



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA – FAMED

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Roberta Cristina Petry

**FATORES ASSOCIADOS A NECESSIDADE DE OTIMIZAÇÃO DE DOSE DE
INFLIXIMABE EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

PORTO ALEGRE

2020

Roberta Cristina Petry

**FATORES ASSOCIADOS A NECESSIDADE DE OTIMIZAÇÃO DE DOSE DE
INFLIXIMABE EM PACIENTE COM DOENÇA DE CROHN**

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.

Área de concentração: Gastroenterologia e Hepatologia

Orientadora: Dra. Cristina Flores

PORTO ALEGRE

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Petry, Roberta Cristina

Fatores associados a necessidade de otimização de dose de infliximabe em pacientes com doença de Crohn / Roberta Cristina Petry. -- 2020.

55 f.

Orientadora: 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, 2020.

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Doença de Crohn. 3. Infliximabe. I. Flores, Cristina, orient.
II. Título.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra Crstina Flores, por todo o conhecimento compartilhado e incentivo, minha admiração e meu muito obrigada. Obrigada por mostrar que a medicina é feita de muito estudo e ciência, e que o objetivo maior disso é proporcionar o melhor aos nossos pacientes. Me orgulho por tudo que aprendi contigo e, principalmente, por hoje te chamar de amiga.

Ao Prof Dr Carlos Fernando de Magalhães Francesconi pelas valiosas contribuições no início deste mestrado.

Aos queridos colegas do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do HCPA César Al-Alam Elias, Gustavo Drügg Hahn e Richard de Borba Magalhães pela parceria e amizade. Um agradecimento especial às minhas grandes amigas e colegas de mestrado Carla Bortolin Fonseca e Luciana dos Santos Harlacher, por termos andado juntas desde o início da pós-graduação e dividirmos nossas angústias e vitórias.

À minha família, meu pai Miguel, minha mãe Clélia, meu irmão Frederico e minha irmã Natália, pelos exemplos de pessoas que são e por provarem que a distância física jamais será uma barreira para a troca de carinho.

Ao Marcos pela pessoa maravilhosa que é, pelo apoio constante e paciência infinita. À Marina, pelo simples fato de existir.

Obrigada a todos que de alguma forma contribuíram para o êxito deste desafio.

SUMÁRIO

1	RESUMO	1
2	ABSTRACT	3
3	LISTA DE ABREVIATURAS	5
4	LISTA DE TABELAS DA DISSERTAÇÃO	7
5	LISTA DE TABELAS DO ARTIGO	8
6	LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO	9
7	INTRODUÇÃO.....	10
8	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
	8.1 Definição.....	11
	8.2 Diagnóstico	11
	8.2.1 Avaliação clínica	11
	8.2.2 Avaliação endoscópica	13
	8.2.3 Avaliação laboratorial	15
	8.2.4 Avaliação radiológica.....	16
	8.3 Tratamento.....	17
9	JUSTIFICATIVA.....	20
10	QUESTÃO DE PESQUISA.....	21

11 HIPÓTESE	22
12 OBJETIVOS.....	23
12.1 Objetivo Geral	23
12.2 Objetivos específicos	23
13 ARTIGO ORIGINAL.....	24
14 CONCLUSÕES.....	36
15 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
16 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
17 ANEXOS.....	45
17.1 Fluxograma de Seleção dos Pacientes.....	45
17.2 Termo de compromisso para utilização de dados e prontuários.....	46
17.3 Instrumento para coleta de dados.....	46

1 RESUMO

Introdução: A terapia biológica revolucionou o tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DII) aumentando os índices de remissão de doença. Apesar disso, uma porcentagem significativa dos pacientes pode apresentar resposta parcial ou perda de resposta com o passar do tempo. Tais pacientes necessitam de otimização terapêutica, seja por aumento da dose ou redução do intervalo entre as infusões.

Objetivos: Identificar os possíveis fatores relacionados a necessidade de otimização de dose de Infliximabe (IFX) em pacientes com Doença de Crohn (DC).

Método: Foi conduzida uma coorte retrospectiva com segmento prospectivo, incluindo pacientes com diagnóstico de DC em acompanhamento no Centro de infusões do Hospital Dia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram coletados, através de revisão de prontuário e entrevista com o paciente, dados demográficos, variáveis clínicas, laboratoriais, endoscópicas e radiológicas em quatro momentos: no diagnóstico, na indicação do IFX, na semana 14 de tratamento e ao final de 1 ano de tratamento.

Resultados: Foram avaliados 121 pacientes. Destes, 58 (47,93%), foram submetidos a otimização da dose de IFX. Ao avaliar se os fatores de pior prognóstico epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e endoscópicos se relacionavam com a necessidade de otimização, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos (otimizados e não otimizados) em relação a anemia ($p=0.019$) e manutenção da elevação de proteína C reativa (PCR) na semana 14 ($p=0.039$). Após o ajuste pelo modelo multivariado apenas a manutenção da elevação da PCR na semana 14

permaneceu estatisticamente significativa, com risco 119% maior de otimizar o tratamento quando comparados àqueles com PCR normal.

Conclusão: Dentre todos os fatores analisados, apenas a manutenção da elevação de PCR acima do limite de normalidade na semana 14 foi associado à necessidade de otimização de dose de IFX. Isso é condizente com a literatura que descreve a semana 14 como um momento ideal de avaliação dos níveis sérico de imunobiológico como preditor de resposta sustentada. Assim, num contexto de saúde pública e na indisponibilidade de dosagem sérica, este marcador inflamatório sérico poderia auxiliar de uma forma fácil e barata a decisão terapêutica.

Palavras-chave: doença de Crohn, Infliximabe, perda de resposta, otimização de dose

2 ABSTRACT

Introduction: Biological therapy has revolutionized the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) by increasing disease remission rates. Despite this, a significant amount of patients may experience partial response or loss of response over time. Such patients need optimization of therapy, either by increasing the dose or reducing the interval between infusions.

Objectives: To identify possible factors related to the need for infliximab (IFX) optimization in patients with Crohn's disease (CD).

Method: Retrospective and prospective maintained database of CD patients under IFX treatment being followed up in the Infusion Center at the Day Hospital of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, Brazil. Demographic data, clinical, laboratory, endoscopic and radiological variables were collected in four moments: at diagnosis, at IFX indication, at week 14 of treatment and one year after the initiation of the treatment.

Results: 121 patients were studied. Of these, 58 (47,93%) underwent IFX dose optimization. When analyzing epidemiological, clinical, laboratory and endoscopic factors related to a worse disease prognosis, there was a statistically significant difference between the groups (optimized and non-optimized) in relation to anemia ($p = 0.019$) and maintenance of elevated C-reactive protein (CRP) at week 14 ($p = 0.039$). After adjusting for the multivariate model, only the maintenance of the increase in CRP in the week_14 remained statistically significant, with a 119% greater risk of optimizing treatment when compared to those with normal CRP.

Conclusion: Among the factors analyzed, only maintaining CRP elevation at week 14 was associated with the need for IFX dose optimization. This is consistent with the literature that describes week 14 as an ideal time to assess serum levels of immunobiological as a predictor of sustained response. Thus, in a public health system and in the absence of serum dosage, this serum inflammatory marker could easily and cheaply guide the therapeutic decision.

Keywords: Crohn's disease, Infliximab, loss of response, dose optimization

3 LISTA DE ABREVIATURAS

6-MP: 6-mercaptopurina

Anti-TNF: Anti-fator de necrose tumoral α

AZA: Azatioprina

CDEIS: *Crohn's disease endoscopic index severity*

CF: Calprotectina fecal

DC: Doença de Crohn

DII: Doença inflamatória intestinal

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IADC: Índice de atividade de doença de Crohn

IFX: Infliximab

IHB: Índice de Harvey-Bradshaw

LOR: Loss of response

PCR: Proteína C reativa

RCU: Retocolite ulcerativa

RNM: Ressonância nuclear magnética

SES-CD: *Simple endoscopic score for Crohn's disease*

TGI: Trato gastrointestinal

TC: Tomografia computadorizada

US: Ultrassonografia

VHS: Velocidade de hemossedimentação

4 LISTA DE TABELAS DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1- Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)	12
Tabela 2 – Classificação de Montreal	14
Tabela 3 – SES-CD (simple endoscopic score for Crohn’s disease)	14
Tabela 4 - Escore de Rutgeerts.....	14
Tabela 5 - Valores de referência laboratoriais.....	16

5 LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 - Demographics and Disease Characteristics	29
Tabela 2 - Variables at anti-TNF indication.....	30
Table 3 - Follow-up.....	30
Table 4— Univariable and multivariable Cox proportional hazard regression analysis to available predictors of optimization	31

6 LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1 - Cumulative IFX optimization (%).....	31
---	----

7 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII), condição crônica e caracterizada por períodos de remissão e agudização, frequentemente com importante comprometimento sistêmico e da qualidade de vida. A terapia biológica é hoje uma das principais opções terapêuticas para os casos moderados a graves ou que falharam ao uso de imunossupressor. Seu primeiro representante, e mais estudado, é o Infliximabe (IFX).

Apesar de ter revolucionado o tratamento das DII, eventualmente pacientes em uso de terapia biológica podem apresentar resposta apenas parcial ou piora dos sintomas mesmo após uma boa resposta inicial – condição definida como perda de resposta secundária. Tais pacientes necessitam de otimização terapêutica, seja por aumento de dose ou redução de intervalo entre as infusões.

O objetivo deste estudo é identificar os possíveis fatores de risco relacionados a necessidade de otimização de dose de IFX em pacientes com DC.

8 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

8.1 Definição

DII é um termo amplo, empregado para designar a DC e a retocolite ulcerativa (RCU). Ambas são caracterizadas pela inflamação crônica do intestino e por apresentarem períodos de remissão e exacerbação clínica (1). A DC pode acometer qualquer porção do trato gastrointestinal e caracteriza-se por um padrão de acometimento descontínuo e transmural. Pode ocorrer em qualquer idade, 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 deriva da associação de fatores genéticos e ambientais (2). As DII estão presentes em todo o mundo, mas com distribuição e incidência heterogêneas, sendo encontradas mais comumente em áreas urbanas e industrializadas - especialmente Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos e Austrália. Na Europa, as maiores incidências ocorrem nos países do norte, chegando a 11,5 a cada 100.000 pessoas por ano (3,4). Há poucos dados nacionais disponíveis. Estudo realizado em 2018 no interior do estado de São Paulo mostrou taxa de incidência de 5.48 casos por 100.000 habitantes (5).

8.2 Diagnóstico

Não há um critério definitivo para o diagnóstico da DC. Ele é construído através da avaliação clínica combinada com os achados laboratoriais, endoscópicos, histológicos e radiológicos (6,7).

8.2.1 Avaliação clínica

Na maioria dos casos, os sintomas da DC são insidiosos e intermitentes, o que pode postergar o diagnóstico. Os sintomas dependerão do tipo e localização da doença. Mais comumente

manifesta-se com diarreia crônica, dor abdominal. Anemia e emagrecimento frequentemente precedem o diagnóstico. Presença de muco e sangue nas fezes também pode ser observado em até 50% dos pacientes com DC de cólon (8). Até 50% dos pacientes, especialmente aqueles com doença localizada no cólon, podem apresentar manifestações extra-intestinais, podendo essas estarem presentes antes mesmo dos sintomas intestinais. As manifestações extra-intestinais mais comuns são as de sistema musculoesquelético (9). A presença de fístulas perianais no momento do diagnóstico é um pouco menos comum, mas pode estar presentes em 4 a 10% dos pacientes (6,10).

Tentando objetivar a avaliação clínica foram criados índices de atividade da DC. O primeiro foi o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC), elaborado em 1976. Em 1980, foi desenvolvido o índice de Harvey-Bradshaw (IHB) que surgiu de uma derivação simplificada do IADC que é um índice de fácil aplicação na rotina assistencial, sendo avaliados a sensação de bem-estar, dor abdominal, número de evacuações líquidas diárias, presença de massa abdominal e complicações da DC (Tabela 1) (11).

Nos pacientes com DC, há uma grande discordância entre a presença de lesões inflamatórias ativas e sintomas, como demonstrado em dois estudos em que até 18% dos pacientes com sintomas clínicos não apresentavam lesões à endoscopia. Esta discrepância pode ser ainda maior após realização de alguma intervenção terapêutica (12,13).

Tabela 1- 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, fístula novo, abscesso (pontuação de 1 por item).	-

Adaptado de: Harvey RF (1980)

8.2.2 Avaliação endoscópica

Íleocolonoscopia com biópsias é o exame de escolha na suspeita de DC (6,14). O achado característico é a distribuição descontínua das lesões, com mucosa normal entre as áreas inflamadas. As úlceras da DC podem ser multifórmes, mas as mais características são as longitudinais e que são frequentemente associadas a mucosa do íleo e cólon com aparência de “pedra de calçamento”. Além disso podem ser encontradas estenoses e orifícios fistulosos. O reto muitas vezes não apresenta lesões.

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. A classificação de Montreal é a mais amplamente utilizada para avaliação de extensão e comportamento da doença (Tabela 2) (15).

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 é o mais amplamente utilizado pela facilidade, apresentando boa concordância interobservador quando comparado ao CDEIS. A pontuação final destes escores é o somatório da pontuação destes itens em 5 segmentos: íleo, cólon direito,

transverso, cólon esquerdo e reto. Ambos utilizam para cálculo o aspecto das lesões mucosas e a extensão do acometimento (16,17).

Tabela 2 – Classificação de Montreal

Idade de Diagnóstico	Localização	Comportamento
A1 – ≤ 16 anos	L1 – ileal	B1 – não estenosante, não penetrante
A2 – 17-39 anos	L2 – colônica	B2 – estenosante
A3 – ≥ 40 anos	L3 – Ileocolônica	B3 – penetrante
	L4 – TGI superior	P – doença perianal

Adaptada de: Satsangi J *et al* (2006)

Tabela 3 – SES-CD (simple endoscopic score for Crohn's disease)

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, pode ser ultrapassada	Múltiplas, podem ser ultrapassadas	Não podem ser ultrapassadas

Adaptada de: Dapero M *et al* (2004)

Há ainda um escore desenvolvido especialmente para aqueles pacientes submetidos à ileocectomia por DC. O escore de Rutgeerts (Tabela 4) visa acompanhar a evolução da recorrência endoscópica no pós operatório e avalia a presença de ulcerações e estenoses da mucosa no íleo neoterminal e na anastomose (18).

Tabela 4 - Escore de Rutgeerts

Grau	Achados endoscópicos
i0	Ausência de lesão ileal

i1	<5 úlceras aftoides menores que 5mm
i2	>5 úlceras aftoides intercaladas por mucosa normal OU lesões maiores focais OU lesões confinadas à anastomose Ileocolônica menores que 1cm
i3	Ileíte aftoide difusa com inflamação difusa da mucosa
i4	Ileíte difusa com úlceras maiores, nodularidade e/ou estenose

Adaptado de: Rutgeerts P *et al* (1990)

8.2.3 Avaliação laboratorial

Mesmo a ileocolonoscopia sendo o exame padrão para diagnóstico e seguimento da DC, este procedimento tem uso limitado na rotina devido aos custos, riscos e aceitação por parte dos pacientes (19). Os exames laboratoriais são parâmetros mais acessíveis e baratos para uso rotineiro, podendo detectar mudanças mais sutis no comportamento da doença, apresentando alta sensibilidade, porém muito baixa especificidade para atividade inflamatória. Sua utilidade reside principalmente no acompanhamento e controle de tratamento e recidivas.

Proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, muito utilizada na prática clínica e que está elevada em inúmeras condições inflamatórias. Ela é um marcador bioquímico de atividade de doença e está associada com atividade endoscópica e histológica em DC. A produção da PCR pelos hepatócitos é regulada por fatores genéticos e estima-se que até 20% dos indivíduos saudáveis possam não a expressar. A velocidade de hemossedimentação (VHS) é um teste hematológico sensível mas pouco específico, muito útil para detectar resposta inflamatória de fase aguda (20,21).

A calprotectina é uma proteína inflamatória encontrada no citosol de macrófagos, neutrófilos e monócitos e a sua presença nas fezes é diretamente proporcional à migração de neutrófilos no trato gastro intestinal em momentos de inflamação. Nos adultos com DC, os níveis

da calprotectina fecal (CF) tem boa correlação com os escores endoscópicos, especialmente no acometimento colônico. A dosagem de CF tem validade tanto no diagnóstico, indicando a realização de ileocolonosopia nos casos suspeitos, quanto no acompanhamento dos pacientes (22,23).

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 (20,24).

Anemia é a complicação sistêmica mais comum das DII. Geralmente é multifatorial pela combinação de deficiência de ferro, deficiência de vitamina B12 e anemia de doença crônica. O risco de desenvolver anemia aumenta com a presença de atividade da doença (25).

Valores de referência utilizados, conforme dados laboratoriais institucionais – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Valores de referência laboratoriais

Exame	Valores de referência da normalidade
PCR	<5 mg/dl
VHS	<15mg/dl
Plaquetas	150.000 – 450.000
Hemoglobina	>12 g/dl para mulheres
	>13 g/dl para homens

8.2.4 Avaliação radiológica

Os exames radiológicos são técnicas complementares à endoscopia, úteis para identificação da localização e extensão da doença, já que em até 20% dos casos há acometimento de porções mais proximais do intestino delgado não acessíveis à ileocolonosopia. Além disso, no

momento do diagnóstico, até 15% dos pacientes podem apresentar doença penetrante com fístulas ou abscessos (6). Em estudo retrospectivo realizado em nosso serviço, Barros *et al* analisaram o perfil dos pacientes com DC e identificaram doença inicialmente mais grave, com presença de complicações ao diagnóstico em 38% dos casos, além de uma grande proporção dos casos que necessitaram de cirurgia precocemente (26).

Ultrassonografia (US), enterografia por tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) detectam com grande acurácia complicações transmurais e podem ser usados também para avaliação de presença e gravidade da inflamação luminal (27–29). TC e RNM são as modalidades mais amplamente utilizadas, com o benefício da RNM de não determinar exposição à radiação. A enterografia por TC ou RNM difere dos exames convencionais de abdômen pela utilização de contraste oral neutro, além do contraste endovenoso, com objetivo de distender o lúmen e realçar a mucosa intestinal, além de identificar vasos nutridores e avaliar o mesentério.

8.3 Tratamento

A DC, em sua fase ativa, apresenta frequentemente grande prejuízo a qualidade de vida. O tratamento medicamentoso visa, sobretudo, induzir e manter remissão profunda, definida como remissão clínica, laboratorial e endoscópica.

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. Budesonida na dose de 9mg/kg é uma boa opção nos casos leve a moderados, já que apresenta menos efeitos colaterais (30).

Na fase de manutenção de remissão, os imunomoduladores – representados pela azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina (6-MP) – desempenham importante papel. Não são drogas indicadas para indução de remissão devido a sua ação retardada, sendo necessário tempo de uso de pelo menos 3 meses para seu efeito pleno.

O uso dos anti-TNF até muito recentemente era reservado para os casos de refratariedade/intolerância aos esteroides e para os pacientes não respondedores ou intolerantes aos imunossupressores (31). Algumas novas evidências suportam o início mais precoce da terapia biológica na DC. Um estudo randomizado demonstrou que uso precoce de IFX associado a AZA foi mais eficaz que a terapia convencional (32). Entretanto essa indicação precoce de IFX não se aplica a todos os pacientes com DC, mas em um subgrupo de pacientes com fatores prognósticos de doença incapacitante (doença extensa, acometimento perianal, idade inferior a 40 anos, necessidade de uso de corticoide no diagnóstico) ele deve ser considerado (31).

O IFX é um anti-TNF amplamente utilizado e sua dose inicial é de 5mg/kg, com doses de indução administradas nas semanas 0, 2 e 6, seguidas por infusões de manutenção a cada 8 semanas. Este esquema medicamentoso tem mostrando bons resultados na indução de remissão clínica e na cicatrização de mucosa (33).

Perda de resposta ao anti-TNF é um problema clínico relativamente comum, ocorrendo em aproximadamente 40% dos pacientes no primeiro ano de terapia e com incidência anual de 13% dos usuários de IFX (34). Estudos sugerem que a otimização de dose do biológico em uso nesse pacientes é mais efetiva do que a troca por outro agente anti-TNF ou outra classe terapêutica para recuperação da resposta terapêutica (35,36). Uma subanálise do estudo ACCENT I evidenciou que um ajuste de dose de 5 mg/ kg para 10 mg/ kg, restabelece resposta em 90% dos pacientes com

perda de resposta prévia (37). Até 61% dos pacientes em uso de IFX desenvolverão imunogenicidade ao fármaco e formação de anticorpos anti-IFX (38). Alguns estudos demonstram que a formação de autoanticorpos se correlaciona tanto com menor tempo duração da resposta clínica quanto decréscimo nos níveis séricos de IFX.

9 JUSTIFICATIVA

Aproximadamente 1/3 dos pacientes em uso de terapia biológica perde a resposta ao longo do tratamento. Devido à escassez de opções terapêuticas e o conhecimento de que um segundo biológico tende a ter uma resposta menor do que o primeiro biológico utilizado, é de fundamental importância a utilização do potencial máximo de cada medicamento por meio da otimização de dose.

Os estudos que avaliam quais são os fatores clínicos, laboratoriais, endoscópicos e radiológicos associados a necessidade de otimização de dose de terapia biológica são escassos. A utilização da dosagem do nível sérico do IFX tem sido introduzida como método objetivo para otimização de tratamento, no entanto o custo de sua realização ainda é um impeditivo ao seu uso rotineiro em muitos centros.

A identificação de parâmetros utilizados na prática clínica para medir carga inflamatória pode ser útil para nortear ajustes de tratamento mais precoces e eficazes nesse grupo de pacientes, potencializando assim a cicatrização mucosa e diminuindo os riscos de complicações a longo prazo.

Um estudo que se propõe a identificar fatores associados à necessidade de ajustes de tratamento pode traduzir-se em benefício clínico imediato para os pacientes sem custo adicional.

10 QUESTÃO DE PESQUISA

Considerando que a carga inflamatória pode indicar maior risco de evolução desfavorável nos pacientes com DC em uso de terapia biológica, quais são os fatores associados a necessidade de otimização de dose de IFX?

11 HIPÓTESE

A carga inflamatória e os fatores de pior prognóstico podem ajudar a prever a necessidade de otimização da terapia biológica precocemente e auxiliar em uma ação terapêutica pró-ativa.

12 OBJETIVOS

12.1 Objetivo Geral

Avaliar os fatores associados à necessidade de otimização do tratamento com IFX nos pacientes com DC.

12.2 Objetivos específicos

- Correlacionar a necessidade de otimização de tratamento com dados demográficos;
- Correlacionar a frequência de perda de resposta secundária e resposta parcial com os fatores de pior prognóstico da DC conhecidos na literatura;
- Correlacionar a necessidade de otimização de tratamento com achados endoscópicos de atividade de doença
- Correlacionar a necessidade de otimização de tratamento com IFX com marcadores laboratoriais de atividade de doença.

13 ARTIGO ORIGINAL

Anti-TNF: the need for optimization and what can predict

Roberta Cristina Petry, Carla Bortolin Fonseca, Luciana dos Santos Harlacher, Cristina Flores

ABSTRACT

Introduction: Biological therapy has revolutionized treatment of Crohn's Disease (CD), increasing the rate of disease remission. Despite this, a significant percentage of patients present partial response or loss of response over time. These patients need optimization of therapy, whether by increasing the dosage or reducing the interval between infusions. The main objective of this study was to identify possible factors related to the need to optimize the dose of infliximab (IFX) in patients with CD. This finding can facilitate the early identification of the need for therapeutic optimization, reducing the risks of unfavorable evolution and decreasing costs related to the disease.

Methods: Retrospective and prospective maintained database of CD patients under IFX treatment being followed up in the Infusion Center at the Day Hospital of the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, Brazil, from 2009 to 2018. Epidemiological, clinical, laboratory and endoscopic characteristics that correlate with worse prognosis of CD were evaluated. The main goal of the study was to identify possible factors related to the need for (IFX) optimization.

Results: 121 patients were evaluated. Of these, 58 (47,93%) needed the optimization of the IFX dosage. The only variables that had significant statistical difference between the groups with or without need for optimization were anemia ($p=0.019$) and C reactive protein (CRP) which

were persistently elevated in week 14 ($p=0.039$). After the adjustment with the multivariate model, only the elevated CRP during week 14 was still statistically significant, with a 119% greater risk of optimizing treatment when compared to those of normal CRP.

Conclusion: Among the factors studied, only the maintenance of higher CRP during week 14 was associated to the need for optimization of the IFX dose. This finding agrees with the literature that describes week 14 as an ideal moment for evaluating the serum levels of immunobiologics as a predictor of sustained response. Thus, in the absence of therapeutic drug monitoring, we could look at persistently high CRP as a marker of the need for therapeutic optimization. This finding needs to be confirmed in prospective studies.

INTRODUCTION

Chron's Disease (CD) is a chronic inflammatory intestinal disease that presents periods of remission and exacerbation. The transmural inflammation is characteristic and can involve any portion of the gastrointestinal tract (7), evolving to structural damage and intestinal complications if not adequately treated. Diagnosis is established based on clinical, laboratory, radiological, endoscopic and histological findings that demonstrate segmented and transmural inflammation of the gastrointestinal tract (6,7).

The treatment of moderate to severe CD underwent considerable change with the advent of immunobiological medication. Infliximab (IFX) is the first tumor necrosis factor alpha ($TNF\alpha$) antagonist approved to treat patients with moderate to severe CD who failed or were intolerant to conventional therapy, and it remains one of the most effective therapies in this scenario (2,7). IFX is proven to be efficient in the treatment of CD, leading to clinical remission, closing of fistulas, and healing of mucosa, consequently reducing the number of hospitalizations and surgeries related

to the disease. Despite the important role IFX plays in the treatment of CD, loss of response to treatment is frequent. Loss of response (LOR), occurs in more than 40% of patients during the first year of therapy (39–41). Therapeutic optimization is an efficient alternative in many cases, even more efficient than the change to another anti-TNF agent or another immunobiological class for the recovery of therapeutic response (12,36). There's not well-defined predictors of response or LOR to anti-TNF treatment yet. Proactive therapeutic drug monitoring is a strategy to guide optimization and prevent LOR to biologics, however there is a lack of evidence to recommend this strategy in all patients. (42,43). Furthermore, access to trough levels dosage is not widely available.

The main objective of the present study was to identify possible factors associated with the need for optimization of IFX dosage.

MATERIALS AND METHODS

Study design and patient selection

This is a retrospective cohort in a maintained database with a prospective follow-up _ with all patients being attended and used anti-TNF in our IBD center at the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, Brazil, between January 2009 and July 2018. 121 patients with a confirmed diagnosis of CD and using IFX with first immunobiological were included. 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. Two trained physicians interviewed the patients and reviewed medical records using a standardized data collection instrument.

Data collection

Demographics, disease characteristics according to the Montreal classification, laboratory, radiological and endoscopic data, and medication in use were collected in 4 moments: diagnosis, indication for the use of IFX, 14 weeks after the beginning of treatment, and the end of one year of treatment. The population in the present study was divided into two groups: patients who needed optimization of IFX and those who did not. 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.

Outcomes

The primary outcome was the need of IFX dose optimization based on the criteria of loss of response (LOR). LOR is defined as recurrence of disease activity during maintenance therapy after achieving an appropriate induction response, with confirmation of the presence of active IBD through endoscopic or radiologic examinations. All patients underwent colonoscopy to confirm LOR before optimizing treatment. LOR was characterized by an indication for biologic optimization, an indication for a medication change, or the need for intestinal resection. IFX dose optimization was defined as an increase in the dose to 10mg/Kg and/or reduction of intervals between infusions to 4 or 6 weeks. The secondary outcomes were the correlation of factors of worsening disease prognosis and inflammatory burden with the need for treatment optimization.

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 potential confounding factors. The criterion for variables entry 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

The total population for the study was 121 CD patients that used IFX. Of the total, 64% were female; 58 (47.93%) needed optimization of treatment with IFX according to Table 1.

The average time of disease for the patients in the study was 55.7 months. The median follow-up time (in months) was 110.6 (percentiles 25 – 75: 58.5 – 172.7), of which 69.9 (percentiles 25 – 75: 38.3 – 121.5) were patients that optimized and 148.1 (percentiles 25 – 75: 99.2 – 220.1) those who did not. The median time of anti-TNF usage until its optimization was 15 months (percentiles 25 – 75: 0,9 – 2,2) (Table 1 - Demographics and Disease Characteristics (Table 1)). As shown in *Figure 1*, the need for optimization was greater in the first two years, with a cumulative incidence of 16,6% in the first year, 34,3% in the second and 40,5% in the tirth year.

When epidemiological, clinical, laboratory and endoscopic factors are considered, a statistically significant difference between groups (optimized and non-optimized) was observed only in relation to anemia ($p=0.019$) and the persistence of CRP elevation in week 14 ($p=0.039$) (Table 1) (Table 2) (Table 3).

All the variables that presented $p<0.20$ in the univariate analysis were inserted in the multivariate model. After multivariate model adjustments (Table 4), only the persistence of elevated CRP in week 14 remained statistically associated to immunobiological optimization.

These patients presented a 119% greater risk of optimizing the treatment when compared to those with normal CRP.

When factors related to the worsening prognosis of CD were analyzed – extensive disease of the small intestine, stenosing or penetrating disease when diagnosed, age, deep ulcers with colonoscopy, perianal disease and the need of corticoid treatment during the first event – statistically significant differences between the groups were not observed.

Table 1 - Demographics and Disease Characteristics

Variables	Total sample (n=121)	With optimization (n=58)	Without optimization (n=63)	p
Female	64 (52.9%)	36 (62.1%)	28 (44.4%)	0.079
Age of diagnosis	27.8 ± 13.8	26.2 ± 13.6	29.2 ± 13.9	0.253
Montreal – Age of diagnosis				0.551
A1	28 (21.8%)	14 (24.6%)	12 (19.4%)	
A2	72 (60.5%)	35 (61.4%)	37 (59.7%)	
A3	21 (17.6%)	8 (14.0%)	13 (21.0%)	
Montreal – Location at diagnosis				0.168
Ileum	32 (26.7%)	11 (19.0%)	21 (33.9%)	
Colon	30 (25.0%)	16 (27.6%)	14 (22.6%)	
Ileocolon	54 (45.0%)	30 (51.7%)	24 (38.7%)	
Ileum + upper digestive tract	1 (0.8%)	0 (0.0)	1 (1.6%)	
Colon + upper digestive tract	1 (0.8%)	1 (1.7%)	0 (0.0)	
Ileocolon + upper digestive tract	2 (1.7%)	0 (0.0)	2 (3.2%)	
Montreal – Behavior at diagnosis				0.198
Inflammatory	18 (15.0%)	12 (20.7%)	6 (9.7%)	
Stricturing	27 (22.5%)	15 (25.9%)	12 (19.4%)	
Penetrating	19 (15.8%)	6 (10.3%)	13 (21.0%)	
Inflammatory + perianal	26 (21.7%)	14 (24.1%)	12 (19.4%)	
Stricturing + perianal	23 (19.2%)	9 (15.5%)	14 (21.6%)	
Penetrating + perianal	7 (5.8%)	2 (3.4%)	5 (8.1%)	
Perianal disease	56 (46.7%)	25 (43.1%)	31 (50.0%)	0.566
Current smoker	13 (10.8%)	6 (10.5%)	7 (11.1%)	1.000
Former smoker	7 (5.8%)	3 (5.3%)	4 (6.3%)	1.000
Age at start of IFX	34.2 ± 14.8	32.6 ± 15.9	35.8 ± 13.7	0.242
BMI pre IFX	24.1 ± 5.9	23.1 ± 5.9	25.1 ± 5.9	0.075
BMI classification prior to IFX				0.454
Low weight	15 (12.4%)	10 (17.2%)	5 (7.9%)	
Eutrophic	57 (47.1%)	27 (46.6%)	30 (47.6%)	
Overweight	28 (23.1%)	12 (20.7%)	16 (25.4%)	
Obesity	21 (17.4%)	9 (15.5%)	12 (19.0%)	
Intestinal resection prior to IFX	27 (22.3%)	9 (15.5%)	18 (28.6%)	0.132

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

Table 2- Variables at anti-TNF indication

(continua)				
Variables	Total sample (n=121)	With optimization (n=58)	Without optimization (n=63)	p
Hypoalbuminemia pre-IFX	19/73 (26.0%)	9/36 (25.0%)	10/37 (27.0%)	1.000
Iron deficiency pre-IFX	41/75 (54.7%)	25/40 (62.5%)	16/35 (45.7%)	0.221
Anemia pre-IFX*	64 (56.1%)	37 (68.5%)	27 (45.0%)	0.019
Thrombocytosis pre-IFX	20 (17.7%)	12 (22.2%)	8 (13.6%)	0.338
(conclusão)				
Variables	Total sample (n=121)	With optimization (n=58)	Without optimization (n=63)	p
Raised CRP pre-IFX	71/88 (80.7%)	31/38 (81.6%)	40/50 (80.0%)	1.000
Ulcers in colonoscopy pre-IFX	80/102 (79.2%)	44/51 (88.0%)	36/51 (70.6%)	0.056
Type ulcers in colonoscopy pre-IFX				0.557
Aphthous/superficial	36/80 (45.0%)	18/44 (40.9%)	18/36 (50.0%)	
Deeper	44/80 (55.0%)	26/44 (59.1%)	18/36 (50.0%)	
Immunosuppressive agents use pre-IFX				
Azathioprine	97 (80.8%)	46 (79.3%)	51 (82.3%)	0.859
Methotrexate	9 (7.5%)	4 (6.9%)	5 (8.1%)	1.000
Clinical evaluations pre-IFX				1.000
No remission	95/99 (96.0%)	42/44 (95.5%)	53/55 (96.4%)	
Remission	4/99 (4.0%)	2/44 (4.5%)	2/55 (3.6%)	
Corticosteroid's indication pre-IFX	57/97 (58.8%)	26/43 (60.5%)	31/54 (57.4%)	0.923
Indication for IFX				0.316
Luminal activity	37 (30.6%)	22 (37.9%)	15 (23.8%)	
Fistula	16 (13.2%)	4 (6.9%)	12 (19.0%)	
Perianal disease	38 (31.4%)	18 (31.0%)	20 (31.7%)	
EIM	2 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (1.6%)	
Postoperative Recurrence	6 (5.0%)	2 (3.4%)	4 (6.3%)	
Stenosis	22 (18.2%)	11 (19.0%)	11 (17.5%)	
Time between diagnosis and IFX indication (yr) ^	4.6 (1.1 – 8.6)	3.5 (1.4 – 7.2)	5.1 (1.1 – 9.4)	0.395
Use of corticosteroids with IFX	55 (45.8%)	28 (49.1%)	27 (42.9%)	0.614
Combination therapy with IFX	113 (93.4%)	53 (91.4%)	60 (95.2%)	0.478
Azathioprine	105 (93.8%)	51 (96.2%)	54 (91.5%)	0.443
Methotrexate	7 (6.3%)	2 (3.8%)	5 (8.5%)	0.443

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

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

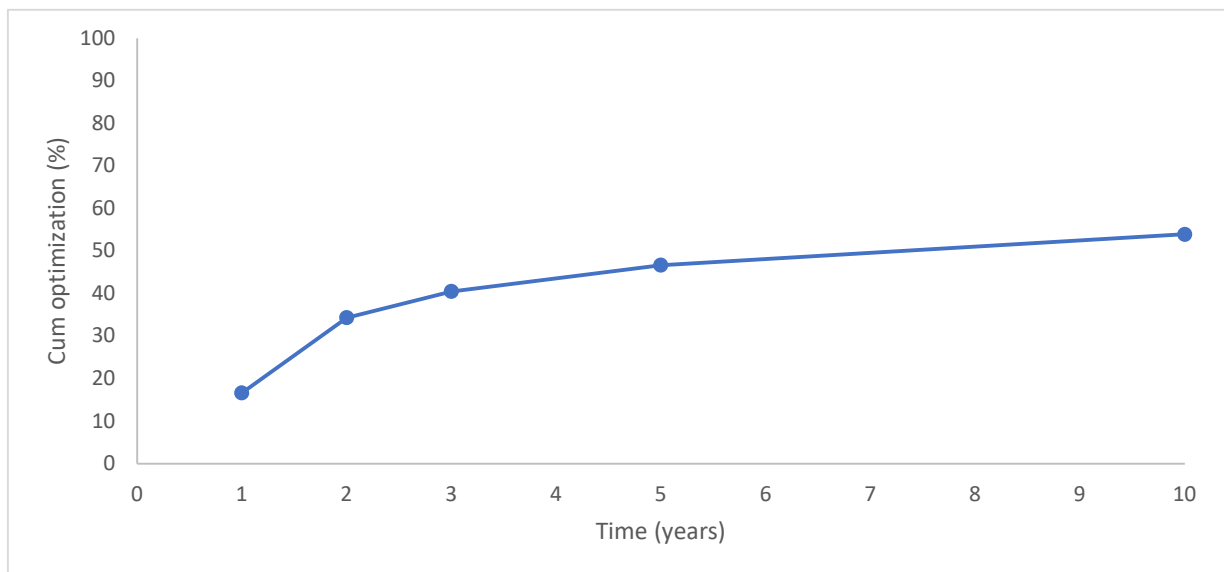
Table 3 – Variables at the Follow-up

Variables	Total sample (n=121)	With optimization (n=58)	Without optimization (n=63)	p
Endoscopic follow-up				0.223
Remission	30/71 (42.3%)	9/31 (29.0%)	21/40 (52.5%)	
Response	13/71 (18.3%)	6/31 (19.4%)	7/40 (17.5%)	
Worse	7/71 (9.9%)	4/31 (12.9%)	3/40 (7.5%)	
Unchanged	21/71 (29.6%)	12/31 (38.7%)	9/40 (22.5%)	

Clinical evaluation without corticosteroids at 14wk				0.153
No remission	65/105 (61.9%)	35/50 (70.0%)	30/55 (54.5%)	
Remission	40/105 (38.1%)	15/50 (30.0%)	25/55 (45.5%)	
Raised CRP at 14 wk*	38/81 (46.9%)	22/36 (61.1%)	16/45 (35.6%)	0.039
Anemia at 14wk	35 (28.9%)	18 (31.0%)	17 (26.9%)	0.772

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

Figure 1 - Cumulative IFX optimization (%)



Time (years)	Optimization (%)
1	16.6
2	34.3
3	40.5
5	46.6
10	53.9

Table 4 – Univariable *and* multivariable Cox proportional hazard regression analysis to available predictors of optimization

Variables	(continua)			
	Univariable		Multivariable	
	Hazard ratio (95% CI)	p	Hazard ratio (95% CI)	p
Female	1.68 (0.99 – 2.86)	0.057	1.42 (0.60 – 3.35)	0.420

Age of diagnosis	0.99 (0.97 – 1.01)	0.196	0.99 (0.97 – 1.02)	0.474
Montreal – Age of diagnosis				
A1	1.49 (0.63 – 3.58)	0.362	-	-
A2	1.39 (0.65 – 3.01)	0.395	-	-
A3	1.00			
Montreal – Location at diagnosis				
Ileum	1.00		1.00	
Colon	1.70 (0.79 – 3.67)	0.176	0.95 (0.36 – 2.51)	0.909
Ileocolonic	1.64 (0.82 – 3.28)	0.161	0.72 (0.28 – 1.90)	0.509
Upper digestive tract	0.71 (0.09 – 5.52)	0.745	0.58 (0.06 – 5.25)	0.628
Perianal disease	0.81 (0.48 – 1.36)	0.423	-	-
Current smoker	0.78 (0.34 – 1.83)	0.573	-	-

(conclusão)

Variables	Univariable		Multivariable	
	Hazard ratio (95% CI)	p	Hazard ratio (95% CI)	p
Former smoker	0.91 (0.28 – 2.93)	0.875	-	-
Age at start of IFX	0.98 (0.97 – 1.01)	0.203	-	-
Low weight	1.85 (0.94 – 3.67)	0.077	1.72 (0.46 – 6.52)	0.423
Intestinal surgery prior pre-IFX	0.57 (0.28 – 1.17)	0.124	0.77 (0.32 – 1.86)	0.474
Hypoalbuminemia pre-IFX	1.03 (0.48 – 2.18)	0.949	-	-
Iron deficiency pre-IFX	1.89 (0.99 – 3.59)	0.053	*	*
Anemia pre-IFX	2.10 (1.18 – 3.73)	0.011	1.36 (0.63 – 2.97)	0.434
Thrombocytosis pr3-IFX	1.61 (0.85 – 3.07)	0.148	1.15 (0.50 – 2.61)	0.743
Raised CRP pre-IFX	1.19 (0.59 – 2.45)	0.622	-	-
Ulcers in colonoscopy pre-IFX	2.16 (0.92 – 5.07)	0.077	2.36 (0.91 – 6.09)	0.077
Type ulcers in colonoscopy pre-IFX				
Aphthous/superficial	1.00			
Deeper	1.17 (0.64 – 2.14)	0.609	-	-
Clinical evaluations pre-IFX				
No remission	0.99 (0.24 – 4.09)	0.988	-	-
Remission	1.00		-	-
Corticosteroid's indication pre-IFX	1.12 (0.61 – 2.06)	0.722	-	-
Immunosuppressive agents use pre-IFX				
Azathioprine	0.85 (0.45 – 1.60)	0.609	-	-
Methotrexate	0.83 (0.30 – 2.29)	0.722	-	-
Indication for IFX				
Luminal activity+ fistula+ stenosis+	1.00			
recurrence				
EIM	0.87 (0.12 – 6.35)	0.891	-	-
Perianal disease	1.00 (0.57 – 1.76)	0.989	-	-
Time between diagnosis and IFX indication (yr)	0.98 (0.94 – 1.03)	0.502	-	-
Use of corticosteroids with IFX	1.24 (0.73 – 2.08)	0.424	-	-
Combination therapy with IFX	0.57 (0.23 – 1.43)	0.233	-	-
Clinical evaluation without corticosteroids at 14wk				
No remission	1.74 (0.95 – 3.19)	0.072	1.58 (0.67 – 3.72)	0.293
Remission	1.00		1.00	
Raised CRP at 14 wk	2.26 (1.16 – 4.43)	0.017	2.19 (1.10 – 4.34)	0.025

* removed to avoid co-linearity effect

DISCUSSION

The loss of response to (IFX) with the need of optimization in the present study was 47%, with the IFX usage median time until optimization being 1.3 years (percentiles 25 – 75: 0.9 – 2.2). When analyzing the cumulative curve of optimization, we observed that 16.6% of the patients were submitted to IFX dosage adjustment during the first year of treatment; 34.3% by the second year; and 40.5% by the third year of treatment. Data in the literature are variable. In a 2018 metanalysis, the loss of response to IFX treatment was estimated to be around 41.8% with an average yearly risk of 14.9% per patient-year (40). However, in a 2019 cohort, treatment optimization was needed in 24% of the patients during the first year (44). Data from the literature are heterogeneous, however the rate of LOR and need for optimization at the first year tend to be higher in the first year than in our study 30-40% (12,45,46). At the same time Song et al found a LOR in 12.2% at 1-year and 23.6% at 2-years, numbers more like ours (47).

When analyzing the patient profiles and their inflammatory load through clinical, laboratory and endoscopic criteria, we observed there was no correlation between the need for optimization of the immunobiological doses and the factors previously known to be related with a worse prognosis in the evolution of CD (48). Of all the parameters evaluated, only the maintenance of CRP elevation during week 14 of treatment showed greater need of IFX optimization. Data in the literature referring to the evaluation of factors that might predict loss of response to IFX are conflicting. Studies suggest that week 14 of treatment – corresponding to the end of the drug induction period and the first maintenance – is a good moment for laboratory evaluation, especially regarding serum levels and the presence of anti-drug antibodies. In 2014, in a retrospective analysis of the ACCENT I study, Cornille et al described that the adequate serum level of IFX and the

reduction of CRP in week 14 were the best predictors of a sustained response in maintaining IFX with a 5mg/kg dose every 8 weeks. No other parameter evaluated was a significant predictor of sustained response (49,50). The PANTS study, published in 2019, suggests that a high inflammatory load may contribute to a rapid elimination of the drug, which justifies lower IFX serum levels during week 14 in those patients with loss of response to IFX (51). In 2017, Ward et al conducted a cohort study in which the elevation of CRP and fecal calprotectin were predictors for the decrease in IFX serum levels. However, the CD localization, weight, albumin and a combined therapy with immunosuppression did not influence serum levels (52).

Monitoring of serum levels of IFX and the presence of anti-IFX antibodies has been used to identify the need for treatment adjustment and to guide it. Nevertheless, the most important prospective studies that attempt to demonstrate the superiority of a pro-active practice were not able to unequivocally demonstrate a superior clinical outcome (42,43). Therefore – and due to the unavailability of these tests in the public health system – we believe to be particularly important to identify some other factor that can predict the optimization of treatment.

The measurement of fecal calprotectin, an inflammatory marker that has a good correlation with endoscopic findings, could provide additional results. However, it was not possible to do so due to its unavailability in the public health system.

The present study has some limitations. Eventually a possible confounder cannot be definitively controlled as an inherent bias to retrospective studies. These were minimized, but probably not eliminated by the follow-up period. As a result of the irregularity of real-life medical visits, not all patients had the laboratory results available at week 14. Endoscopic findings were collected in the endoscopic report and the interobserver variability was not evaluated. However, a

single trained gastroenterologist carried out data collection and the same endoscopist performed all the exams, which reduced variation in description and interpretation. The study was conducted in a single medical center and the results could represent local treatment or population characteristics, maybe compromising the external validation. Finally, some negative associations could be explained by type 2 error due to absence of laboratories parameters in all patients.

CONCLUSION

The CRP dose during week 14 is inexpensive and easily accessed and may help decision making regarding the need for optimization of the immunobiological treatment. This interesting finding should be confirmed in a prospective study.

14 CONCLUSÕES

- A taxa de otimização de tratamento foi de 47%;
- A mediana de tempo até a otimização de IFX foi de 1,3 anos;
- A incidência cumulativa de otimização foi de 16,6% no primeiro ano de tratamento, 34,4% até o segundo ano e 40,5% até o terceiro ano de tratamento;
- A manutenção da elevação da PCR na semana 14 de tratamento esteve associada com a necessidade de otimização de tratamento com Infliximabe;
- Os fatores relacionados com pior prognóstico de doença - doença extensa de intestino delgado, doença estenosante ou penetrante ao diagnóstico, idade, úlceras profundas à colonoscopia, doença perianal e necessidade de tratamento com corticoides na primeira manifestação - não tiveram relação com a necessidade de otimização de tratamento.

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fatores relacionados a pior prognóstico na doença de Crohn não se mostraram relacionados à necessidade de otimização de dose de IFX. Dentre os demais fatores avaliados, apenas a manutenção de elevação da PCR na semana 14 de tratamento apresentou resultado estatisticamente significativo.

A dosagem da PCR na semana 14, na impossibilidade de realizar o nível sérico de IFX, um exame barato e de fácil acesso, pode auxiliar na tomada de decisão em relação a necessidade de otimização do tratamento imunobiológico.

16 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641–57.
2. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, Arnott IDR. Crohn's disease. *Bmj* [Internet]. 2014;349(nov19 13):g6670–g6670. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g6670>
3. Baumgart DC, Bernstein CN, Abbas Z, Colombel JF, Day AS, D'Haens G, 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(2):639–44.
4. Burish J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2015;50(8):942–51. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0025769162&partnerID=40&md5=dffc1471041ae07ccd9b617e92c1cb2d>
5. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:423–9.
6. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Assche G Van, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management on behalf of ECCO. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2016;11:3–25. Available from: <http://ecco-jcc.oxfordjournals.org/>
7. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–55.
8. Ford AC, Moayyedi P, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, et al. Lack of utility of symptoms and signs at first presentation as predictors of inflammatory bowel disease in secondary care. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015;110(5):716–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25916225>

9. Harbord M, Annese V, Vavricka S, Allez M, Acosta MB, Borberg K. The First European Evidence-Based Consensus on Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:239–54.
10. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875–80.
11. Harvey RF, Bradshaw JM. A Simple index os Crohn's-disease activit. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
12. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF. Maintenance infliximab for Crohn ' s disease : the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
13. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel J-F, 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* [Internet]. 2014;63(1):88–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974954>
14. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2013;7(12):982–1018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016>
15. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 2006;55(6):749–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698746>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1856208>
16. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* [Internet]. 1989;30(7):983–9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2668130><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1434265>

17. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2004;60(4):505–12. Available from: [http://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(04\)01878-4/abstract](http://www.giejournal.org/article/S0016-5107(04)01878-4/abstract)
18. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1990;99(4):956–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2394349>
19. Panes J, Jairath V, Levesque BG. Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27751880><http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508516352271>
20. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol* [Internet]. 2009;33 Suppl 3:S158–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)73151-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-8320(09)73151-3)
21. Solem C a, Loftus EVJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(8):707–12.
22. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11246–59.
23. Van Rheenen PF, Van De Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(7765):188.
24. Danese S, Motte Cd CD La, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(16):938–45.

25. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211–22.
26. de Barros KSC, Flores C, Harlacher L, Francesconi CFM. Evolution of Clinical Behavior in Crohn's Disease: Factors Associated with Complicated Disease and Surgery. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2481–8.
27. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2013;7(7):556–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.020>
28. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Minuti F, Repici A, Spinelli A, et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(5):1073–80.
29. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez De Guereñu B, et al. Systematic review: The use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(2):125–45.
30. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Raine T, Adamina M, et al. ECCO Guideline / Consensus Paper ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn ' s Disease : Medical Treatment. 2020;4–22.
31. Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9675–90.
32. G D, F B. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660–7.
33. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, 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(3):433–42.

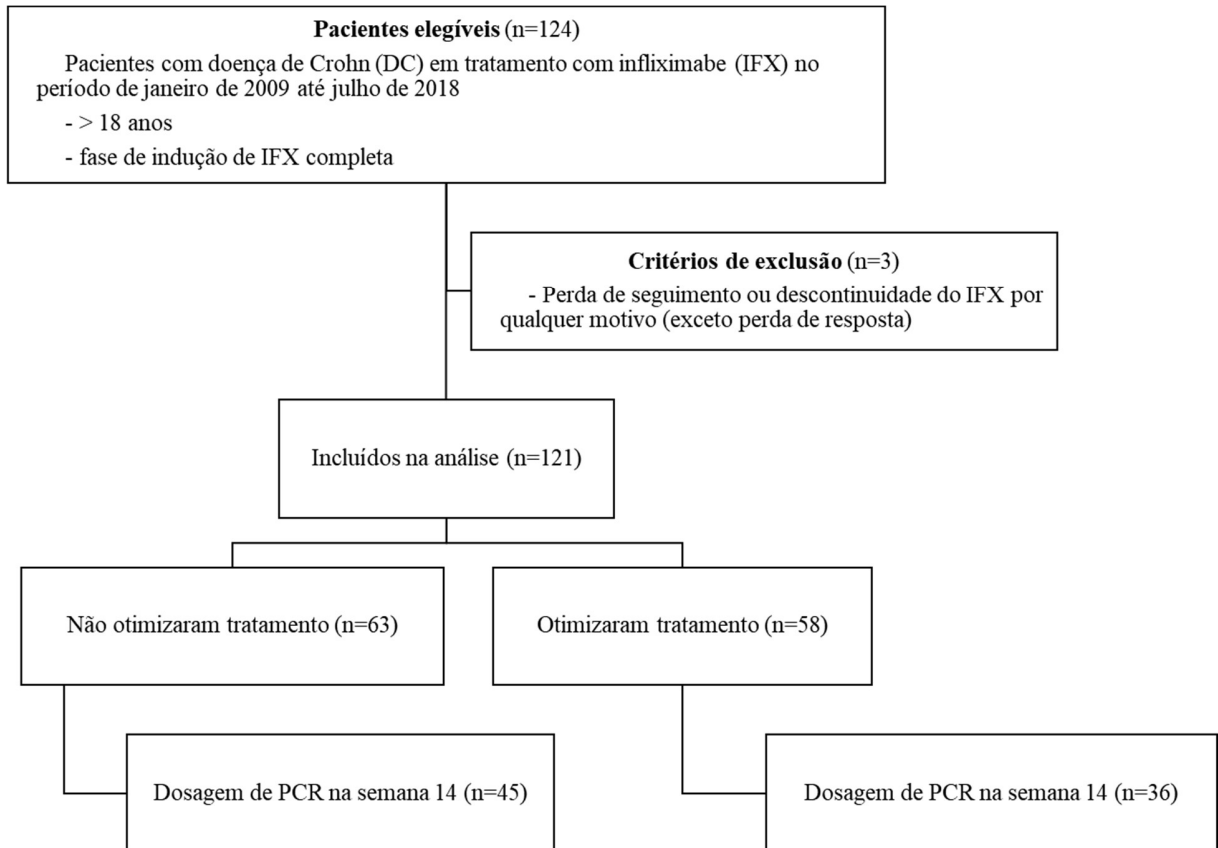
34. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):760–7.
35. Afif W, Loftus E V., Faubion WA, Kane S V, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human antichimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease: Commentary. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105:1133–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.9>
36. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing Anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1593–610.
37. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of Scheduled and Episodic Treatment Strategies of Infliximab in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2004;126(2):402–13.
38. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2003;348(7):601–8.
39. 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.
40. Qiu Y, Chen B li, Mao R, Zhang S hong, He Y, Zeng Z rong, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2017;52(5):535–54.
41. Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- α therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(1):1–10.
42. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320-1329.e3.

43. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-1351.e1.
44. Ungar B, Ben-Shatach Z, Ben-Haim G, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Infliximab therapy intensification upon loss of response: Is there an optimal trough level? *Dig Liver Dis* [Internet]. 2019;51(8):1106–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.02.013>
45. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2016;7(1):e135-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2015.63>
46. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L, et al. The safety profile of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: Analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):286–97.
47. Song JH, Hong SN, Lee JE, Kim K, Kim TJ, Kim ER, et al. C-Reactive protein reduction rate following initiation of anti-tumor necrosis factor α induction therapy predicts secondary loss of response in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2019;54(7):876–85. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1638962>
48. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):650–6.
49. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: A retrospective analysis of the ACCENT i trial. *Gut*. 2014;63(11):1721–7.
50. Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: A post-hoc analysis from ACCENT i. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(5):568–76.

51. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):341–53.
52. 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.

17 ANEXOS

17.1 Fluxograma de Seleção dos Pacientes



17.2 Termo de compromisso para utilização de dados e prontuários

Fatores associados a necessidade de otimização de dose de Infiximab em pacientes com doença de Crohn

Pesquisador responsável:

Setor/departamento:

Instituição:

Telefone para contato:

Os autores do projeto de pesquisa comprometem-se em manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e banco de dados referentes a pacientes atendidos no Centro de Infusões do Hospital dia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas 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.

_____, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do pesquisador responsável - CPF

Assinatura do participante da equipe - CPF

Assinatura do participante da equipe - CPF

17.3

Instrumento para coleta de dados

Código paciente
Prontuário
Sexo
Data de nascimento
Data do diagnóstico
Data do início dos sintomas
Data do início de IFX
Data da otimização de IFX
Montreal
Tabagismo
IMC pré-IFX
Cirurgia intestinal pré-IFX
Indicação do imunobiológico
Uso de corticoide com IFX
Imunossupressores prévios ao IFX
IHB no diagnóstico
IHB pré-IFX
IHB semana 14 pós-IFX
PCR no diagnóstico
PCR pré-IFX
PCR semana 14 pós-IFX
VHS no diagnóstico
VHS pré-IFX
VHS semana 14 pós-IFX
Hemoglobina no diagnóstico
Hemoglobina pré-IFX
Hemoglobina semana 14 pós-IFX
Plaquetas no diagnóstico
Plaquetas pré-IFX
Plaquetas semana 14 pós-IFX
SES-CD no diagnóstico
SES-CD pré-IFX
SES-CD semana 14 pós-IFX
Rutgeerts no diagnóstico
Rutgeerts pré-IFX
Rutgeerts semana 14 pós-IFX

SES-CD 1 ano pós-IFX
SES-CD pré-otimização de IFX
Rutgeerts no diagnóstico
Rutgeerts pré-IFX
Rutgeerts 1 ano pós-IFX
Rutgeerts pré-otimização de IFX