 13} Envolvimento do trato digestivo superior (esôfago, estômago, duodeno,

jejuno proximal) é raro, ocorrendo em cerca de 2-4% dos pacientes. Dor epigástrica, dispepsia, disfagia, náuseas e vômitos são sintomas comuns. Fístulas de origem esofágicas ou duodenocólicas podem surgir nos casos mais graves.¹²

Achados sistêmicos como mal estar, anorexia, febre e anemia também são comuns.¹¹ A deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia na DII, comumente subdiagnosticada. Ocorre por perda gastrointestinal crônica, ingestão diminuída e má-absorção. Anemia por doença crônica ocorre devido à ação de citocinas inflamatórias e é a segunda causa mais comum. A deficiência de vitamina B12 e consequente anemia ocorre em pacientes com extenso comprometimento ou ressecção cirúrgica do íleo distal.¹⁴

Estudos populacionais de DII estimam a prevalência de complicações extra-intestinais entre 21 e 36%.¹⁵ Até 50% dos pacientes com DII poderão apresentar alguma manifestação extra-intestinal, que pode inclusive preceder o diagnóstico da DC ou da RCU.¹⁶ Manifestações musculoesqueléticas, oculares e mucocutâneas são as mais comuns na DC. Em menor incidência, há também associação com doenças pulmonares, osteoporose, tromboembolismo e doenças psicossomáticas.^{15, 17}

A classificação de Montreal é a mais amplamente utilizada para avaliação de extensão e comportamento da doença¹⁸ (tabela 1). Proposta em 2005, consiste em uma revisão da classificação de Viena, mantendo os três parâmetros predominantes, comportamento, localização e idade no momento do diagnóstico. A classificação auxilia no aconselhamento ao paciente, na avaliação da progressão e, por consequência, na escolha da terapia mais adequada.¹⁹

Essa classificação divide a DC de acordo com três características fenotípicas principais: idade no momento do diagnóstico (A), localização topográfica (L) e comportamento clínico (B). Existem três subtipos para idade: < 16 anos (A1); entre 17 e 40

anos (A2); e > 40 anos (A3). Localização é definida como o ponto de máxima extensão anatômica da doença a qualquer momento. Existem quatro possibilidades: o íleo terminal (L1, doença limitada ao terço inferior do intestino delgado, com ou sem o envolvimento do ceco); cólon (L2, em qualquer lugar entre o ceco e o reto, sem envolvimento do trato digestivo superior); ileocólico (L3, doença terminal do íleo e em qualquer lugar entre o cólon ascendente e o reto); e o trato gastrointestinal superior (L4, qualquer local próximo ao íleo terminal, exceto a boca). Se houver envolvimento concomitante proximal (L4) e distal (L1 a L3), a categoria L4 deve ser adicionada como um modificador; se a condição distal não for encontrada, L4 permanece exclusivamente considerado. O comportamento clínico é classificado como inflamatório ou luminal (B1), estenosante (B2) e penetrante (B3). A doença não penetrante e não estenosante é definida como inflamatória. A doença estenótica é definida pela ocorrência de estreitamento luminal. A doença penetrante é definida pela ocorrência de fístulas abdominais ou massas inflamatórias e / ou abscesso em qualquer período da doença. Quando há doença perianal, esta deve ser indicada separadamente por um marcador (p), que deve ser adicionado às categorias B1, B2 e B3.^{20, 21}

Tabela 1: Classificação de Montreal

Idade no diagnóstico	Localização	Comportamento
A1 < 16 anos	L1 – íleal	B1 – não Estenosante e não penetrante
A2 entre 17 e 40 anos	L2 – colônica	B2 – Estenosante
A3 > 40 anos	L3 – ileocolônica	B3 – penetrante
	L4 – trato gastrointestinal superior isolada (modificador que pode ser adicionado a L1-L3)	p – doença perianal (é acrescentado a B1-B3 quando houver doença perianal concomitante)

Em 1980, foi desenvolvido o índice de Harvey-Bradshaw (HBI), uma derivação simplificada e validada do índice de atividade de doença de Crohn (IADC ou CDAI). Objetiva registrar a atividade da doença em determinado período. É um índice de fácil

aplicação na rotina assistencial. As variáveis utilizadas referem-se ao dia anterior à consulta e incluem sensação de bem estar, dor abdominal, número de evacuações líquidas diárias, presença de massa abdominal e complicações da DC. Embora tenha seu uso já consagrado, também apresenta limitações quanto à subjetividade com relação à dor e à sensação de bem-estar.²²

Tabela 2: Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)

Variável	Subtotal
Sensação de bem-estar geral (dia anterior): 0- bom, 1- um pouco abaixo da média, 3- ruim, 4- muito ruim, 5- terrível	
Dor abdominal (dia anterior): 0-sem dor, 1- dor leve, 2- dor moderada, 3- dor acentuada	
Número de evacuações líquidas ou pastosas (dia anterior)	
Massa abdominal: 0- não, 2- questionável, 3- definida, 4- definida e tenra	
Complicações: Artralgia, uveíte, eritema nodoso, úlceras aftosas, pioderma gangrenoso, fissura anal, fistula novo, abscesso (pontuação de 1 por item).	
	Total
<8 inativa/leve; 8-10 leve/moderada; >10 moderada/grave	

1.2.2 Avaliação endoscópica

A ileocolonosopia é a principal ferramenta diagnóstica na investigação da DC.^{11, 23,}
²⁴ Deve ser solicitada na suspeita de DII e, preferencialmente, antes da introdução de medicações.¹¹ A marca endoscópica da doença é o acometimento irregular e saltado da mucosa intestinal, poupando áreas adjacentes às áreas acometidas. Úlceras longitudinais são frequentes e levam à aparência de paralelepípedos no íleo e cólon, característica do Crohn. Úlceras lineares ou serpinginosas, de aspecto estrelado ou úlceras aftosas múltiplas dão suporte a um diagnóstico de DC. Úlceras profundas com comprometimento da camada muscular ou úlceras limitadas à submucosa, porém com extensão maior de 1/3 de um

segmento colônico são critérios anatômicos de gravidade. Estenoses, fistulas perianais e acometimento do canal anal também caracterizam a doença.¹¹

A ileocolonosopia é recomendada para a detecção de estenoses no cólon e íleo distal, permitindo avaliação histopatológica através de biópsias. Displasia ou câncer podem ocorrer em 3,5% das estenoses colônicas.²⁵ É mandatória a realização de múltiplas biópsias na mucosa de íleo, cólons e reto. Indica-se a realização de pelo menos duas biópsias em cada segmento, com fragmentos representativos das áreas inflamadas e das áreas de aspecto normal.¹¹

Além de permitir o diagnóstico da DC, a avaliação endoscópica permite determinar a extensão e a gravidade da doença e monitorar a resposta ao tratamento, dados estes fundamentais para decisões terapêuticas, de seguimento e prognóstico. Para categorização da gravidade endoscópica, pode-se utilizar um dos escores já validados para tal, tanto o CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index Severity*) quanto o SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*). O SES-CD (tabela 3) é o mais amplamente utilizado pela facilidade, apresentando resultados consistentes quando comparado ao CDEIS. Ambos utilizam para cálculo o aspecto das lesões mucosas e a extensão do acometimento.¹⁸

Tabela 3: Escore SES-CD

Variável	0	1	2	3
Presença de úlceras		Úlceras aftoides	Úlceras grandes	Úlceras maiores
Tamanho das úlceras	Nenhuma	0,1 – 0,5 cm	0,5 – 2 cm	>2 cm
Superfície ulcerada	Nenhuma	<10%	10 – 30%	> 30%
Superfície afetada	Nenhuma	< 50%	50 – 75%	> 75%
Presença de estenose	Nenhuma	Única e pode ser ultrapassada	Múltiplas, podem ser ultrapassadas	Não podem ser ultrapassadas

Há ainda um escore desenvolvido especialmente para aqueles pacientes submetidos à ileocelectomia por DC. O escore de Rutgeerts (tabela 4) visa acompanhar a evolução da recorrência endoscópica no pós-operatório e avalia o aspecto da mucosa e o número de ulcerações aftoides no íleo. Tal escore ainda não se encontra validado.²⁶

Tabela 4: Escore de Rutgeerts

Grau	Achados endoscópicos
0	Ausência de lesão ileal
i1	<5 úlceras aftoides menores que 5 mm
12	>5 úlceras aftoides intercaladas por mucosa normal ou lesões maiores focais ou lesões confinadas à anastomose ileocólica menores que 1 cm
13	Ileíte aftoides difusa com inflamação difusa da mucosa
14	Ileíte difusa com úlceras maiores, modularidade e/ou estenose

1.2.3 Avaliação laboratorial

A utilização de marcadores inflamatórios sorológicos e biomarcadores fecais podem sinalizar a presença atividade da doença, sendo úteis e pouco invasivos na monitorização do processo inflamatório.²⁷ A proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) são as principais provas inflamatórias sorológicas utilizadas na DC devido a sua acessibilidade e menor custo. Porém são bastante inespecíficas, pois podem estar elevadas em outros quadros inflamatórios ou infecciosos. Devem ser interpretadas à luz de um contexto clínico bem definido, pois isoladamente não são conclusivas para estabelecer diagnósticos ou definir atividade da doença.¹²

A PCR é uma proteína de fase aguda envolvida em processos inflamatórios/infecciosos e lesão tecidual. Tem sua produção estimulada por citocinas e pelo fator de necrose tumoral. Pode elevar-se em 70 a 100% dos pacientes com DC e seu nível

sérico tende a se relacionar com a atividade da doença.²⁷ Em um grupo de pacientes de cerca de 20%, o uso da PCR é insatisfatório devido à produção de níveis séricos muito baixos consequente a polimorfismo genético.²⁸ Possui uma meia vida curta de 19 horas.²⁹ É utilizada na suspeição e na avaliação inicial do Crohn, no acompanhamento e no prognóstico da doença. Serve também como ferramenta no diagnóstico diferencial com doenças funcionais.

O VHS é um exame simples e de baixo custo. Correlaciona-se bem com a atividade endoscópica da DII, especialmente na doença colônica.¹¹ Sabe-se que a VHS é menos sensível para pacientes com DC de delgado. Comparado à PCR, apresenta uma meia-vida mais longa e, conseqüentemente, normaliza-se mais tarde, mesmo ocorrendo melhora do quadro inflamatório.³⁰

Os biomarcadores fecais são um grupo de proteínas derivadas de neutrófilos e produzidas na mucosa intestinal acometida pela inflamação. Refletem a migração de neutrófilos através da parede intestinal para o lúmen.³¹ Calprotectina, lactoferrina e elastase polimorfonuclear neutrofílica não superam os achados endoscópicos, mas apresentam maior acurácia quando comparadas à PCR isolada.³² Objetivam uma avaliação não invasiva, simples e confiável do processo inflamatório intestinal.

A calprotectina é um marcador seletivo para inflamação intestinal, onde neutrófilos estão presentes, mas não é específica para DII. É um biomarcador que ajuda a distinguir DC e RCU das condições intestinais não inflamatórias. Durante a remissão, pode prever a recaída clínica dos pacientes com DII e pode, inclusive, preceder a visualização macroscópica da inflamação em casos de recorrência.³² Correlaciona-se significativamente com a atividade endoscópica e histológica e seu nível normal, na remissão clínica da DII, parece correlacionar-se com a cicatrização endoscópica da mucosa.³³ Apresenta valor

preditivo positivo (VPP) de 85-95% em distinguir DII de síndrome do intestino irritável (SII). Embora possa refletir inflamação intestinal de outras etiologias, possui VPP de até 90% para DC endoscopicamente ativa.³¹ Quanto à predição de recorrência da DC, a sensibilidade e especificidade desse marcador são de 87% e 43% respectivamente.

Outro marcador inflamatório de fase aguda é a contagem plaquetária. Um aumento no número de plaquetas se correlaciona com atividade da doença e pode persistir mesmo após ressecção intestinal.³⁴ A hemoglobina também é utilizada como marcador de doença. Anemia, já descrita no tópico avaliação clínica, é a complicação sistêmica mais comum das DII. O risco de desenvolver anemia aumenta com a presença de atividade da doença.¹⁴

Tabela 5: Valores de referência laboratoriais utilizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Marcadores laboratoriais	Valores de referência
PCR	< 5mg/dl
VHS	< 15mg/dl
Plaquetas	150000-450000
Hemoglobina	> 11,5g/dl para mulheres e > 12 g/dl para homens

1.2.3 Avaliação radiológica

Os exames radiológicos são técnicas complementares à endoscopia, úteis para identificação da localização e extensão da doença. Em até 10% dos casos, há acometimento de porções mais proximais do intestino delgado, não acessíveis à ileocolonoscopia.¹¹

A enterotomografia (entero-TC) de abdome difere da TC de abdome convencional pela utilização de contraste oral negativo (macrogol ou manitol diluído) para distensão das alças intestinais. Proporciona melhor visualização de detalhes da mucosa, sem obscurecer a visualização da parede intestinal. O uso do contraste oral associado ao contraste venoso

possibilita discriminar a alça, distender o lúmen intestinal, visualizar a parede, identificar os vasos sanguíneos e avaliar o mesentério. Proliferação fibroadiposa do mesentério é o achado extraentérico mais comum na DC visualizado pela enterotomografia.^{11,24} Na DC penetrante, o acometimento transmural pode levar à formação de úlceras profundas, progredindo para o surgimento de fístulas e abscessos. Já na doença estenosante, a inflamação crônica e a formação de fibrose transmural podem reduzir a luz intestinal e evoluir com quadros oclusivos. O realce mucoso aumentado é o achado mais sensível na entero-TC. Tem boa correlação com as alterações histopatológicas e com as manifestações clínicas de atividade da doença.¹²

Entre as indicações do exame, estão a avaliação inicial na suspeita de DC, o mapeamento das lesões de delgado e posterior controle da resposta ao tratamento. A entero-TC e a enterografia por ressonância magnética (entero-RNM) são consideradas os exames de imagem de escolha na primeira avaliação do paciente com Crohn.

Comparada à entero-TC, a entero-RNM apresenta basicamente os mesmos achados.¹¹ Todavia, na entero-RNM, pode haver mais artefatos e menor resolução espacial para avaliação das alças.¹² Também é menos disponível na maioria dos centros, tem maior custo e maior tempo de exame. A grande vantagem da entero-RNM é a não utilização de contraste ionizante, visto que os pacientes com Crohn tendem a ser jovens e farão exames de imagem durante muitos anos. Além disso, a técnica de RNM permite melhor diferenciação entre as estenoses inflamatórias e as fibróticas.³⁵

Para a avaliação da doença perianal, incluindo fístulas, abscessos e estenoses, a RNM de pelve é superior a TC de pelve. Permite precisa avaliação da anatomia local e auxilia no planejamento cirúrgico dessas complicações.¹¹

1.3 TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

O plano terapêutico deve ser organizado conforme a atividade, o sítio e o comportamento do Crohn. A atividade da doença deve ser determinada após excluir quadros alternativos, como infecções entéricas, abscessos, supercrescimento bacteriano, má absorção de sais biliares ou SII. Devem-se obter evidências objetivas da atividade inflamatória (marcadores laboratoriais ou colonoscopia) antes de iniciar ou modificar a terapia.²⁹ O estudo SONIC suporta que os resultados foram significativamente melhores naqueles pacientes com evidência endoscópica de doença ativa.³⁶ O tratamento medicamentoso visa, sobretudo, induzir e manter remissão profunda, definida como remissão clínica, laboratorial e endoscópica.²⁷

As decisões terapêuticas variam de acordo com a gravidade da doença. Na fase aguda, os corticoides são as medicações de escolha, na dose de 40 – 60mg/dia de prednisona ou equivalente, devendo-se optar pela medicação endovenosa nos casos mais graves. Para aqueles pacientes que não tiverem uma resposta adequada ao corticoide, orienta-se início precoce de um anti-TNF – infliximabe (IFX) ou adalimumabe (ADA) – com melhora do prognóstico e diminuição da necessidade de cirurgia.^{36,37}

O tratamento de manutenção da DC baseia-se nas classes principais de medicamentos: imunossupressores e terapia biológica. Em casos específicos, pode-se indicar o uso de aminossalicilatos.

Os aminossalicilatos são representados pela sulfassalazina (SSZ) e pelo ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) ou mesalazina (MSZ). A maioria dos dados existentes na literatura não suportam a indicação dos aminossalicilatos nem para indução de remissão e nem para

manutenção de remissão.³⁸ Nielsen et al não encontraram benefício clínico no uso de 5-ASA para induzir ou manter remissão na DC.³⁹

Na fase de manutenção da remissão, os imunomoduladores – representados pela azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) e metotrexato (MTX) – desempenham importante papel. Não são drogas indicadas para indução de remissão devido a sua ação retardada, sendo necessário tempo de uso de pelo menos três meses para seu efeito pleno.¹¹

O tratamento da DII moderada a grave foi revolucionado com a introdução dos medicamentos biológicos. Apresentam maior destaque as medicações com efeito anti-TNF – entre eles, IFX, ADA, Certolizumabe pegol e Golimumabe. Este último aprovado somente para RCU.

O uso dos anti-TNF até recentemente era reservado para os casos de refratariedade/intolerância aos esteroides e para os pacientes não respondedores ou intolerantes aos imunossupressores.⁴⁰ Novas evidências suportam o início mais precoce da terapia biológica na DC. Estudo randomizado demonstrou que uso precoce de IFX associado a AZA foi mais eficaz que a terapia convencional.⁴¹ Entretanto essa indicação precoce de IFX não se aplica a todos os pacientes com DC, mas a um subgrupo de pacientes com fatores prognósticos de doença incapacitante – doença extensa, acometimento perianal, menores de 40 anos, necessidade de uso de corticoide no diagnóstico, entre outros.⁴⁰

O IFX foi aprovado pela ANVISA para uso na DC em 2000, sendo indicado em casos moderados a graves ou refratários ao tratamento convencional. O imunobiológico reconhece o TNF- α solúvel e de membrana, neutralizando sua atividade biológica, através do bloqueio de sua ligação a receptores específicos. Estudos controlados evidenciaram a eficácia do IFX na indução e manutenção da remissão em pacientes com Doença de Crohn refratários à terapêutica convencional.^{36 42} A posologia padrão preconizada para o IFX é de 5mg/kg

administrada via intravenosa (IV) nas semanas 0, 2 e 6 de tratamento como esquema de indução. Segue-se manutenção de 5 mg/kg a cada 8 semanas. Está disponível em frascos de 100mg para infusão.⁴³ Este esquema tem mostrado bons resultados em relação à cicatrização de mucosa.⁴⁴ O ADA também é um anticorpo anti-TNF, porém administrado por via subcutânea (SC), com dosagem fixa de 40mg independente do peso do paciente. Na fase de indução, o paciente recebe 160mg na semana zero, 80 mg na semana dois e, após, a manutenção ocorre com aplicações de 40mg a cada 14 dias.⁴⁵

1.4 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DO IFX E DO ADA

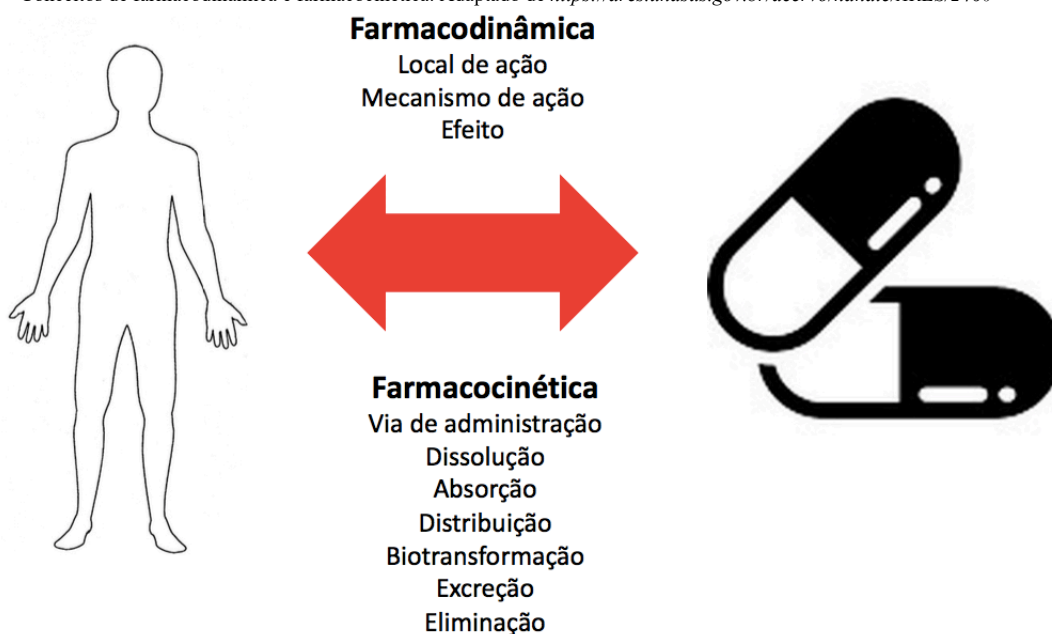
Um dos fatores mais associados a PR aos agentes anti-TNFs é o desenvolvimento de imunogenicidade, acelerando a depuração do fármaco e levando à concentrações subterapêuticas e, por consequência, à falha de tratamento. A farmacocinética e a farmacodinâmica dos anti-TNFs constituem papel chave na manutenção de resposta do tratamento.⁴⁶ (figura 1).

Os anticorpos monoclonais são proteínas terapêuticas, imunoglobulinas G (IgG). São moléculas construídas por uma unidade básica de quatro cadeias polipeptídicas, incluindo duas cadeias pesadas idênticas (CH) e duas cadeias leves idênticas (CL). Cada anticorpo compreende dois domínios: a região variável ou região de ligação ao antígeno (Fab – específica para o antígeno) e a região constante (Fc).⁴⁷ Conforme sua estrutura ou isotipo, os anticorpos podem ser classificados como murinos, quimérico, humanizados ou recombinante humano. O IFX é um anticorpo IgG1 quimérico, composto por uma região Fab murina variável ligada a uma região constante de IgG1 humana. É produzido por culturas celulares

de ovários de hamsters. ⁴⁸ O ADA é um anticorpo IgG1 recombinante totalmente humano; é composto por regiões variáveis derivadas de células humanas e uma região constante de IgG1. ⁴⁹

A DII é caracterizada por uma resposta imune alterada relacionada a flora entérica, em indivíduos geneticamente suscetíveis. A desregulação imunológica resulta em superprodução de TNF alfa (TNF- α) por monócitos, macrófagos e células T. Anticorpos monoclonais visando o TNF- α iduzem a formação de macrófagos reguladores imunossupressores. Essa população celular inibe a proliferação de células T ativadas e produz citocinas anti-inflamatórias. O TNF- α pode ser detectado no soro em sua forma solúvel ou expresso como um polipeptídeo transmembrana. IFX e ADA tem propriedades intrínsecas semelhantes e capacidades similares de mediar a citotoxicidade, a fim de induzir apoptose de células imunes ativadas. ⁴⁷

Figura 1 – Conceitos de farmacodinâmica e farmacocinética. Adaptado de <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/2460>



1.4.1 Absorção, distribuição, degradação e eliminação do IFX e do ADA

A rota de administração tende a afetar o comportamento farmacocinético da medicação. A terapia IV permite administração de grandes volumes de fármaco, alcança distribuição central rápida, resulta em menor variabilidade inter-pessoal na exposição ao fármaco e é menos imunogênica. O mecanismo de absorção da administração SC ainda não é totalmente sabido, mas parece ocorrer por drenagem linfática e movimentação paracelular. A absorção tende a ocorrer durante horas.⁴⁷ A administração SC pode gerar uma variabilidade inter-individual na biodisponibilidade e apresenta restrição no volume a ser administrado. O ADA atingiu concentrações séricas de pico cerca de 5 dias após a aplicação de uma dose única de 40 mg em adultos, com uma biodisponibilidade média de 64%.⁴⁵ Os medicamentos de aplicação SC necessitam ser mais concentrados e administrados com maior frequência, comparados às medicações de aplicação IV. Acredita-se que a administração SC seja mais suscetível a uma resposta imunogênica do que a administração IV, devido à presença abundante de células dendríticas que tornam o tecido subcutâneo mais hostil às proteínas imunogênicas.⁵⁰ Os anticorpos parecem ter um volume de distribuição na ordem de 0,11/kg, aproximadamente igual ao volume do líquido extracelular. Devido às doses de carga relativamente grandes e a via IV de administração, o IFX produz produtos com concentrações de pico muito altas e baixos níveis de vale e, portanto, altas proporções pico-vale.⁵¹ Por outro lado, o adalimumabe, devido às suas taxas de absorção e eliminação lentas, exibem resultados de concentração-tempo mais uniformes no estado estacionário. A absorção e a distribuição do ADA são mais lentas e progressivas, com picos de concentração em até cinco dias após a administração subcutânea. A biodisponibilidade média absoluta é de 64%. Em análises farmacocinéticas de pacientes com artrite reumatoide, houve tendência à maior

depuração do ADA associada a aumento do peso corporal.⁵² Não parece haver diferenças importantes na depuração ou no volume de distribuição em subgrupos de pacientes com diferentes IMC já que é realizado ajuste da droga pelo peso corporal do pacientes para os usuários de IFX.⁵³

Embora os mecanismos exatos pelos quais os anticorpos são eliminados da circulação não sejam bem compreendidos, a principal via de eliminação é via catabolismo proteolítico e endocitose mediada por receptor nas células do sistema retículo-endotelial.⁴⁷ Os anticorpos quiméricos apresentam uma meia-vida de aproximadamente 10 a 14 dias e os anticorpos humanizados e totalmente humanos exibem meias-vidas mais longas de aproximadamente 10 a 20 dias.⁵⁴

1.5 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO COM ANTI-TNF

Dos pacientes com DC que utilizam anti-TNFs, aproximadamente 70-85% terão uma resposta inicial à terapia.^{55 56} Falha ao tratamento pode ocorrer como resultado de (1) reações adversas à medicação ou reação infusional; (2) falha inicial ao anti-TNF (não respondedor primário); (3) diminuição da resposta ou perda da resposta (PR) ao anti-TNF após resposta inicial (perda de resposta ou perda de resposta secundária).

A determinação do impacto da intervenção terapêutica em relação à resposta terapêutica depende da avaliação adequada para quantificar e monitorar sintomas clínicos, achados endoscópicos, radiológicos e histológicos. Tradicionalmente, a resposta e remissão tem sido definidas com base em índices clínicos, que foram utilizados em ensaios clínicos da DC. Dois sistemas de pontuação validados costumeiramente utilizados são o CDAI e o HBI.⁵⁷

Em cenário de ensaios clínicos, a definição de remissão clínica da DC foi definida como um escore CDAI abaixo de 150. A resposta clínica à terapia anti-TNF foi definida como (1) redução inicial do CDAI em mais de 70 ou 100 pontos em relação aos valores basais; (2) redução de 25% ou mais na pontuação total do CDAI; (3) ou uma combinação desses critérios.^{42, 58, 59, 42, 60} Quando utilizado o HBI, remissão clínica foi definida como escore HBI de até 4 pontos. Resposta clínica foi definida como redução de 3 ou mais pontos no escore HBI.⁶¹

PR refere-se à situação clínica em que um paciente apresenta resposta inicial ao biológico, com posterior redução dessa resposta ao longo do tempo. Há ressurgimento dos sintomas em um paciente que estava com os mesmos controlados após o tratamento de indução. A PR tem sido definida em ensaios clínicos como (1) aumento no CDAI de mais de 70 pontos do escore pré-indução, combinado com um escore total maior de 175 pontos; (2) aumento no CDAI de pelo menos 35% do valor basal (3) ou necessidade de introduzir um novo tratamento para a DC.^{58, 59, 62}

PR ao anti-TNF é um problema frequente, ocorrendo em aproximadamente 40% dos pacientes no primeiro ano de terapia e com incidência anual de 13% dos usuários de IFX.⁶³ Em torno de 40% dos pacientes usuários de ADA também necessitam ajustar a medicação para manutenção de remissão clínica, com uma PR de 20% por paciente-ano.⁶⁴ Comparações diretas entre as taxas de PR do IFX e do ADA devem ser interpretadas com cautela, uma vez que os estudos diferem nas características populacionais, no desenho e delineamento e na definição da PR.⁶⁴

Estudos sugerem que a otimização de dose do biológico deve ser realizada antes da troca por outro agente anti-TNF ou outra classe terapêutica para recuperação da resposta terapêutica.⁶⁵ O estudo ACCENT I evidenciou que um ajuste de dose de 5 mg/kg para 10

mg/kg do IFX restabelece resposta em 90% dos pacientes com PR prévia. Assim como até 90% dos pacientes que perderam resposta com dose 10 mg/kg recuperam resposta com ajuste para 15 mg/kg.⁴²

O objetivo terapêutico de controle dos sintomas relacionados a DC evoluiu para um objetivo mais ambicioso de cicatrização da mucosa, embora ainda exista um debate considerável sobre a definição ideal deste objetivo.^{66, 67} Os escores de atividade clínica, embora amplamente utilizados, não apresentam relação direta com os achados endoscópicos.⁶⁸ Estudos longitudinais evidenciam que indivíduos que alcançam cicatrização da mucosa apresentam um melhor prognóstico a longo prazo, incluindo menores taxas de cirurgias e hospitalizações, bem como de necessidade de esteroides sistêmicos.^{67, 69-71} As avaliações padrões da atividade endoscópica incluem o uso do CDEIS e do CES-CD, com boa correlação entre ambos. Para avaliação de remissão endoscópica, requer-se uma pontuação menor que 3 no escore CDEIS. Resposta endoscópica é definida como uma redução maior que 5 pontos no escore CDEIS.⁷² Cicatrização de mucosa ou remissão endoscópica pode também ser definida como ausência completa de úlceras na mucosa, naqueles pacientes que tinham úlceras confirmadas na colonoscopia de base.³⁶ E resposta endoscópica pode ser definida como melhora do aspecto das úlceras, porém ainda com persistência das mesmas ou presença de aftas ocasionais ou erosões superficiais residuais.⁷³

Manutenção de cicatrização de mucosa foi avaliada por Rutgeerts e colaboradores, evidenciando taxa de 50% de cicatrização entre os usuários de IFX, comparado a 7% com placebo.⁴⁴ No mesmo ensaio, a taxa de cicatrização após o período de indução foi de 31% naqueles pacientes que receberam 3 doses. Neste ensaio clínico não foi encontrada forte relação entre remissão clínica e cicatrização de mucosa⁴⁴. Indução e manutenção de remissão endoscópica com ADA foram avaliadas em outro ensaio clínico, com taxas de 27% de

remissão na semana 12 com ADA, comparado a 13% com placebo; na semana 52, houve 24% de remissão endoscópica, comparado 0% no grupo placebo. ⁷⁴

Até 16% dos pacientes em uso de IFX desenvolverão imunogenicidade ao fármaco e formação de anticorpos anti-IFX. Alguns estudos têm demonstrado que a formação de auto-anticorpos correlaciona-se tanto ao menor tempo duração da resposta clínica quanto ao decréscimo nos níveis séricos de IFX. Assim, a eficácia clínica do IFX depende não só da ausência de anticorpos anti-IFX, mas da concentração plasmática do fármaco também. ⁷⁵ Naqueles pacientes em terapia de manutenção com IFX, níveis séricos adequados tem grande correlação com remissão clínica, baixos níveis de PCR e resposta endoscópica. ⁴² Apesar desse conhecimento, o manejo clínico dos pacientes com PR aos anti-TNFs permanece sendo realizado de forma empírica já que as dosagens de anticorpos e de nível sérico ainda não foram incorporadas à prática clínica rotineira, no Brasil. Dessa forma, é possível que a otimização do IFX ou do ADA seja feita em pacientes com anticorpos anti-IFX presentes, não sendo assim efetiva. ⁷⁵ A monitorização dos níveis plasmáticos para a tomada de decisões terapêuticas em pacientes com PR ao IFX mostra-se custo-efetiva quando comparada com otimização empírica da medicação. ⁷⁶

1.6 OBESIDADE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima uma prevalência de sobrepeso e obesidade de aproximadamente 35% da população mundial, principalmente em países desenvolvidos e em desenvolvimento. ⁷⁷ Paralelamente, a incidência da DII também tem aumentado nas últimas décadas. Estima-se, hoje, que 25 a 30% dos pacientes com DII sejam obesos – taxa similar aos não doentes. ^{78, 79} Em coorte envolvendo 75 pacientes com DC no

sul do Brasil, 56% dos pacientes eram eutróficos, 25,3% apresentavam sobrepeso e 12% eram obesos.⁸⁰

Grande coorte prospectiva americana evidenciou que a obesidade, medida pelo IMC, está associada ao aumento do risco de DC. Maior ganho de peso desde os 18 anos e hábitos de vida característicos de pessoas com sobrepeso e obesidade também foram associados ao desenvolvimento do Crohn.⁸¹ Outro estudo, caso-controle, mostrou maior associação da obesidade à DC, comparado a controles comunitários (OR = 3,22, IC 95% 1,59-6,52).⁸² Além disso, diversos autores tem mostrado que a obesidade está relacionada a complicações na DC já estabelecida, como maior tempo de cirurgia, complicações anoperineais e fístulas.^{83, 84} Todavia tais achados ainda são muito controversos. Em contraste, recente estudo europeu não encontrou associação entre obesidade medida pelo IMC e risco de DC ou RCU.⁸⁵ Ainda são limitadas e pouco conclusivas as informações acerca do impacto da obesidade na DII.^{81, 85}

Acredita-se que haja um possível elo entre ambas as condições, relacionado à industrialização e à mudança de estilo de vida. Tabagismo, melhora da higiene, alterações no microbioma intestinal, diminuição da ingestão de fibras e aumento da ingestão de proteínas e gorduras de origem animal são alguns fatores possíveis.⁸⁶⁻⁸⁸

Diversas linhas de pesquisa têm evidenciado que a obesidade impacta no desenvolvimento, na progressão e no tratamento das doenças autoimunes, entre elas a doença de Crohn. O excesso de adiposidade está associado ao aumento da permeabilidade intestinal, o que desempenha um importante papel na DC.⁸⁹ Também a presença de gordura intra-abdominal está fortemente associada a aumento da inflamação, hipertrofia, fibrose e estreitamento da parede intestinal.⁹⁰

A despeito de ser um depósito de excesso de calorías e células de gordura, o tecido adiposo é responsável pela secreção de inúmeras citocinas atuantes nos processos inflamatórios como, por exemplo, adiponectina, leptina e resistina.⁹¹ A adiponectina é uma proteína com interações complexas em múltiplas vias inflamatórias. Curiosamente ela compartilha semelhanças estruturais com o fator de necrose alfa (anti-TNF alfa), citocina envolvida na patogênese da DII, conforme previamente descrito na literatura.⁹¹ Os dados relacionados aos níveis séricos de adiponectina na DII em humanos são bastante heterogêneos. Enquanto alguns autores encontraram concentrações inalteradas em pacientes com DC e RCU^{92, 93}, outros relataram níveis sistêmicos reduzidos⁹⁴ ou aumentados⁹⁵ na circulação. Maior expressão de adiponectina foi encontrada na chamada “creeping fat” dos pacientes com doença de Crohn, em comparação aos pacientes com RCU e com adenocarcinoma; entretanto, a concentração de adiponectinas foi menor na gordura mesentérica em pacientes com Crohn fistulizante.⁹⁶ Outros estudos demonstraram redução dos níveis séricos de adiponectina em indivíduos com doença inflamatória ativa e inativa – comparado a controles saudáveis⁹⁷ –, bem como inalteração dos níveis da substância pré e pós tratamento com Infleximabe.⁹⁵

A leptina, uma das primeiras adipocinas identificadas, tem múltiplos efeitos pró-inflamatórios. Atua na modulação do apetite e da homeostase energética. O aumento nos níveis séricos de leptina está associado a aumento de gordura corporal e também ao aumento da secreção de outras citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF alfa). Sinergicamente, citocinas pró-inflamatórias também promovem expressão de leptina em tecidos inflamados.⁹⁶ Alguns estudos demonstraram níveis mais baixos de leptina sérica, quando ajustados para o peso corporal, em pacientes com DII, comparados a controles saudáveis.⁹⁸ Infleximabe não parece modificar os níveis séricos de leptina. Essas observações implicam tanto a

adiponectina quanto a leptina como importantes mediadores locais produzidos pelos adipócitos mesentéricos e potencialmente impactantes no intestino. Contudo, em oposição ao papel claramente pró-inflamatório da leptina, o impacto exato da adiponectina na inflamação (pró ou anti-inflamatório) permanece interrogado.⁹⁹

Resistina é outra adipocina relacionada ao status inflamatório. É produzida pelos adipócitos e pelas células do sistema reticuloendotelial. Estudos mostram que essa citocina também estimula a produção de outros marcadores pró-inflamatórios, como TNF alfa e IL-12. Em sistema de feedback, as citocinas pró-inflamatórias induzem a expressão da resistina.¹⁰⁰ Em variados estudos, encontrou-se níveis aumentados de resistina em pacientes com DII.⁹⁸ Contrária à adiponectina e a leptina, os níveis de resistina na corrente sanguínea foram menores nos pacientes em uso de Infliximabe.⁹⁹

1.7 OBESIDADE E PERDA DE RESPOSTA À MEDICAÇÃO

Obesidade parece influenciar negativamente a resposta aos imunossupressores e anti-TNFs.¹⁰¹⁻¹⁰³ Porém, os resultados de estudos envolvendo obesidade, resposta aos anti-TNFs e doenças autoimunes seguem conflituosos. Na área da reumatologia, análise de três estudos randomizados e controlados de IFX na psoríase não mostrou diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta entre diferentes grupos de IMC.¹⁰⁴ Em pacientes com artrite reumatoide, coorte prospectiva evidenciou que pacientes obesos tratados com IFX tinham menores índices de resposta clínica.¹⁰⁵ Revisão sistemática com metanálise evidenciou que obesidade foi associada a 60% mais chance de falência ao anti-TNF comparado aos não obesos, para pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase e artrite reumatoide. Todavia esse achado não se confirmou no grupo das DII.¹⁰⁶

Em pacientes com DC e IMC maior que 25, houve necessidade de otimizar o tratamento de forma mais frequente e mais precoce, segundo Guerbau et al.¹⁰⁷ Em coorte retrospectiva, Harper e colaboradores encontraram maior taxa de otimização entre os pacientes obesos, comparados aqueles com peso normal.¹⁰³ Em contrapartida, em outra coorte retrospectiva, um maior IMC não foi preditor de PR no tratamento com IFX, porém mostrou modificar a PR nos usuários de ADA.¹⁰⁸ Especificamente para o ADA, outra coorte prospectiva envolvendo 199 pacientes concluiu que um maior IMC é um fator preditivo independente de otimização de tratamento.¹⁰² No estudo SONIC, a resposta terapêutica a comboterapia IFX e azatioprina não diferiu nos seguintes estratos de peso: < 60Kg, 60-75Kg e > 75Kg.³⁶ Na análise post hoc do CLASSIC-II, pacientes com IMC > 29 tiveram menor taxa de remissão clínica em comparação a pacientes com IMC menor, dado difícil de ser comparado devido ao ponto de corte de IMC escolhido pelos autores.¹⁰⁹

A influência da obesidade na remissão endoscópica foi pouco estudada até o momento. Singh e colaboradores não encontraram menor taxa de cicatrização de mucosa em pacientes obesos, após ajuste para covariáveis (CI, 0.12–2.35; $P = 0.31$) em coorte recente com IFX.¹¹⁰

Em coorte avaliada por Lie et al, IMC influenciou negativamente os níveis séricos de ADA na semana 28.⁵² Os poucos estudos em DC publicados até o momento trazem achados que sugerem que possa haver influência do peso do paciente na resposta ao tratamento com ADA ou em seus níveis séricos.^{111, 112 102, 108.}

2 JUSTIFICATIVA

Estudos observacionais e de avaliação nutricional tem demonstrado uma porcentagem significativa de pacientes com sobrepeso e obesidade entre os pacientes com DII. A presença de maior quantidade de tecido adiposo pode influenciar na resposta ao tratamento, visto que o tecido adiposo atua na carga inflamatória através do aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias. Existem 5 medicações anti-TNFs disponíveis. Destas, o ADA e o IFX são os mais utilizados na DC e bloqueiam a mesma citocina (TNF alfa), porém apresentam perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos diferentes. Baseado nesses aspectos, existe uma possibilidade real de que a eficácia do ADA seja menor naqueles pacientes com sobrepeso e obesidade. Estudos que avaliem a eficácia dos anti-TNFs entre si e nesta população específica são necessários.

A confirmação ou não dessa hipótese terá impacto direto no melhor manejo dos pacientes e poderá servir como indicativo de planejamento farmacoeconômico.

3 HIPÓTESE

As respostas terapêuticas do adalimumabe e do infliximabe podem ser diferentes no grupo de pacientes com sobrepeso e obesidade.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a resposta terapêutica entre o IFX e o ADA nos pacientes com diferentes IMCs

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar frequência de PR no grupo ADA e no grupo IFX, comparando os pacientes conforme seus IMCs

- Comparar a frequência de PR entre o ADA e o IFX, conforme IMC dos pacientes

- Avaliar remissão e resposta clínicas e endoscópicas dos pacientes em uso de ADA e IFX

- Comparar remissão clínica e endoscópica e resposta clínica e endoscópica:

- Nos pacientes em uso de ADA e IFX com diferentes IMCs

- Entre os pacientes tratados com ADA e IFX

5 ARTIGO ORIGINAL

Artigo para submissão à revista *Inflammatory Bowel Diseases*

Body mass index does not influence loss of response to infliximab and adalimumab in Crohn's disease.

Authors: Carla Bortolin Fonseca¹, Roberta Petry¹, Luciana Harlacher¹, Carlos Fernando Magalhães Francesconi¹, Cristina Flores²

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ABSTRACT

BACKGROUND: The treatment of moderate to severe Crohn's disease (CD) was revolutionized with the introduction of anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs. It is believed that the presence of a larger quantity of adipose tissue may influence the response to treatment, especially for medications that do not adjust dose by patient weight. Research evaluating differences in the efficacy of anti-TNFs between individuals with normal range weight and those who are overweight or obese are important, as they directly influence the clinical management.

METHODS: A historical and contemporaneous cohort study was conducted including patients with CD. The primary outcome was an evaluation for loss of response (LOR) after an average of 48 weeks of infliximab (IFX) and adalimumab (ADA) use in patients with a BMI (body mass index) <25 and ≥ 25 . Secondary outcomes were clinical remission free of corticosteroids at week 12 and week 48, and endoscopic response and remission evaluated by examination in the period closest to week 48.

RESULTS: A total of 179 patients with CD were included in the final analysis; 52% presented a LOR 48 weeks after initiating anti-TNF therapy. In the univariate analysis, 61.2% of the IFX population experienced a LOR, while this figure was 34.9% ($p = 0.001$) in the ADA group. In the multivariate analysis at the 1-year time point, the effect of having a BMI ≥ 25 on the LOR to IFX showed a relative risk (RR) of 1.02 ($p=0.930$), in comparison to patients with a BMI < 25 . Being overweight or obese led to a risk of 1.78 for LOR to ADA at the 1-year time point ($p=0.196$). In the IFX group, 68.8% of patients with a BMI < 25 and 82.2% with a BMI ≥ 25 experienced clinical remission. In the ADA group, 60% of patients with a BMI < 25 and 85.5% with a BMI ≥ 25 experienced clinical remission. Clinical remission at 48 weeks was similar between BMI groups, independent of medication used. Evaluation of the patient group with a BMI < 25 showed a LOR to treatment at the 1-year time point in 35 (66%) of IFX patients, in comparison to 29.6% of the ADA group. Overweight and obesity (BMI ≥ 25) were found in 79 patients, of which, 52.9% of IFX patients experienced a LOR, versus 42.9% with ADA ($p = 0.534$).

CONCLUSIONS: Overweight and obesity did not influence the loss of response to treatment when IFX and ADA were compared, nor did it influence clinical remission and endoscopic remission after 48 weeks of treatment.

KEY WORDS: Body mass index, loss of response, infliximab, adalimumab

INTRODUCTION

The treatment of moderate to severe Crohn's disease (CD) was revolutionized with the introduction of anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs. TNF is a proinflammatory cytokine that plays a key role in the pathogenesis of CD.^{42, 113} Almost two decades later,

anti-TNF drugs remain prominent, with infliximab (IFX) and adalimumab (ADA) being most in use.

The chimeric IgG1 monoclonal antibody, IFX, recognizes soluble and membrane TNF- α and neutralizes its biological activity through blocking it from binding with specific receptors. The medication is intravenously administered, with a predominant distribution in the vascular compartment, and having a half-life between 8 and 10 days. In the majority of patients, IFX can be detected in serum for at least 8 weeks after a dose of 5 mg/kg.⁴³ On the other hand, ADA is a recombinant human anti-TNF antibody IgG1, which binds with high affinity and specificity to human soluble TNF.¹¹⁴ It is subcutaneously administered with a fixed dosage that is independent of patient weight. The absorption and distribution of ADA is slower and more progressive, with peak concentrations up to five days after subcutaneous administration. The mean terminal half-life is approximately 2 weeks, varying from 10 days to 20 days between studies.⁴⁵

Despite the important role of anti-TNFs in the treatment of CD, loss of response (LOR) to anti-TNF is a frequent problem for physicians who treat these patients. This occurs in approximately 40% of patients in the first year of therapy and has an annual incidence of 13% for IFX users.⁶³ Likewise, approximately 40% of patients receiving ADA need adjustment of medication for maintenance of clinical remission, with an LOR of 20% per patient-year.⁶⁴

It is believed that the presence of a larger quantity of adipose tissue may influence the response to treatment, especially for medications that do not adjust dose by patient weight. Population pharmacokinetic studies of anti-TNF drugs identified weight as a risk factor associated with increased drug clearance, shorter half-life and lower drug concentrations.¹¹⁵⁻

¹¹⁷ There are studies that evaluate these questions, however the results seem to be conflicting.

Research evaluating differences in the efficacy of anti-TNFs between individuals with normal range weight and those who are overweight or obese are important, as they directly influence the clinical management.

MATERIAL AND METHODS

Study design and patient selection

A historical and contemporaneous cohort study was conducted including patients with CD, who attended the outpatient service for IBDs at the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, Brazil, between January 2009 and July 2018. Only patients with a confirmed diagnosis of CD were included, based on current clinical, radiologic, endoscopic and histological criteria. Two trained physicians interviewed the patients and reviewed medical records using a standardized data collection instrument in order to create a retrospective database. Patients were then prospectively followed through routine appointments every 2 months at the outpatient service, with the database being checked for accuracy of information collected, treatment and endoscopic changes. Exclusion criteria at the end of follow-up were: incomplete medical records; patients who did not complete anti-TNF induction doses due to serious adverse events; and primary failure of the anti-TNFs.

Data collection

The data collected included demographic characteristics and the indication for anti-TNF treatment. The following variables were obtained before a patient received the biologic

medication, 12 months after beginning the anti-TNF and/or at the moment of loss of response: bodyweight, immunosuppressor use, intestinal resection, location and behavior according to Montreal classification, clinical activity according to the Harvey Bradshaw Index (HBI), elevation of C-reactive protein (CRP), development of anemia and thrombocytosis, presence of ulcers in ileocolonoscopy. Clinical remission was an HBI score of up to 4 points. Clinical response was a reduction of 3 or more points in the HBI score. These scores correspond to values for remission and clinical response for the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score.⁶¹ Mucosal healing or endoscopic remission was defined as the complete absence of mucosal ulcers in those patients who had ulcers confirmed at the baseline colonoscopy.³⁶ Endoscopic response was defined as an improvement in the appearance of ulcers, but with ulcers persisting or the presence of occasional ulcers or residual superficial erosions. Endoscopic progression was defined as the worsening in appearance of ulcer lesions, in comparison to the baseline findings.^{73, 118} Body mass index (BMI) was calculated at the 3 assessment points (prior to beginning medication, 12 months after beginning, and when loss of response to medication occurred). BMI was defined as a categorical variable in the data analysis and stratified according to World Health Organization (WHO) guidelines: normal weight (BMI 18.5 to 24.9 kg/m²), overweight (BMI 25.0 to 29.9 kg/m²) and obese (BMI greater than or equal to 30.0 kg/m²). The population in the present study was divided into two groups: BMI <25 (underweight and eutrophic) and BMI ≥25 (overweight and obese). The standard regimen for IFX administration was divided into an induction phase (5 mg/kg intravenous at weeks 0, 2 and 6), followed by the maintenance phase, with infusions of 5 mg/kg every 8 weeks. The standard regimen for ADA administration was also divided into an induction phase (subcutaneous applications of 160 mg at week 0 and 80 mg at week 2), followed by subcutaneous maintenance at 40 mg every 2 weeks.

Outcomes

The primary outcome was an evaluation for loss of response after an average of 48 weeks of IFX and ADA use in patients with a BMI <25 and ≥ 25 . The loss of response was characterized by an indication for optimization of the biologic, indication for a change of medication, or the need for intestinal resection. IFX dose optimization was defined as an increase in dose to 10mg/Kg and/or reduction of interval between infusions to 4 or 6 weeks. ADA optimization was considered when there was the need for weekly use.¹⁸ The intestinal surgeries carried out were ileocollectomy, enterectomy and colectomy. The decisions to optimize or change anti-TNF were based on joint consideration of the clinical, laboratory, endoscopic and radiological aspects of each patient. Secondary outcomes were clinical remission free of corticosteroids at week 12 and week 48, and endoscopic response and remission evaluated by examination in the period closest to week 48. Clinical evaluation was performed using the HBI classification. Endoscopic evaluation was conducted through the description of the ileocolonoscopy, which was performed before starting anti-TNF and after 12 months of treatment. The same endoscopist, experienced in IBD, performed every ileocolonoscopy.

Statistical analysis

The obtained data was analyzed using the SPSS® software for Windows® version 21.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Quantitative variables were described by mean and standard deviation or median and interquartile range. Qualitative variables were described by absolute

and relative frequencies. Student's t-test was applied for comparison of the means between groups and the Mann–Whitney test was used in cases of asymmetry. Pearson's chi-square and Fisher's exact tests were applied to compare proportions. A Poisson regression model was applied to control for potential confounding factors. The criterion for entry of the variables into the multivariate model was a p value of less than 0.20 in the bivariate analysis. The level of significance adopted was 5%.

RESULTS

Study population profile

The initial study population totaled 191 patients with Crohn's disease. Twelve patients were excluded due to loss of follow-up and missing data. Table 1 shows the demographic data and baseline characteristics of the 179 patients included in the final analysis. Ninety-nine (55.3%) participants were female. The mean age at diagnosis was 28.8 ± 13.2 years, and 66% of patients belonged to the A2 Montreal classification group. The mean age at the start of anti-TNF therapy was 36.5 ± 15.1 years. The time of disease evolution until commencement of biologic use was 62.9 months. The mean BMI was 24.3 ± 5.7 Kg/m². The distribution of BMI groups before the start of anti-TNFs was: 49.7% eutrophic, 27.5% overweight, and 12.3% obese. Anti-TNF was indicated in 62 patients (34.6%) due to luminal activity and in 45 (25.1%) due to perianal disease. The indication for beginning biologic treatment was perianal disease in 31% of patients in the IFX group and 11.1% in the ADA group. Combination therapy was indicated for 89.4% of patients, with a preference for azathioprine use.

Loss of response

Of the 179 patients evaluated, 52% presented a loss of response 48 weeks after initiating anti-TNF therapy. In the univariate analysis, 61.2% of the IFX population experienced a loss of response, while this figure was 34.9% ($p = 0.001$) in the ADA group. Optimization occurred in 35.2% of patients, change of anti-TNF in 26.1%, and intestinal surgery in 7.6% of cases. In the IFX group, 46.6% of patients evolved to dose optimization, a statistically superior finding ($p < 0.001$) to the ADA group (14.3%). No statistically significant difference was found after 1 year of treatment between the two groups for the outcomes of change of anti-TNF and indication for surgery, as demonstrated in table 2.

Outcomes according to BMI classification for each of the medications

In the IFX group, 66% of patients with a BMI < 25 experienced a loss of response, compared to 52.9% of patients with a BMI ≥ 25 ($p=0.246$). Optimization occurred in 54.7% of patients with a BMI < 25 , compared to 33.3% of overweight and obese patients ($p=0.046$). In the multivariate analysis at the 1-year time point, the effect of having a BMI ≥ 25 on the loss of response showed a relative risk (RR) of 1.02 ($p=0.930$), in comparison to patients with a BMI < 25 . In the ADA group, 29.6% of patients with a BMI < 25 experienced a loss of response, compared to 42.6% of overweight and obese patients ($p=0.460$). The indication for optimization and change of anti-TNF was similar in both the BMI groupings ($p=0.705$ and 0.490 , respectively) for the ADA (table 3). Being overweight or obese led to a risk of 1.78 for loss of response at the 1-year time point ($p=0.196$). The effect of BMI on the

outcomes was not significant when evaluated for each medication, except for the indication for change of anti-TNF, where the overweight group was observed to have a higher risk ($p=0.026$), regardless of the medication used. The univariate analysis variables with a $p < 0.2$ that compared medications to each other are described in table 4.

No difference was observed for clinical remission free of corticosteroids at 12 weeks for both medications and between the two BMI groups. There was a trend towards have greater clinical response in the BMI < 25 group and more clinical remission in the BMI ≥ 25 group, for those patients receiving treatment with ADA. Clinical remission after 48 weeks of anti-TNF treatment occurred in 74% of IFX users and 76.7% of ADA users ($p=0.864$). In the IFX group, 68.8% of patients with a BMI < 25 and 82.2% with a BMI ≥ 25 experienced clinical remission. In the ADA group, 60% of patients with a BMI < 25 and 85.5% with a BMI ≥ 25 experienced clinical remission.

Comparison of LOR between infliximab and adalimumab according to BMI

In the present study population, 80 patients were in the BMI < 25 group, as shown in table 5. Evaluation of the patient group with a BMI < 25 showed a loss or response to treatment at the 1-year time point in 35 (66%) of IFX patients, in comparison to 29.6% of the ADA group. Optimization was indicated in 54.7% of the IFX group and in 11.1% of the ADA group ($p < 0.001$). Overweight and obesity (BMI ≥ 25) were found in 79 patients, of which, 52.9% of IFX patients experienced a loss of response, versus 42.9% with ADA ($p=0.534$). Optimization of medication was indicated in 33.3% of IFX cases and 17.9% of ADA ($p=0.228$). However, the loss of response in the BMI < 25 group was significantly higher among users of IFX, but being directly related to the higher frequency of IFX optimization. After

adjusting confounding variables for BMI (table 6), no differences were observed in the medications effect on patient weight.

Clinical remission without corticosteroids at 12 weeks was found to be similar in both weight groups, independent of the anti-TNF used. Clinical remission at 48 weeks was similar between BMI groups, independent of medication used.

Influence of BMI on endoscopic findings

Endoscopic remission and endoscopic response after 1 year of IFX were found in 40% and 30% of patients, respectively. In the BMI <25 group, 53.1% of patients presented endoscopic remission, while the absence of ulcers in the 1-year colonoscopy occurred in 26.7% of the overweight and obese group. Endoscopic remission in the sample using IFX was more common in the underweight and eutrophic group, in comparison to the overweight group, however, this difference was not statistically significant (figure 1).

Of the thirty-two patients taking ADA, 40% had endoscopic remission and 22.9% showed an endoscopic response. No differences in remission rates and endoscopic response occurred when comparing the BMI <25 and BMI \geq 25 groups (figure 1).

DISCUSSION

It is known that obese patients with IBD are more prone to developing perianal and penetrating disease, and have higher rates of surgery and hospitalization.⁷⁸ In addition, weight gain appears to negatively influence the response to immunosuppressants and anti-TNFs.¹⁰¹⁻¹⁰³ Nonetheless, the results of studies involving obesity, response to anti-TNFs and

autoimmune diseases remain controversial. In our cohort, we examined the profile of 179 patients with CD, undergoing therapy with anti-TNF, evaluating the effect of BMI on each of the medications and comparing the loss of response between IFX and ADA. In the area of rheumatology, analysis of three randomized and controlled trials of IFX in psoriasis showed no statistically significant difference in the response rate between different bodyweight groups.¹⁰⁴ In patients with rheumatoid arthritis, a prospective cohort study demonstrated that obese patients treated with IFX presented lower rates of clinical response.¹⁰⁵ In patients with CD and a BMI greater than 25, a need to optimize treatment more frequently and earlier was observed, according to Guerbau et al.¹⁰⁷ In the SONIC study, the therapeutic response to combination therapy with IFX and azathioprine did not differ in the following bodyweight groups: < 60Kg, 60-75Kg and > 75Kg.³⁶ Another prospective cohort study, focused specifically on ADA and involving 199 patients, concluded that a higher BMI is a predictive factor independent of treatment optimization.¹⁰² However, these studies were unable to evaluate the impact of obesity on rates of mucosal healing. The influence of obesity on endoscopic remission has until now been poorly studied. Singh and colleagues in a recent cohort with patients receiving placebo in trials of infliximab in IBD did not observe a lower mucosal healing rate in obese patients, after adjusting for covariates (CI, 0.12-2.35; P = 0.31).

110

Approximately half of patients in the present study using anti-TNFs progressed to LOR after 48 weeks of treatment. This number is above previously described results, where at least one third of patients treated with IFX lost response in approximately 48 weeks.^{62, 103} Delayed referral to our specialized center with consequent later initiation of biological medication and receipt of more severe patients may justify this difference in relation to previously described results. Also the ease of optimizing IFX in the infusion center of our

service possibly generated a bias in the indication of IFX in more severe patient cases, as well as a bias in higher optimization frequency of IFX. Through dose sharing, it was possible to increase the dose of this biologic drug long before the possibility of optimizing ADA, at the time of the study. For the ADA, those requiring dose adjustment, change of medication or having an indication for surgery totaled a little more than a third of the population, which is in accordance with other published studies.^{119 108} A review of observational studies showed a similar rate of need for dose escalation for IFX and ADA of approximately 30%.¹²⁰

Although the exact role of adipose tissue remains unclear, it has a pro-inflammatory immunomodulatory effect on CD. Several hypotheses on the role of different adipokines in IBD have been developed and refined in recent years.^{99, 121} Adiponectin, leptin and resistin, in addition to IL-1, IL-6 and TNF-alpha, are cytokines that actively regulate the inflammatory response in CD. The secretion of adiponectin by mesenteric adipocytes could regulate some of the inflammatory reactions observed in CD.⁹² The increase in leptin serum levels would be associated with increased body fat and increased secretion of other proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF-alpha). Synergistically, proinflammatory cytokines also promote leptin expression in inflamed tissues.¹⁰⁰ We investigated the influence of adipose tissue (through evaluation of overweight and obesity) on LOR in patients using IFX and ADA. Analysis of the present cohort did not show a higher percentage of LOR in patients with a BMI > 25, for both the IFX and ADA groups. Even after adjusting for confounding variables related to these anti-TNFs, no changes in the evaluated outcomes were observed (table 5). The RR of a patient being heavier was found not to be statistically significant when assessing loss of response and optimization. However, an increased risk was seen for a change of anti-TNF event in those patients with a BMI \geq 25, using both the anti-TNFs. We believe this difference in anti-TNF modification may have been due to beta-type error. In addition, it

could be that visceral fat plays a more important inflammatory role and is independent of systemic obesity in patients with CD.^{122, 123} BMI may not fully reflect the level of pro-inflammatory fat deposits found in visceral, intramuscular and intrahepatic compartments, which are also risk factors for insulin resistance and metabolic diseases associated with chronic inflammation.⁸¹ Such factors may explain why we did not find a greater impact of overweight and obesity on the response to ADA and IFX in patients with Crohn's disease. It was not possible to conduct other evaluations,¹²⁴ such as waist circumference, skinfolds, bioelectrical impedance or radiological assessment of the visceral fat¹²⁵ due to the retrospective design of our study. Although some observational studies in rheumatology and IBD have shown that obesity can be a negative prognostic factor in LOR, the data are still inconsistent and variable. A systematic review with meta-analysis showed that obesity was associated with a 60% greater chance of anti-TNF failure, when compared to the non-obese, for patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis and psoriatic arthritis. However, this finding was not confirmed in the IBD group.¹⁰⁶ The role of visceral fat may influence this difference between the diseases, and additionally, the dose of anti-TNFs approved for patients with IBD is greater than that used in rheumatologic diseases.¹⁰⁶ Data analysis of the main clinical trials for CD and ulcerative colitis (UC) showed no inferior response to IFX in the obese.¹²⁶ In a retrospective cohort study, Harper and collaborators found a higher rate of drug optimization among obese patients in comparison to those with normal weight.¹⁰³ In contrast, another retrospective cohort study found that a higher BMI was not a predictor of LOR in IFX treatment, although it was shown to modify LOR in ADA users.¹¹⁹ In a retrospective analysis assessing the impact of obesity on IBD, Seminerio and collaborators observed a reduction in mean dose of IFX as the BMI increased in its population, but it was adequate for the patient's ideal weight.⁷⁸ All IFX patients using our

service, regardless of weight and degree of obesity, were given 5mg/kg, or 10mg/kg if dose escalation was required, through the possibility of dose-sharing on the day of infusion. Our group observed an RR of 1.78 (0.74-4.29) for patients using ADA with a BMI ≥ 25 to present LOR. This value was not statistically significant, but it may show a trend that can be confirmed with a sample size increase. In the CLASSIC-II post hoc analysis, patients with a BMI > 29 had a lower rate of clinical remission in comparison to patients with a lower BMI, although this is difficult to compare due to the BMI cutoff point chosen by the authors.¹⁰⁹ In a cohort evaluated by Lie et al, BMI negatively influenced serum ADA levels in the 28th week of treatment.⁵² The few studies of CD published to date show findings that suggest an influence of patient bodyweight on the response to treatment with ADA and its serum levels.^{102, 108, 111, 112} Unfortunately, we still have no broad access to the dosage values of serum levels of the anti-IFX and anti-ADA biologics and antibodies in the public health system of our country. Some studies suggest that low serum concentrations of IFX and ADA, and high antibody levels are associated with a more frequent and faster loss of response.¹²⁷ However, it is not clear if these findings are modified by BMI.¹²⁸ It would be important to correlate our results in accordance with BMI, serum levels, and the presence of antibodies.

In spite of the visible impact of the higher percentage of optimizations in the IFX group, it was not enough to define a higher risk of LOR in this group. We initially hypothesized that the largest LOR would be in the ADA group, due to its subcutaneous administration and fixed dosage. Bodyweight affects the pharmacokinetic properties of most medications, such as distribution volume, drug clearance, and elimination half-life.¹¹⁷ Although we have two medications that block the same cytokine, their pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles are different.^{43, 45} However, the LOR of the overweight and obese patient group receiving ADA was no greater when compared to the group that used weight-

adjustable medication. Despite our study having a retrospective design, our optimization management, drug exchange, and surgical indications have all been conducted within a scientific basis and by an experienced team. In addition, we have adjusted the results for the main possible confounding variables related to the medications. Therefore, we believe that our results show that excess weight may actually not be an impact factor in the therapeutic response of both anti-TNFs, contrary to our initial belief.

It is clear that we cannot base therapeutic decisions on symptoms alone and that strategies for stricter disease control through mucosal healing lead to fewer surgeries and hospitalizations, potentially altering the natural course of the disease.^{129, 130} In our cohort, the overall percentage of patients who achieved mucosal healing after 48 weeks of anti-TNF was 40% for both medications evaluated, with no differences between BMI groups for remission, response, and absence of endoscopic response. However, we do not have an endoscopic evaluation for all our population and only one subgroup could be analyzed. Singh also found no association between obesity and a lower rate of mucosal healing.¹²⁶

We are aware of the limitations of a retrospective cohort. Among the potential biases of our study is our trend to indicate IFX for the most severe patients and in cases of perianal disease. In addition, the retrospective collection of data related to therapeutic decision-making involves a more subjective judgment. Our sample size may also have been underpowered, and in order to ratify our findings, we are establishing a multicentric cohort study.

We concluded that overweight and obesity did not influence the loss of response to treatment when IFX and ADA were compared, nor did it influence clinical remission and endoscopic remission after 48 weeks of treatment. A prospective multicenter study may bring more robust data.

REFERENCES

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
2. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(15):1029-35.
3. Janssen Biologics BV. Remicade (Infliximab) Summary of product characteristics. Leiden N.
4. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33; quiz 591.
5. **Laboratories A.** Humira [package insert]. Chicago, IL: Abbott Laboratories, 2004. [
6. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):760-7.
7. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):674-84.
8. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2247-59.
9. Sharma S, Eckert D, Hyams JS, Mensing S, Thakkar RB, Robinson AM, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):783-92.
10. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(2):71-87.
11. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(4):357-63.
12. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
13. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(5):667-71.
14. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, Roussos A, Koilakou S, Petraki K, et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(3):375-82.
15. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
16. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2857-63.
17. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2118-24.

18. Bultman E, de Haar C, van Liere-Baron A, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, et al. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(3):335-41.
19. Poon SS, Asher R, Jackson R, Kneebone A, Collins P, Probert C, et al. Body Mass Index and Smoking Affect Thioguanine Nucleotide Levels in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(8):640-6.
20. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(9):1007-11.
21. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):359-64.
22. Guerbau L, Gerard R, Duvéau N, Staumont-Sallé D, Branche J, Maunoury V, et al. Patients with Crohn's Disease with High Body Mass Index Present More Frequent and Rapid Loss of Response to Infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):1853-9.
23. Singh S, Proudfoot J, Xu R, Sandborn WJ. Impact of Obesity on Short- and Intermediate-Term Outcomes in Inflammatory Bowel Diseases: Pooled Analysis of Placebo Arms of Infliximab Clinical Trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(10):2278-84.
24. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(9):987-95.
25. Baert F, Glorieus E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis.* 2013;7(2):154-60.
26. Bhalme M, Sharma A, Keld R, Willert R, Campbell S. Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(5):543-9.
27. Einarson TR, Bereza BG, Ying Lee X, Lelli F. Dose escalation of biologics in Crohn's disease: critical review of observational studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(8):1433-49.
28. Karrasch T, Schaeffler A. Adipokines and the role of visceral adipose tissue in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2016;29(4):424-38.
29. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(35):7868-81.
30. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, Kihara S, Okamoto Y, Funahashi T, et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54(6):789-96.
31. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334(4):1092-101.
32. Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L, Rousseaux C, Dubuquoy C, Decourcelle C, et al. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut.* 2012;61(1):78-85.
33. Li Y, Zhu W, Zuo L, Shen B. The Role of the Mesentery in Crohn's Disease: The Contributions of Nerves, Vessels, Lymphatics, and Fat to the Pathogenesis and Disease Course. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(6):1483-95.
34. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Higuchi LM, Fuchs CS, Richter JM, et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(2):361-8.
35. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.
36. Erhayiem B, Dhingsa R, Hawkey CJ, Subramanian V. Ratio of visceral to subcutaneous fat area is a biomarker of complicated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(8):684-7.e1.
37. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Vande Castele N, Zarrinpar A, Prokop LJ, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-

mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(5):e0195123.

38. Singh S, Proudfoot J, Xu R, Sandborn WJ. Obesity and Response to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: Pooled Analysis of Individual Participant Data from Clinical Trials. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(6):883-9.

39. Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1112-22.

40. Lie MR, Peppelenbosch MP, West RL, Zelinkova Z, van der Woude CJ. Adalimumab in Crohn's disease patients: pharmacokinetics in the first 6 months of treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1202-8.

41. Ward MG, Warner B, Unsworth N, Chuah SW, Brownclarke C, Shieh S, et al. Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn's disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):150-61.

42. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Selvaraj F, Princen F, et al. Anti-TNF Therapeutic Drug Monitoring in Postoperative Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(6):653-61.

43. Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Van Assche G, Robinson AM. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(2):349-58.

44. Bond A, Asher R, Jackson R, Sager K, Martin K, Kneebone A, et al. Comparative analysis of the influence of clinical factors including BMI on adalimumab and infliximab trough levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(3):271-6.

45. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*. 2014;63(1):88-95.

46. Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, Ashcroft A, Walmsley R, Day AS, et al. Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):824-31.

Table 1 – Sample characteristics

Variables	Sample total (n=179)	Infliximab (n=116)	Adalimumab (n=63)	p
Female	99 (55.3)	63 (54.3)	36 (57.1)	0.836
Age of diagnosis	28.8 ± 13.2	27.7 ± 13.9	30.6 ± 11.8	0.176
Montreal – Age of diagnosis				0.044
A1	30 (16.9)	25 (21.9)*	5 (7.9)	
A2	117 (66.1)	69 (60.5)	48 (76.2)*	
A3	30 (16.9)	20 (17.5)	10 (15.9)	
Montreal – Location at diagnosis				0.156
Ileum	56 (31.5)	32 (27.8)	24 (38.1)	
Colon	37 (20.8)	29 (25.2)	8 (12.7)	
Ileocolon	77 (43.3)	51 (44.3)	26 (41.3)	
Ileum + upper digestive tract	3 (1.7)	1 (0.9)	2 (3.2)	
Colon + upper digestive tract	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	
Ileocolon + upper digestive tract	4 (2.2)	2 (1.7)	2 (3.2)	
Montreal – Behavior at diagnosis				0.122
Inflammatory	25 (14)	15 (13)	10 (15.9)	
Stricturing	51 (28.7)	27 (23.5)	24 (38.1)	
Penetrating	31 (17.4)	19 (16.5)	12 (19)	
Inflammatory + perianal	32 (18)	24 (20.9)	8 (12.7)	
Stricturing + perianal	28 (15.7)	23 (20)	5 (7.9)	
Penetrating + perianal	11 (6.2)	7 (6.1)	4 (6.3)	
Perianal disease	71 (39.9)	54 (47)	17 (27)	0.015
Duration of disease in months until anti-TNF begins ^c	62.9 (23.2 a 119.1)	57.5 (13.4 a 107.9)	68.5 (35.5 a 177.7)	0.006
Current smoker	18 (10.1)	12 (10.3)	6 (9.7)	0.872
Former smoker	12 (6.7)	7 (6)	5 (8.1)	0.872
Age at start of anti-TNF	36.5 ± 15.1	33.9 ± 14.5	40.5 ± 15.8	0.005
BMI pre anti-TNF	24.3 ± 5.7	24.1 ± 6.0	24.8 ± 5.1	0.402

BMI classification prior to anti-TNF				0.277
Low weight	18 (10.5)	15 (13.6)	3 (4.9)	
Eutrophic	85 (49.7)	55 (50)	30 (49.2)	
Overweight	47 (27.5)	27 (24.5)	20 (32.8)	
Obesity	21 (12.3)	13 (11.8)	8 (13.1)	
Intestinal surgery prior to anti-TNF	52 (29.1)	28 (24.1)	24 (38.1)	0.073
Type of intestinal surgery prior to anti-TNF				0.135
Ileocelectomy	23 (46)	14 (51.9)	9 (39.1)	
Enterectomy	15 (30)	5 (18.5)	10 (43.5)	
Colectomy	3 (6)	1 (3.7)	2 (8.7)	
Ileocelectomy + colectomy	5 (10)	3 (11.1)	2 (8.7)	
Derivative colostomy	4 (8.9)	4 (14.8)	0 (0)	
Hypoalbuminemia pre-anti-TNF	25 (23.1)	18 (26.1)	7 (17.9)	0.468
Iron deficiency pre-anti-TNF	61 (58.1)	39 (55.7)	22 (62.9)	0.624
Anemia pre-anti-TNF	88 (52.1)	62 (56.9)	26 (43.3)	0.127
Thrombocytosis pre-anti-TNF	24 (14.3)	19 (17.6)	5 (8.3)	0.158
Raised CRP pre-anti-TNF	123 (74.5)	88 (82.2)	35 (60.3)	0.004
Raised ESR pre-anti-TNF	108 (69.7)	74 (74.7)	34 (60.7)	0.100
Indication for 1° anti-TNF				0.014
Luminal activity	62 (34.6)	34 (29.3)	28 (44.4)*	
Fistula	23 (12.8)	16 (13.8)	7 (11.1)	
Perianal disease	45 (25.1)	36 (31)*	7 (11.1)	
Extra-intestinal manifestations	2 (1.1)	2 (1.7)	0 (0)	
Postoperative Recurrence	16 (8.9)	6 (5.2)	10 (15.9)*	
Stenosis	31 (17.3)	22 (19)	9 (14.3)	
Use of corticosteroids with anti-TNF (3 mo)	65 (36.5)	53 (46.1)	12 (19)	0.001
Maintenance of the corticosteroids after initial 3 mo	11 (16.9)	9 (17)	2 (16.7)	1.000
Immunosuppressor use prior to 1° anti-TNF				
Azathioprine	145 (81.5)	95 (82.6)	50 (79.4)	0.741
Methotrexate	12 (6.7)	8 (7.0)	4 (6.3)	1.000
Combination therapy with 1° anti-TNF	160 (89.4)	110 (94.8)	50 (79.4)	0.003
Azathioprine	149 (93.7)	102 (93.6)	47 (94)	1.000
Methotrexate	10 (6.3)	7 (6.4)	3 (6.0)	1.000

(*) Statistically significant association according to adjusted residuals test at a 5% significance level

(°) Described by mean ± standard deviation, median (25-75 percentiles) or n (%)

Table 2 - Outcomes

Variables	Sample total (n=179)	Infliximab (n=116)	Adalimumab (n=63)	p
Loss of response after 1 y of 1° anti-TNF	93 (52.0)	71 (61.2)	22 (34.9)	0.001
Optimization of 1° anti-TNF	63 (35.2)	54 (46.6)	9 (14.3)	<0.001
Change of anti-TNF	4 (26.1)	30 (27.8)	13 (22.8)	0.613
Clinical evaluation at 12 wk of 1° anti-TNF				0.224
Clinical response	53 (30.1)	39 (34.5)	14 (22.2)	
Clinical remission	121 (68.8)	73 (64.6)	48 (76.2)	
No response	2 (1.1)	1 (0.9)	1 (1.6)	
Clinical remission without corticosteroids at 12 wk	117 (66.9)	69 (61.6)	48 (76.2)	0.072
Intestinal surgery after 48 wk of anti-TNF	13 (7.6)	10 (9.3)	3 (4.8)	0.379
Intestinal surgery type after 48 wk of anti-TNF				0.164
Ileocelectomy	6 (46.2)	6 (60)	0 (0)	
Enterectomy	4 (30.8)	2 (20)	2 (66.7)	
Colectomy	3 (23.1)	2 (20)	1 (33.3)	
Clinical evaluation at 48 wk of anti-TNF				0.864
Clinical response	33 (20.6)	21 (21)	12 (20)	
Clinical remission	120 (75)	74 (74)	46 (76.7)	
No response	7 (4.4)	5 (5)	2 (3.3)	
BMI at 48 wk	25.7 ± 5.6	25.8 ± 6	25.5 ± 4.8	0.694
BMI classification after 48 wk of anti-TNF				0.271
Underweight	7 (4.4)	7 (6.7)	0 (0)	
Eutrophic	73 (45.9)	46 (44.2)	27 (49.1)	
Overweight	54 (34)	35 (33.7)	19 (34.5)	
Obese	25 (15.7)	16 (15.4)	9 (16.4)	
Ulcers in colonoscopy at 48 wk				0.671
Endoscopic remission	42/105 (40.0)	28/70 (40.0)	14/35 (40.0)	
Endoscopic response	29/105 (27.6)	21/70 (30.0)	8/35 (22.9)	
Endoscopic progression	34/105 (32.4)	21/70 (30.0)	13/35 (37.1)	

Table 3 – Outcomes related to each anti-TNF according to BMI classification after 1 year for each anti-TNF

Variables	Infliximab (n=104)			Adalimumab (n=55)		
	Underweight + Eutrophic (n=53)	Overweight + obese (n=51)	p	Underweight + Eutrophic (n=27)	Overweight + obese (n=28)	p
Loss of response after 1 y of 1° anti-TNF	35 (66.0)	27 (52.9)	0.246	8 (29.6)	12 (42.9)	0.460
Optimization of 1° anti-TNF	29 (54.7)	17 (33.3)	0.046	3 (11.1)	5 (17.9)	0.705
Change of anti-TNF	14 (26.9)	15 (33.3)	0.642	4 (17.4)	8 (29.6)	0.490
Clinical evaluation at 12 wk of 1° anti-TNF			0.610			0.808
Clinical response	16 (31.4)	16 (32)		6 (22.2)	7 (25)	
Clinical remission	34 (66.7)	34 (68)		21 (77.8)	21 (75)	
No response	1 (2.0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Clinical remission without corticosteroids	32 (64.0)	33 (66.0)	1.000	21 (77.8)	21 (75.0)	1.000
Intestinal surgery after 1 y of anti-TNF	6 (11.8)	3 (6.0)	0.487	2 (7.4)	1 (3.6)	0.611
Clinical evaluation at 48 wk of anti-TNF			0.294			0.085
Clinical response	12 (25)	7 (15.6)		9 (36)	3 (10.7)	
Clinical remission	33 (68.8)	37 (82.2)		15 (60)	24 (85.7)	
No response	3 (6.3)	1 (2.2)		1 (4)	1 (3.6)	

Table 4 – Multivariate analysis with Poisson regression evaluating the effect of overweight + obesity on outcomes, according to the medication.

Variables	IFX (n=104)		ADA (n=55)	
	RR (CI 95%)	p	RR (CI 95%)	p
Loss of response after 1 y of 1° anti-TNF	1.02 (0.67-1.54)	0.930	1.78 (0.74-4.29)	0.196
Optimization of 1° anti-TNF	0.68 (0.40-1.14)	0.144	1.68 (0.26-10.9)	0.588
Change of anti-TNF	2.81 (1.27-6.22)	0.011	4.69 (1.20-18.3)	0.026

Outcomes adjusted for: age at diagnosis, Montreal classification for location and behavior, perianal disease, disease duration till start of anti-TNF, age at start of anti-TNF, surgery before starting anti-TNF, anemia, thrombocytosis, raised CRP and ESR at the start of anti-TNF treatment, use of corticosteroids with first biologic, and combination therapy.

Table 5 – Outcomes according to medication for each BMI classification

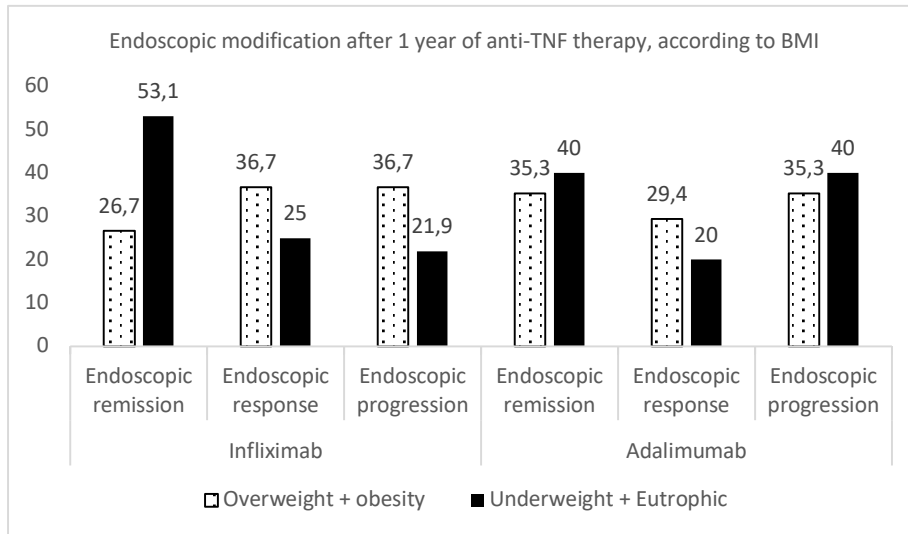
Variables	Underweight + eutrophic (n=80)			Overweight+ obese (n=79)		
	IFX (n=53)	ADA (n=27)	p	IFX (n=51)	ADA (n=28)	p
Loss of response after 1 y of 1° anti-TNF	35 (66.0)	8 (29.6)	0.004	27 (52.9)	12 (42.9)	0.534
Optimization of 1° anti-TNF	29 (54.7)	3 (11.1)	< 0.001	17 (33.3)	5 (17.9)	0.228
Change of anti-TNF	14 (26.9)	4 (17.4)	0.550	15 (33.3)	8 (29.6)	0.948
Clinical evaluation at 3 mo of 1° anti-TNF			0.506			0.695
Clinical response	16 (31.4)	6 (22.2)		16 (32)	7 (25)	
Clinical remission	34 (66.7)	21 (77.8)		34 (68)	21 (75)	
No response	1 (2.0)	0(0)		0 (0)	0 (0)	
Clinical remission without corticosteroids	32 (64.0)	21 (77.8)	0.323	33 (66.0)	21 (75.0)	0.568
Intestinal surgery after 1 y of anti-TNF	6 (11.8)	2 (7.4)	0.707	3 (6.0)	1 (3.6)	1.000
Clinical evaluation after 1 y of anti-TNF			0.596			0.804
Clinical response	12 (25)	9 (36)		7 (15.6)	3 (10.7)	
Clinical remission	33 (68.8)	15 (60)		37 (82.2)	24 (85.7)	
No response	3 (6.3)	1 (4)		1 (2.2)	1 (3.6)	

Table 6 – Multivariate analysis with Poisson regression evaluating the effect of ADA on the outcomes, according to BMI groups

Variables	Underweight + eutrophic		Overweight+ obese	
	RR (CI 95%)	p	RR (CI 95%)	p
Loss of response after 1 y of 1° anti-TNF	0.66 (0.25-1.77)	0.410	0.83 (0.49-1.39)	0.477
Optimization of 1° anti-TNF	0.45 (0.13-1.58)	0.209	0.64 (0.22-1.90)	0.426
Change of anti-TNF	1.28 (0.18-8.89)	0.805	0.81 (0.37-1.77)	0.603

Outcomes adjusted for: age at diagnosis, Montreal classification for location and behavior, perianal disease, disease duration till start of anti-TNF, age at start of anti-TNF, surgery before starting anti-TNF, anemia, thrombocytosis, raised CRP and ESR at the start of anti-TNF treatment, use of corticosteroids with first biologic, and combination therapy.

Figure 1 – Endoscopic modification after 1 year of anti-TNF therapy, according to BMI



p = 0.103 for IFX and p = 0.828 for ADA.

6 CONCLUSÕES

- A população em estudo totalizou 191 pacientes. Doze pacientes foram excluídos devido à perda de seguimento e dados faltantes.
- Dos 179 pacientes avaliados, 93 (52%) apresentaram PR 48 semanas após o início do anti-TNF. Em análise univariada, no grupo IFX, 61,2% dos pacientes perderam resposta, enquanto no grupo do ADA a taxa foi de 34,9% ($p=0,001$).
- Otimização foi indicada em 63 pacientes (35,2%) e troca de anti-TNF em 43 pacientes (26,1%). Treze pacientes (7,6%) foram submetidos à cirurgia (enterectomia, ileocelectomia ou colectomia) por PR após 48 semanas.
- No grupo em uso de IFX, 46,6% dos pacientes foram submetidos à otimização da medicação, através de ajuste de dose ou encurtamento do intervalo de administração. No grupo em uso de ADA, 14,3% dos pacientes foram submetidos à otimização, através da redução do intervalo de administração. A facilidade em otimizar o IFX no centro de infusão do nosso serviço possivelmente gerou um viés de indicação do IFX em pacientes mais graves, bem como gerou um viés de maior frequência de otimização do IFX. Através do compartilhamento de doses, propiciou-se o aumento da dose desse biológico muito antes da possibilidade de otimizar o ADA, que ainda não era contemplada no protocolo do Ministério da Saúde brasileiro.
- Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de PR entre pacientes com $IMC < 25$ (66%) e $IMC \geq 25$ (52,9%) que estavam em uso de IFX ($p=0,246$).
- Otimização do IFX foi indicada em 54,7% dos pacientes com $IMC < 25$ em comparação a 33,3% daqueles com $IMC \geq 25$ ($p=0,046$).
- No grupo que estava em uso de ADA, 29,6% dos pacientes com $IMC < 25$ apresentaram PR e 42,6% daqueles com $IMC \geq 25$ ($p=0,460$).

- Indicação de otimização e de troca do anti-TNF foi equivalente em ambos os blocos de IMC ($p=0,705$ e $0,490$ respectivamente) para o ADA.
- Sobrepeso e obesidade ($IMC \geq 25$) acarretaram um risco relativo (RR) de $1,02$ ($0,67-1,54$) para PR em 48 semanas para os usuários de IFX. Para os usuários de ADA, $IMC \geq 25$ acarretou um RR de $1,78$ ($0,74 - 4,29$) para PR no mesmo período. Todavia, o efeito do IMC nos desfechos não foi estatisticamente significativo quando avaliado em cada medicamento, exceto para a indicação de troca de anti-TNF, onde se observou que o grupo de excesso de peso tem maior risco ($p=0,026$), independente da medicação.
- Não houve diferença na remissão clínica livre de corticoide em 12 semanas para as duas medicações e entre os dois agrupamentos de IMC. Houve tendência a ter mais resposta clínica no grupo $IMC < 25$ em uso de ADA e mais remissão clínica no grupo $IMC \geq 25$ com ADA. Remissão clínica após 48 semanas de tratamento anti-TNF ocorreu em 74% dos usuários de IFX e em $76,7\%$ dos usuários de ADA ($p=0,864$). No grupo do IFX, $68,8\%$ dos pacientes com $IMC < 25$ e $82,2\%$ com $IMC \geq 25$ obtiveram remissão clínica. Entre os recebedores de ADA, 60% com $IMC < 25$ e $85,5\%$ com $IMC \geq 25$ obtiveram remissão clínica.
- De 159 pacientes avaliados com IMC, 80 pacientes estavam no grupo $IMC < 25$. Entre esses pacientes sem excesso de peso, 35 (66%) dos que estavam em uso de IFX apresentaram PR após 48 semanas versus $29,6\%$ no grupo do ADA ($p=0,004$). A PR foi significativamente mais elevada entre aqueles que utilizaram IFX, porém foi diretamente relacionada a maior frequência de otimização do IFX. Ajustadas as variáveis confundidoras para o IMC, não foram observadas diferenças no efeito das medicações sobre o peso dos pacientes.

- Sobrepeso e obesidade ($IMC \geq 25$) foram encontrados em 79 pacientes. Neste grupo, 52,9% pacientes com IFX perderam resposta versus 42,9% com ADA ($p=0,534$). Houve indicação de otimização em 33,3% dos usuários de IFX e 17,9% naqueles em uso de ADA ($p=0,228$).
- Remissão clínica sem corticoide em 12 semanas mostrou-se equivalente para $IMC < 25$ e $IMC \geq 25$, independente do anti-TNF utilizado. Remissão clínica em 48 semanas também foi equivalente entre os grupos de IMC , independente da medicação.
- Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa remissão e resposta endoscópica com uso de IFX entre pacientes com $IMC < 25$ e $IMC \geq 25$
- Não houve diferenças nas taxas de remissão e resposta endoscópica comparando os grupos de $IMC < 25$ e $IMC \geq 25$ para os usuários de ADA

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sobrepeso e a obesidade não influenciaram na perda de resposta ao tratamento, comparando IFX e ADA, bem como não influenciaram na remissão clínica e na remissão endoscópica após 48 semanas de tratamento. Um estudo prospectivo multicêntrico poderá trazer dados mais robustos, que irão corroborar estes resultados.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
2. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, et al. Crohn's disease. *BMJ* 2014;349:g6670.
3. Aniwaniwan S, Park SH, Loftus EV. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:463-480.
4. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:720-7.
5. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:942-51.
6. Baumgart DC, Bernstein CN, Abbas Z, et al. IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010--Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:639-44.
7. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:857-863.
8. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018;390:2769-2778.
9. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009;46:20-5.
10. Parente JM, Coy CS, Campelo V, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2015;21:1197-206.
11. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.
12. WS C. Doença inflamatória intestinal. 2.ed. Barueri, SP: Manole, 2015. . In: CW S, ed, 2015.
13. DB C. Doenças Inflamatórias Intestinais: Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2011. In: Moss A, ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2011.
14. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:211-22.
15. Arora G, Singh G, Vadhavkar S, et al. Incidence and risk of intestinal and extra-intestinal complications in Medicaid patients with inflammatory bowel disease: a 5-year population-based study. *Dig Dis Sci* 2010;55:1689-95.
16. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239-54.
17. Barrie A, Plevy S. Treatment of immune-mediated extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease with infliximab. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:883-93.
18. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
19. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon* 2018;64:20-57.
20. Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, et al. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014;20:15374-81.

21. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
22. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
23. Epstein D, Watermeyer G, Kirsch R. Review article: the diagnosis and management of Crohn's disease in populations with high-risk rates for tuberculosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1373-88.
24. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut* 2006;55:1561-7.
25. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1770-5.
26. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
27. Panaccione R, Colombel JF, Louis E, et al. Evolving definitions of remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1645-53.
28. Zisman TL, Rubin DT. Novel diagnostic and prognostic modalities in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2010;94:155-78.
29. Thalmaier D, Dambacher J, Seiderer J, et al. The +1059G/C polymorphism in the C-reactive protein (CRP) gene is associated with involvement of the terminal ileum and decreased serum CRP levels in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1105-15.
30. Tromm A, Tromm CD, Hüppe D, et al. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:774-8.
31. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426-31.
32. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40-6.
33. 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.
34. Danese S, Motte Cd CeL, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004;99:938-45.
35. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;7:556-85.
36. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
37. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33 Suppl 3:S158-73.
38. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, et al. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD008870.
39. Nielsen OH, Munck LK. Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:160-70.
40. Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:9675-90.
41. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667.

42. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
43. Janssen Biologics BV. Remicade (Infliximab) Summary of product characteristics. Leiden N.
44. 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; quiz 464.
45. **Laboratories A.** Humira [package insert]. Chicago, IL: Abbott Laboratories, 2004.
46. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1250-6.
47. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:635-46.
48. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1443-53.
49. van Schie KA, Hart MH, de Groot ER, et al. The antibody response against human and chimeric anti-TNF therapeutic antibodies primarily targets the TNF binding region. *Ann Rheum Dis* 2015;74:311-4.
50. Vande Casteele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharmacol* 2015;55 Suppl 3:S39-50.
51. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1211-28.
52. Lie MR, Peppelenbosch MP, West RL, et al. Adalimumab in Crohn's disease patients: pharmacokinetics in the first 6 months of treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1202-8.
53. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015;64:1539-45.
54. Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5 Suppl 1:S37-47.
55. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349-62.
56. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008794.
57. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:30-51.
58. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
59. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
60. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, et al. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012;6:143-53.

61. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, et al. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:357-63.
62. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:987-95.
63. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:760-7.
64. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:674-84.
65. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-610.
66. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-38.
67. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007;56:453-5.
68. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162-9.
69. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1291-1302.
70. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, et al. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:317-33.
71. Schnitzler F, Fidler 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.
72. Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology* 2013;145:978-986.e5.
73. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* 1999;50:667-71.
74. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-1111.e2.
75. 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.
76. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-9.e3.
77. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
78. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, et al. Impact of Obesity on the Management and Clinical Course of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2857-63.

79. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2162-8.
80. Bin CM, Flores C, Alvares-da-Silva MR, et al. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, anthropometry, and biochemical markers in assessing nutritional status of patients with Crohn's disease in clinical remission. *Dig Dis Sci* 2010;55:137-44.
81. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:361-8.
82. Mendall MA, Gunasekera AV, John BJ, et al. Is obesity a risk factor for Crohn's disease? *Dig Dis Sci* 2011;56:837-44.
83. Blain A, Cattani S, Beaugier L, et al. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 2002;21:51-7.
84. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, et al. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:482-8.
85. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2013;145:970-7.
86. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev* 2014;13:981-1000.
87. Schäffler A, Herfarth H. Creeping fat in Crohn's disease: travelling in a creeper lane of research? *Gut* 2005;54:742-4.
88. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, et al. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One* 2012;7:e37160.
89. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
90. Denson LA, Kim MO, Bezold R, et al. A randomized controlled trial of growth hormone in active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:130-9.
91. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
92. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:789-96.
93. Slonim AE, Bulone L, Damore MB, et al. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1633-7.
94. Valentini L, Wirth EK, Schweizer U, et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2009;25:172-81.
95. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, et al. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:789-94.
96. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42.
97. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:100-5.
98. Konrad A, Lehrke M, Schachinger V, et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:1070-4.
99. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:7868-81.
100. Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334:1092-101.

101. Poon SS, Asher R, Jackson R, et al. Body Mass Index and Smoking Affect Thioguanine Nucleotide Levels in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:640-6.
102. Bultman E, de Haar C, van Liere-Baron A, et al. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:335-41.
103. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2118-24.
104. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1007-11.
105. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, et al. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:359-64.
106. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0195123.
107. Guerbau L, Gerard R, Duveau N, et al. Patients with Crohn's Disease with High Body Mass Index Present More Frequent and Rapid Loss of Response to Infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1853-1859.
108. Bhalme M, Sharma A, Keld R, et al. Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:543-9.
109. Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1112-22.
110. Singh S, Proudfoot J, Xu R, et al. Impact of Obesity on Short- and Intermediate-Term Outcomes in Inflammatory Bowel Diseases: Pooled Analysis of Placebo Arms of Infliximab Clinical Trials. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2278-2284.
111. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Anti-TNF Therapeutic Drug Monitoring in Postoperative Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:653-661.
112. Ward MG, Warner B, Unsworth N, et al. Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn's disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:150-161.
113. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
114. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33; quiz 591.
115. Dotan I, Ron Y, Yanai H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2247-59.
116. Sharma S, Eckert D, Hyams JS, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:783-92.
117. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:71-87.
118. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M, et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:375-82.
119. Baert F, Glorieus E, Reenaers C, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis* 2013;7:154-60.

120. Einarson TR, Bereza BG, Ying Lee X, et al. Dose escalation of biologics in Crohn's disease: critical review of observational studies. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1433-1449.
121. Karrasch T, Schaeffler A. Adipokines and the role of visceral adipose tissue in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2016;29:424-438.
122. Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L, et al. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut* 2012;61:78-85.
123. Li Y, Zhu W, Zuo L, et al. The Role of the Mesentery in Crohn's Disease: The Contributions of Nerves, Vessels, Lymphatics, and Fat to the Pathogenesis and Disease Course. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1483-95.
124. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
125. Erhayiem B, Dhingsa R, Hawkey CJ, et al. Ratio of visceral to subcutaneous fat area is a biomarker of complicated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:684-687.e1.
126. Singh S, Proudfoot J, Xu R, et al. Obesity and Response to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: Pooled Analysis of Individual Participant Data from Clinical Trials. *Am J Gastroenterol* 2018;113:883-889.
127. Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:349-58.
128. Bond A, Asher R, Jackson R, et al. Comparative analysis of the influence of clinical factors including BMI on adalimumab and infliximab trough levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:271-6.
129. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut* 2014;63:88-95.
130. Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, et al. Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:824-31.

9 ANEXOS: DOCUMENTO DE COLETA DE DADOS

ANEXO 1 – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DOS PACIENTES - INFLIXIMABE

Código paciente	
Prontuário	
Data de nascimento	
Sexo	
Data do diagnóstico	
Data do início dos sintomas	
Data do início de IFX	
Data da otimização de IFX	
IMC no diagnóstico	
IMC pré-IFX	
IMC pós 1 ano de uso do IFX	
IMC pré-otimização do IFX	
IHB no diagnóstico	
IHB pré-IFX	
IHB pós 1 ano de uso do IFX	
IHB pré-otimização de IFX	
PCR no diagnóstico	
PCR pré-IFX	
PCR pós 1 ano de uso do IFX	
PCR pré-otimização de IFX	
VHS no diagnóstico	
VHS pré-IFX	
VHS pós 1 ano de uso do IFX	
VHS pré-otimização de IFX	
SES-CD no diagnóstico	
SES-CD pré-IFX	
SES-CD pós 1 ano de uso do IFX	
SES-CD pré-otimização de IFX	
Rutgeerts no diagnóstico	
Rutgeerts pré-IFX	
Rutgeerts pós 1 ano de uso do IFX	
Rutgeerts pré-otimização de IFX	
Alteração em TC no diagnóstico	
Alteração em TC pré-IFX	
Alteração em TC 1 ano pós-IFX	
Alteração em TC pré-otimização de IFX	
Alteração em RNM no diagnóstico	
Alteração em RNM pré-IFX	
Alteração em RNM 1 ano pós-IFX	
Alteração em RNM pré-otimização de IFX	

ANEXO 2 – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DOS PACIENTES - ADALIMUMABE

Código paciente	
Prontuário	
Data de nascimento	
Sexo	
Data do diagnóstico	
Data do início dos sintomas	
Data do início de ADA	
Data da otimização de ADA	
IMC no diagnóstico	
IMC pré-ADA	
IMC pós 1 ano de uso do ADA	
IMC pré-otimização de ADA	
IHB no diagnóstico	
IHB pré-ADA	
IHB pós 1 ano de uso do ADA	
IHB pré-otimização de ADA	
PCR no diagnóstico	
PCR pré-ADA	
PCR pós 1 ano de uso do ADA	
PCR pré-otimização de ADA	
VHS no diagnóstico	
VHS pré-ADA	
VHS pós 1 ano de uso do ADA	
VHS pré-otimização de ADA	
SES-CD no diagnóstico	
SES-CD pré-ADA	
SES-CD pós 1 ano de uso do ADA	
SES-CD pré-otimização de ADA	
Rutgeerts no diagnóstico	
Rutgeerts pré-ADA	
Rutgeerts pós 1 ano de uso do ADA	
Rutgeerts pré-otimização de ADA	
Alteração em TC no diagnóstico	
Alteração em TC pré-ADA	
Alteração em TC 1 ano pós-ADA	
Alteração em TC pré-otimização de ADA	
Alteração em RNM no diagnóstico	
Alteração em RNM pré-ADA	
Alteração em RNM 1 ano pós-ADA	
Alteração em RNM pré-otimização de ADA	

10 ANEXOS: TERMO DE COMPROMISSO

ANEXO 3 – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA – FAMED

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Termo de Compromisso de Utilização de Dados

Título do projeto: A resposta terapêutica aos anti-TNFs nos pacientes com doença de Crohn é afetada pelo índice de massa corporal?

Pesquisadores responsáveis: Cristina Flores e Carla Bortolin Fonseca

Telefone para contato: (51) 3359-8307 (Serviço de Gastroenterologia do HCPA)

Local da coleta de dados: Serviço de Gastroenterologia e Ambulatório de DII do HCPA

Os autores do projeto de pesquisa comprometem-se a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e banco de dados referentes a pacientes atendidos no ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais e no Centro de Infusões do Hospital Dia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que essas informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos pacientes. Declaram que irão cumprir todos os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20 ____.

_____ - Assinatura do pesquisador responsável - CPF _____

_____ - Assinatura do participante da equipe - CPF _____