



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia dos tratamentos medicamentosos na Doença de Crohn

Ramon Lacerda Araújo

Salvador (Bahia)
Setembro, 2013

Ficha catalográfica (elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo
Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Araújo, Ramon Lacerda
A663 Eficácia dos tratamentos medicamentosos na doença de Crohn / Ramon Lacerda Araújo.
Salvador: RL, Araújo, 2013.

viii; 27 fls. : il.

Orientador: Prof. Dr. Rômulo Luiz de Castro Meira.
Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Crohn, Doença de. 2. Terapia. 3. Medicamentos - Eficácia. I. Meira, Rômulo Luiz de
Castro. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.34-002



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eficácia dos tratamentos medicamentosos na Doença de Crohn

Ramon Lacerda Araújo

Professor Orientador: **Rômulo Luiz de Castro Meira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Setembro, 2013

Monografia: Eficácia dos tratamentos medicamentosos na Doença de Crohn, de **Ramon Lacerda Araújo**.

Professor orientador: **Rômulo Luiz de Castro Meira**

COMISSÃO REVISORA

- **Rômulo Luiz de Castro Meira** (Presidente), Professor Assistente IV do Departamento de Ciências da Biorregulação – Instituto de Ciências da Saúde – UFBA

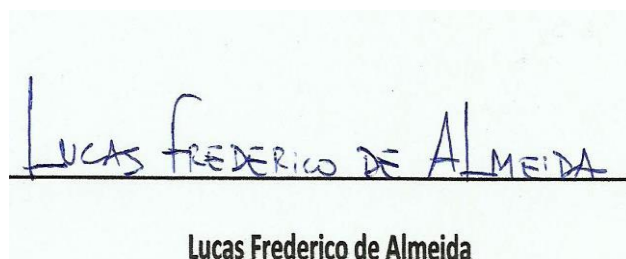
Assinatura:



Rômulo Luiz de Castro Meira

- **Lucas Frederico de Almeida** Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Assinatura:



Lucas Frederico de Almeida

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013

“ Se quer viver uma vida feliz, amarre-se a uma meta, não às pessoas nem às coisas”

Albert Einstein

*Aos meus irmãos, Lucas Lacerda Araújo e Jean Paulo
Lacerda Araújo .*

EQUIPE

- Ramon Lacerda Araújo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA endereço para contato: Rua Pacifico Pereira nº101 ap.704 Bairro: Garcia CEP: 40100170 Salvador Bahia Brasil. Correio-e : monlacerda@hotmail.com
- Rômulo Luiz de Castro Meira, Professor Assistente IV do Departamento de Ciências da Biorregulação – Instituto de Ciências da Saúde – UFBA

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- | |
|----------------------|
| 1. Recursos próprios |
|----------------------|

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor Rômulo Luiz de Castro Meira, pelo exemplo constante de ética , amor pela profissão e disponibilidade.
- ◆ Aos meus pais pelos constantes exemplos de vida e honestidade além de terem me dado as coisas mais valiosas que se podem dar a um filho.
- ◆ Ao meu irmão Lucas por ser o ótimo irmão e conselheiro.
- ◆ Ao meu irmão Jean pela força, perseverança e compreensão.
- ◆ A minha namorada Tatiana pela inspiração, compreensão e apoio incondicional aos meus estudos. Obrigada por todo o amor.
- ◆ Aos meu amigos por toda a ajuda e força na minha jornada.

ÍNDICE

INDICE DE QUADROS E FIGURAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
V. METODOLOGIA	10
VI. RESULTADOS	13
VII. DISCUSSÃO	20
VIII. CONCLUSÃO	22
IX. SUMMARY	23
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

Índice de quadros e figuras:

Quadro 1 : CDAI Score	7
Quadro 2 : Passos da pesquisa	10
Figura 1: Exclusão de artigos	13
Quadro 3: Artigos selecionados	14

I. RESUMO

EFICÁCIA DOS TRATAMENTO MEDICAMENTOSOS NA DOENÇA DE CROHN. A doença de Crohn é uma doença do grupo das doenças inflamatórias intestinais. Apresenta caráter auto-imune e pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal. A doença de Crohn não tem cura o que torna o conhecimento das modalidades de tratamento existentes ainda mais importantes e com impacto direto na qualidade de vida dos pacientes. As novas terapias biológicas induziram grandes mudanças no manejo e tratamento desses pacientes. Este trabalho tem como objetivo avaliar as novas terapias de maneira crítica avaliando sua eficácia no contexto de melhora do paciente e indução de remissão. Para tal foi realizado uma revisão de artigos publicados nos últimos 6 anos com objetivo de avaliar a eficácia das principais classes de medicamentos utilizadas no tratamento da Doença de Crohn.

Palavras chaves: Doença de Crohn. Eficácia. Drogas. Medicamentos.

II. OBJETIVO:

Esse trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre Doença de Crohn, abordando de maneira crítica as modalidades terapêuticas atualmente disponíveis.

Principal:

Avaliar efetividade das terapias medicamentosas atuais na Doença de Crohn.

Secundário:

1. Avaliar a indução de remissão profunda.
2. Avaliar ocorrência de cura da mucosa.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A doença de Crohn é uma doença do grupo das doenças inflamatórias intestinais (DII). Apresenta caráter auto-imune e pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal. Sabe-se que é causada por uma desordem poligênica, porém os genes responsáveis pela patologia não foram completamente identificados e muitos dos identificados não são específicos para a doença, sendo encontrados, por vezes, na população em geral. Com isso, as causas e fatores desencadeantes para manifestação da doença, não estão completamente elucidados.¹ Diversos estudos epidemiológicos demonstram incidência crescente das DII nas últimas décadas, particularmente no que tange à doença de Crohn.^{2,3,4,5,6,7}

O paciente com Doença de Crohn, devido a está ser uma doença de acometimento transmural, apresenta diversas complicações e aumento do risco para patologias graves como fistulas, displasias, neoplasias e quadros obstrução intestinal.⁸ Muitos pacientes, antes do advento das novas terapias, evoluíam para óbito ou tinham qualidade de vida extremamente reduzida. A dor, frequentemente, aflige pacientes com Doença de Crohn.⁹

A doença apresenta diversos graus de atividade, piorando ou entrando em remissão no decorrer da vida do paciente.¹⁰ A doença de Crohn não tem cura o que torna o conhecimento das modalidades de tratamento existentes ainda mais importantes e com impacto direto na qualidade de vida dos pacientes. Muitas vezes os medicamentos não conseguem produzir remissão completa dos sintomas da doença, mas amenizam suas comorbidades e agravos.¹¹ A falta de conhecimento clínico sobre a doença de Crohn pelo médico implica em perda da qualidade de vida e sequelas irreversíveis para o paciente.^{12,13}

O tratamento adequado, permitirá que muitos pacientes levem as suas vidas com padrões de qualidade satisfatórios, apenas obedecendo aos cuidados preventivos necessários a evitar exacerbações de sintomas ou reincidivas. Porém com o passar do tempo, a terapia pode começar a diminuir sua eficácia, chegando até a recorrência da doença, em alguns casos. A

doença não afeta somente o intestino ocorrendo também manifestações extraintestinais articulares, cutaneomucosas, hepatobiliares, oculares, ósseas, metabólicas e tromboembólicas, o que reforça ainda mais a necessidade de um controle adequado da doença. Novas terapias encontram-se em desenvolvimento visando alternativas para pacientes refratários aos recursos atualmente disponíveis.

Apesar das terapias terem evoluído, procedimentos cirúrgicos ainda são muitas vezes necessários para a doença inflamatória descontrolada e para as suas complicações estenosantes e perfurantes. Porém a maioria dos pacientes evoluem com recorrência pós cirurgia. Para evitar ocorrência de tais complicações pós-cirúrgicas, a terapia medicamentosa no intuito da cicatrização da mucosa agora é o foco no pós-operatório.¹⁴

O conhecimento sobre a eficácia dos medicamentos na Doença de Crohn é de vital importância para o sucesso dos tratamentos clínicos e cirúrgicos da patologia.

A doença tem maior prevalência em países desenvolvidos como Reino Unido, países situados ao norte da europa e Estados Unidos. Vários estudos demonstram uma pequena maior incidência em pacientes do sexo feminino e as idades médias de início da patologia em 30 anos de idade.^{15,16,17,18}

Os fatores de risco mais fortemente associados a manifestação da doença são história familiar e o hábito de fumar. O hábito de fumar inclusive está diretamente associado não só com a com maior incidência como também com um pior prognóstico e maior número de reincidivas para portadores da Doença de Crohn.¹⁹ Sendo assim o hábito de fumar deve ser fortemente desencorajado em pacientes portadores da doença de Crohn pois além de diminuir a incidência e complicações, o cessar do fumar gera melhora clínica e de prognóstico nesses pacientes.²⁰

O tratamento medicamentoso para a Doença de Crohn envolve diversas drogas. É importante saber o quando usá-las e qual melhor momento para tal. A escolha do medicamento deve ser feita balanceando os riscos com os benefícios da terapia para aquele determinado paciente. Esta escolha também vai ser influenciada por grau de atividade da doença e resposta ao medicamento. Dentre os tratamentos medicamentosos disponíveis hoje encontram-se:

- 1- Amino salicilatos (sulfassalazina e derivados do 5-ASA) ,
- 2- corticoesteroides (predinisona e budesonida),
- 3- imuno moduladores dos quais são usados na Doença de Crohn tiopurinas (azatioprina), Methotrexate e Ciclosporina.
4. Terapia e agentes anti-Fator de Necrose Tumoral(TNF) representados por Infiximab(Remicade^R), Adalimumab(Humira^R), Certolizumab Pergol(certolizumab) e novas terapias biológicas.

Para a indicação de terapias e avaliação de resposta ao tratamento muitos estudos utilizam o índice de atividade da doença de Crohn (CDAI) que é calculado levando em consideração variáveis com seus determinados pesos que após multiplicados pelos peso e somadas entre si geram o CDAI. Valores Abaixo de 150 a doença é considerada quiescente ou inativa, valores acima de 450 a doença é considerada extremamente ativa.

Quadro 1-

Variável	Fator multiplicador	SubTotal
Média do número de evacuações líquidas ou pastosas por dia nos últimos 7 dias.	X 2	
Dor abdominal, em média nos últimos 7 dias (0-sem dor, 1- dor leve, 2- dor moderada, 3- dor acentuada)	X 5	
Sensação de bem-estar, média dos últimos 7 dias (0- bom, 1- um pouco abaixo da média, 3- ruim, 4- muito ruim, 5- terrível)	X 7	
Número de complicações 1 - artrite ou artralgia 2 - irite ou uveíte 3 - eritema nodoso ou pioderma gangrenoso ou estomatite aftóide 4 - fissura anal ou fístula ou abscesso perirretal 5 - febre acima de 37,8° C	X 20	

Uso de anti diarreico (difenoxilato)	X30	
Massa abdominal (0-não, 2- questionável, 5-definida)	X 10	
Hematócrito (homens: 47 menos Ht; mulheres: 42 menos Ht em %)	X 6	
Percentual acima ou abaixo do peso corporal habitual 1 menos [peso/peso habitual] x 100	X 1	

Aminossalicilatos desempenham um papel pequeno na Doença de Crohn. A sulfasalazina é a principal representante dessa classe para a Doença de Crohn. Ela consiste em 5-ASA ligado por uma ligação azo-to na sulfapiridina. Esse composto é separado por azo-redutase produzida por bactérias do cólon. Como a Doença de Crohn na maioria das vezes não se encontra apenas restrita ao cólon, sua eficácia no tratamento se torna reduzida. Além disso, até metade dos pacientes tratados não são capazes de tolerar a sulfasalazina, na dose de 4 g / d, devido a efeitos colaterais tais como náuseas, dores de cabeça, vômitos ou dor epigástrica. O uso dessa classe de medicamento não é aconselhável como primeira linha devido a alta frequência de efeitos colaterais. Como ela é utilizada também para o tratamento de artrites, pacientes com manifestações articulares podem se beneficiar do uso dela por ajudar a tratar dois problemas ao mesmo tempo.²¹

A classe dos corticosteroides na Doença de Crohn é representado basicamente por Prednisona e Budesonida. A Prednisona é usada normalmente como terapia de resgate na exacerbações da doença. Seu uso deve ser restrito e o mais breve possível devido aos diversos efeitos colaterais gerados pelo medicamento tais como Cushing, hiperglicemia, opacidade do cristalino, necrose avascular da cabeça do fêmur, osteoporose e dificuldade de cicatrização. Além disso um terço dos pacientes tratados com corticoide sistêmico na Doença de crohn terminam tornando-se esteroide-dependentes.^{22,23} A budesonida é um esteroide sintético com pouca biodisponibilidade sistêmica e boa atividade glicocorticoide local. Isso diminui

de forma considerável os efeitos adversos indesejados gerados pelo glicocorticoide tornando a Budesonida uma boa opção caso seja necessário o uso de corticosteroides.

Os imunomoduladores tem ação relacionada ao bloqueio de ativação, da proliferação ou de mecanismos efetores para linfócitos. Os principais representantes na Doença de Crohn são Azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexato e ciclosporina. Esses medicamentos são usados em pacientes corticorefratários e/ou corticodependentes e em associação com terapia anti-TNF. Essas drogas levam em média 2 a 3 meses para alcançarem seu efeito máximo e devido a isso não podem ser usadas como terapia de resgate mas sim em terapias de manutenção. As principais limitações dessa classe são a toxicidade e o risco aumento para ocorrência de linfoma.

A terapia e os agentes anti-TNF ao ser introduzida mudou a história natural da Doença de Crohn.²⁴ A introdução da terapia anti-TNF reestruturou o paradigma e os algoritmos de tratamento com a sua alta e rápida possibilidade de induzir remissão nos pacientes e diminuição na taxa de internamentos e cirurgias.^{25,26} Seu uso deve ser baseado no risco benefício de cada paciente e para cada padrão de doença. Com essas terapias chegaram também dois conceitos importantes de tratamento: Terapia Step-up e Top-Down. A terapêutica Step up ou sequencial se refere ao uso das medicações conforme a doença vai se agravando. Quando mais vai se agravando a doença mais agressivamente se trata. A terapia Top-down é referente ao uso de medicações mais potentes e eficazes logo em estágios iniciais para impedir a progressão e complicação da doença. Como demonstrado em outras doenças que se beneficiam pelo uso de terapia anti-TNF, a exemplo da artrite reumatoide, a introdução precoce do anti-TNF modifica a evolução natural da doença e previne complicações.

Outro conceito importante para se avaliar as terapias é o grau de indução de cura ou regeneração da mucosa. Estudos mostram que pacientes que alcançam a regeneração da mucosa e remissão profunda conseguem se manter mais tempo em remissão livre de corticoides e sem necessidade de intervenções do que pacientes que apenas alcançam remissão clínica.²⁸ Sendo assim, a indução de remissão profunda e regeneração da mucosa é um meio de avaliar eficácia da terapêutica.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Desenho de estudo

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura, quantitativa e qualitativa, no intuito de identificar e analisar dados sobre o tema eficácia dos tratamentos medicamentosos na Doença de Crohn. Para tal são selecionados artigos datados entre o ano de 2007 e 2013 na base de dados PubMed.

IV.2. Estratégia de busca

Para realização da pesquisa e seleção de artigos foi utilizado o método problema – preditor – resultado (PPR) para realização da revisão.

Quadro 2 .

Passos da pesquisa		Sintaxe	número de artigos
1. Selecionados artigos que se referem a doença de Crohn Problema	#1	"crohn's disease"[Title/Abstract] OR "crohn's"[Title/Abstract] OR "crohn disease"[Title/Abstract]	29679
2. Seleção de artigos que se referem a eficácia Preditor	#2	effectiveness[Title/Abstract] OR efficiency[Title/Abstract] OR effect[Title/Abstract] OR Efficacy[Title/Abstract]	2905890
3. Seleciona artigos referentes a medicamentos Preditor	#3	drug[Title/Abstract] OR medicative[Title/Abstract] OR medicament[Title/Abstract] OR remedy[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR medication[Title/Abstract]	1821928
4. Resultado (Remissão profunda)	#4	"deep remission"[Title/Abstract] OR "endoscopic remission"[Title/Abstract] OR "profound	1022

		remission"[Title/Abstract] OR "endoscopic healing"[Title/Abstract] OR "mucosal healing"[Title/Abstract]	
5. Combina os três itens do PPR	#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	<u>81</u>
6. devem conter melhores resultados e mais confiáveis: ClinicalConference Clinical Trial Guideline Review	#6	Review[ptyp] OR Clinical Conference[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND "loattrfull text"[sb]	48

Critérios de exclusão:

- 1- tema e/ou abstract não condizente com o tema
- 2- Data de publicação inferior ao ano de 2007

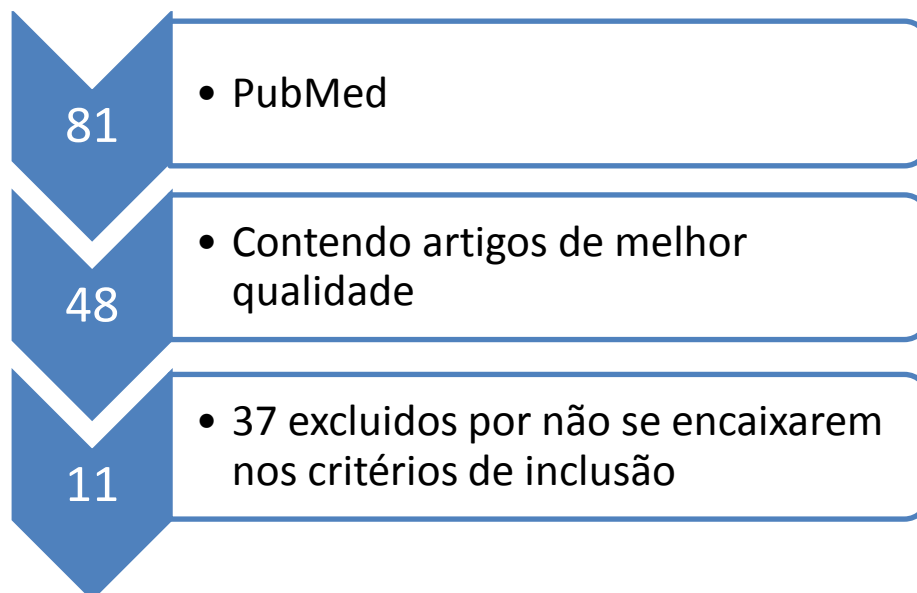
IV.3. ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão de literatura em bases de dados públicos, não foi necessária a submissão ao comitê de ética.

V. RESULTADOS

O processo de revisão de literatura, realizado nas bases de dados PubMed , a pesquisa identificou 81 artigos, publicados até a atualidade, relacionados com a eficácia dos tratamentos e indução de remissão profunda na Doença de Crohn. Após a exclusão de artigos que não encaixavam-se no tema pelo título e/ou pelo abstract e após seleção dos artigos de melhor qualidade, foram selecionados 11 artigos datados de 2007 até o ano atual para a revisão.

Figura 1:



Selecionados para a revisão.

Quadro 3.

Nº	Nome do Artigo	Autor(es)	Tipo	Ano
1	Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial.	P.Rutgeerts, G.Van Assche, W.Sandborn et al.	Estudo duplo cego controlado	2012
2	How rapidly should remission be achieved?	K.Isaacs	Revisão	2010
3	Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort.	Frøslie, Kathrine Frey Jahnsen, Jørgen Moum, Bjørn Et al.	Estudo de Coorte	2007
4	Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease	J.Colombel, W.Sandborn, et al.	Estudo randomizado controlado	2010
5	The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease	J.Kierkus, M.Dadalski, E.Szymanska, et al.	Estudo Clinico	2012
6	Are we giving biologics too late? The case for early versus late use	E.Ricart, O.García-Bosch, I.Ordás, J. Panés	Revisão	2008
7	Medical therapy and mucosal healing.	M.Ferrante and G.Assche	Revisão	2012
8	The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD	G.D'Haens, R.Panaccione P.Higgins,		

	with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response?	S.Vermeire, et al.	Revisão	2011
9	Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD.	Yanai H. Hanauer SB	Relato de casos, revisão	2011
10	Early Treatment in Crohn 's Disease : Do We Have Enough Evidence to Reverse the Therapeutic Pyramid ?	F.Spurio A.Aratari, G.Margagnoni, M.Doddato, C.Papi,	Revisão	2012
11	Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review.	A.Oussalah, S.Danese, L. Peyrin-Biroulet	Revisão	2010

Nos estudos analisados, foram demonstradas as capacidades dos principais medicamentos usados na Doença de Crohn em alcançar remissão clínica e remissão profunda com regeneração da mucosa. A regeneração da mucosa está associada com menor taxa de reincidência e menor necessidade de cirurgias em pacientes portadores da Doença de Crohn tendo assim se tornado uma importante meta a ser alcançada no tratamento por causar uma mudança na história natural da doença. Os estudos mostraram a menor incidência de complicações tais como fístulas e abscessos em pacientes em uso de terapia Top-Down. A regeneração da mucosa e remissão profunda não são alvos fáceis de serem alcançados, porém geram grande impacto positivo na vida do paciente. M.Ferrante e G.Assche relatou que os pacientes que obtiveram regeneração da mucosa com Infliximab tiveram um maior tempo livre de recidiva e menor número de hospitalizações e cirurgias relacionados com a doença em comparação com aqueles que não alcançaram a regeneração da mucosa. Porém uma estratégia mais agressiva também gera consequências. A.Oussalah et al (2010) relatou que pacientes em uso de terapia anti-TNF que tenham o tratamento com anti-TNF interrompido tem 50% de chances de terem

reincidência de sintomas, porém esse número é bastante reduzido em pacientes que alcançam remissão profunda. F.Spurio et al (2012) afirmam que o risco global de infecção pode ser aumentada por terapias biológicas, mas o risco de infecções graves, não parece ser aumentada. E.Ricart et al (2008) defendem que se a regeneração da mucosa predispõe a uma real mudança no curso da história da doença, este é o achado de maior significância.

Cada medicamento tem a sua capacidade de indução de remissão profunda e regeneração da mucosa. O tempo que cada medicamento leva para alcançar a remissão também é de fundamental importância para o manejo da doença a fim de evitar complicações. M.Ferrante e G. Assche (2012) dividiram os medicamentos relacionando à capacidade de regeneração da mucosa de cada um:

- Nenhuma ou regeneração limitada – aminossalicilatos, antibióticos e corticoides
- Regeneração lenta mas importante – Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Methotrexate
- Regeneração rápida e importante – Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol

M.Ferrante e G. Assche (2012) apontam que a monoterapia episódica com Infliximab tem efeito temporário porém se seguida e/ou acompanhada de terapia manutenção os efeitos de regeneração da mucosa são muito mais duradouros.

Os aminossalicilatos não são mostrados na maioria dos estudos sobre Doença de Crohn devido a sua baixa eficácia no tratamento desses pacientes. Diferente do que acontece na Retocolite Ulcerativa.

V.1. Monoterapia x terapia combinada

A redução da eficácia dos tratamentos anti-TNF está associado com a perda da resposta e produção de anticorpos contra o medicamento. J.Colombel, W.Sandborn, et al. (2010) no estudo nomeado de SONIC demonstraram que anticorpos contra a droga terapêutica eram encontrados na semana 30 em 14,6% dos pacientes recebendo monoterapia de infliximab

contra 0,9% em pacientes recebendo terapia combinada de Azatioprina + Infiximab. Yanai H, Hanauer SB (2011) relataram melhores resultados em consequência de níveis sustentados de droga anti-TNF no organismo, se desenvolvida imunidade contra a terapia a resposta deve ser recuperada pela introdução de agente biológicos alternativos de mesma classe ou de classe diferente. J.Colombel et al (2010) demonstraram a maior eficácia do tratamento combinado infliximab+azatioprina na indução de regeneração da mucosa na semana 26 em uma proporção de 43,9% em comparação com 30,1% no grupo monoterapia infliximab e 16,5% no grupo monoterapia azatioprina sendo assim a terapia combinada mais eficaz na indução de remissão profunda. O metrotexato pode ser utilizado como combinante em pacientes que apresentarem sensibilidade ou efeitos adversos com o uso de azatioprina. G.D'Haens et al (2011) citam a possibilidade de redução de uma terapia combinada para monoterapia após algum tempo de tratamento para reduzir o risco de infecções.

V.2. Terapia Top-Down x Step-Up

A habilidade dos agentes biológicos anti-TNF em controlar a doença e regenerar a mucosa trouxe questões como quando se deve iniciar a sua utilização. A grande vantagem da terapia Top-Down em relação a terapia convencional Step-Up é a maior porcentagem de pacientes que alcançam a regeneração da mucosa e remissão profunda e conseqüentemente maior mudança no curso natural da doença. E.Ricart et al (2008) referem que o fato de muitos doentes pararem de responder à terapia convencional é a confirmação de que a estratégia step-up não altera significativamente o curso natural da a doença, fato que tem incentivado os clínicos e investigadores a questionar se utilização das medicações biológicas anti-TNF como ultima opção no tratamento é correta. M.Ferrante e G. Assche (2012) sinalizam um estudo de seguimento a longo prazo das terapias step-up e top-down, que os pacientes os quais atingiram a cicatrização da mucosa em dois anos permaneceram em remissão clínica livre de esteróides durante os 2 anos seguintes mais frequentemente do que os pacientes com atividade endoscópica da doença no ano 2 (71% vs 27%, respectivamente, $p = 0,003$).

O início do tratamento também pode ser iniciado de maneira mais conservadora em pacientes com melhor prognóstico. Há autores que condenam a terapia Top-Down em etapas iniciais da doença. F.Spurio, A.Aratari et al (2012) defendem que não há provas suficientes para universalmente adotar um estratégia top-down na prática clínica porém isso seria aceitável em pacientes considerados alto risco. A real dificuldade é conseguir prever qual paciente desenvolverá uma doença de curso agressivo e quando iniciar a terapia. G.D'Haens et al (2011) sugere que pacientes em uma idade jovem, pacientes com doença estenosante, que tiveram necessidade de tratamento inicial com corticoesteróides, e com doença perianal no momento do diagnóstico têm um pior prognóstico. Tais pacientes podem se beneficiar da introdução precoce de terapia biológica e/ou imunomodulador.

Segundo E.Ricart et al. (2008), aproximadamente 50% dos pacientes que possuem doença inflamatória intestinal nunca precisaram usar corticoesteróides. Sendo assim o uso de uma terapia mais agressiva nesses pacientes poderia expor tais pacientes a riscos desnecessários. Entretanto, para a Doença de Crohn, a não regeneração da mucosa estará associado com maior número de hospitalizações e necessidades de cirurgias.

O fato da estratégia step-up não obter bons resultados quanto a regeneração da mucosa termina colocando-a em cheque e em desvantagem em relação à abordagem Top-Down. Porém o alto custo dos agentes biológicos e por vezes a dificuldade de acesso ao medicamento comprometem, em parte, a abordagem da estratégia top-down em alguns pacientes.

V.3. Efeitos Adversos

Os riscos de efeitos adversos ocorrerem durante o curso das terapias mais agressivas é um grande fator de não indicação da estratégia por muitos médicos. F.Spurio et al. (2012) relata que a maioria dos eventos adversos relacionados à terapias biológicas são ligeiros e transitórios. O risco global de infecção pode se encontrar aumentada mas o risco de infecções graves, não parece ser aumentada em alguns estudos, embora combinados de imunossupressão aumentarem o risco de infecções oportunistas. O autor relata

a idade como fator de risco para infecção grave pois pacientes com idade superior a 65 anos que receberam terapia anti-TNF apresentam maiores taxas de infecção. E.Ricart et al. (2008) não detectaram diferença entre a incidência de reações adversas em pacientes tratados com estratégia Top-Down e Down-Stage.

Mesmo existindo mais de um agente biológico anti-TNF as suas taxas de efeitos adversos são semelhantes variando de indivíduo para indivíduo. P.Rutgeerts et al.(2012) no estudo de indução de regeneração da mucosa pelo adalimumab relatou as infecções como efeito adverso mais comum com um total de 19% dos efeitos ocorridos. Em comparação com o grupo placebo o número de infecções foi 21% maior no grupo adalimumab. Não foi observado nenhum caso de morte ou de malignidade e tuberculose nos pacientes envolvidos nesse estudo. J.Kierkus et al. (2012) observou em seus estudos uma taxa de 22,7% de infecção em pacientes tratados com infliximab. Também nesse estudo não foram observadas infecções graves, morte e malignidade nos pacientes tratados.

F.Spurio et al. (2012) em uma análise observou uma maior incidência de morte e linfoma em doentes tratados com infliximab em relação com doentes tratados com terapia padrão. Entretanto uma quantidade considerável de pacientes estavam em remissão e necessitaram de menos cirurgias no grupo de pacientes tratados com infliximab. A.Oussalah et al.(2010) observou uma frequência de morte e câncer variando de 0 a 6% em pacientes tratados com infliximab. J.Colombel et al. (2010) no estudo conhecido como SONIC, obteve um taxa de infecções aproximadamente de igual frequência para os três grupos (azatioprina, infliximab e combinado) estudados em sua pesquisa. Nenhum caso de infecção grave, e malignidade foi observado nesse estudo.

Os corticoesteroides, principalmente os sistêmicos, continuam tendo alta taxa de efeitos colaterais e efeitos acumulativos em pacientes que se tornam esteroides dependentes e que fazem uso repetidamente dessa terapia. Devido a sua alta taxa de efeitos colaterais os corticoides não são recomendados como terapia de manutenção necessitando ser substituído por agentes biológicos e imunomoduladores. A budesonida apresenta menor incidência de efeitos colaterais porém não está livre destes.

VI. Discussão

A introdução da medicação no momento certo é de vital importância para o tratamento da Doença de Crohn. O presente estudo demonstra a eficácia dos tratamentos que por sua vez está intimamente ligada com a regeneração da mucosa e remissão profunda. A terapia combinada se mostrou mais eficaz na indução de remissão profunda do que a monoterapia.^{28,38} A terapia combinada também se mostrou melhor pela menor expressão de anticorpos contra a medicação biológica.²⁸ Sendo assim seria interessante uso de terapia combinada caso o paciente necessite de medicamentos biológicos afim de evitar perda de eficácia da medicação. Quanto maior o tempo de atividade da doença no paciente maior o possibilidade de dano irreversível.³⁶ Há também uma melhor eficácia dos tratamentos biológicos quando introduzidos em pacientes virgens de tratamento e/ou com duração de atividade da doença menor do que 1 ano.³⁶ A introdução da terapia deve levar em conta características e comportamento da doença. Em pacientes com doença de comportamento agressivo é altamente aconselhável a introdução de terapia combinada com agentes anti-TNF alfa. Os baixos índices de pacientes em remissão profunda e a evolução de complicações em pacientes que foram tratados com uma estratégia medicamentosa step-up levaram ao questionamento desse tipo de abordagem no contexto da Doença de Crohn. Evitar complicações da doença tem impacto direto na qualidade de vida do paciente. Nos estudos, o risco de linfoma e infecções graves em pacientes em uso de terapia anti-TNF alfa não foram significantes. Porém o risco geral de infecções pode se encontrar aumentado principalmente em paciente em uso de terapia combinada e com outros fatores associados tais como idade avançada.³⁷

A comparação dos estudos referentes à terapias biológicas é dificultado no momento em que não há uma padronização de critérios de inclusão de pacientes entre os estudos. Porém os resultados obtidos são similares independente da terapia anti-TNF alfa escolhida para a análise. Dessa forma é

comum encontrar referencias apenas à terapia e não ao medicamento em si. A seleção de qual medicação biológica deverá ser usada inicialmente deve levar em consideração facilidade de acesso à medicação, aceitação do paciente e disponibilidade.

A doença pode apresentar diversos tipo de comportamento e atingir partes variadas do trato gastrointestinal. Sendo assim cada paciente deve ser visto de maneira singular para avaliação da eficácia da terapia em cada paciente. Os estudos selecionam pacientes em graus de atividade da doença baseados no CDAI score acima de 150, o que leva a seleção de pacientes com diversos graus de atividade da doença. Porém, se for levado em conta o local de incidência da doença em cada paciente o N dos estudos se tornam reduzidos. Isso não descredencia a eficácia da terapia para o paciente, apenas sugere a possibilidade de diferentes taxas de indução de remissão profunda para cada paciente.

Os agentes corticoesteroides são bons indutores de remissão clínica e devido a isso por vezes são utilizados como terapia de resgate em pacientes com doença ativa. Porém não foi encontrada correlação entre esses agentes e regeneração da mucosa, o que é condizente com a alta incidência de recidiva e de dependência ocorridas em pacientes em uso dessa terapia.^{29,30,31, 36,37}

Antes de ser efetuada a troca de uma terapia por outra é importante o estudo endoscópico para avaliação da atividade da doença uma vez que alguns sintomas como diarreia e dor são vagos e não necessariamente são indicativos de atividade da doença podendo estes serem gerados por outras causas tais como medicamentosas. As terapias biológicas também apresentam maior impacto e relevância para pacientes com doença comprovadamente ativa.^{28,36} As de realizar a troca de uma terapia biológica por outra é importante esgotar outras opções como diminuição de intervalo de doses e terapia combinada.

Pacientes pediátricos que pela idade já entram automaticamente para o grupo de risco na Doença de Crohn também se beneficiam com o uso de terapia biológica anti-TNF alfa apresentando ganho de peso e melhora endoscópica das lesões.³³ Um olhar mais cuidadoso deve ser destinados a esses pacientes quando em uso de medicações imunossupressoras devido a maior ocorrência natural de desordens linfoides nesses pacientes.

VII. Conclusão

Os agentes biológicos anti-TNF alfa são as medicações mais eficazes na indução de remissão profunda e regeneração da mucosa. Seu uso combinado com agentes imunomoduladores apresenta melhor eficácia em comparação com a sua monoterapia.

A estratégia Top-down deve ser utilizada ponderando os riscos aos benefícios para o paciente visando sempre a tentativa de regeneração da mucosa nos casos necessário pois esta acarretará maior impacto na melhoria da qualidade de vida do paciente.

IX.SUMMARY

Effectiveness of treatment medicated in Crohn's disease. Crohn's disease is a disease of the group of inflammatory bowel disease. The Crohn's disease have autoimmune features and can affect any part of the gastrointestinal tract. Crohn's disease has no cure which makes knowledge of treatment modalities exist even more important and direct impact on the quality of life of patients. The new biological therapies induce major changes in the management and treatment of these patients. This study aims to evaluate new therapies critically evaluating their effectiveness in the context of patient improvement and remission induction. For such a review was conducted of articles published in the last six years to evaluate the effectiveness of the main classes of drugs used in the treatment of Crohn's disease.

Keywords: Crohn's disease. Effectiveness. Drugs. Medications.

X. Referências:

1. Stenson WF. Doença Inflamatória Intestinal in: *Goldman L, Ausiello D. Cecil*. 23ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p 1198 – 208
2. Figueroa CC, Quera PR, Valenzuela EG, Christian JB. Enfermedades inflamatorias intestinales: Experiencia de dos centros chilenos. *Rev. méd. Chile*, nov. 2005, 133(11), p.1295-1304.
3. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-17.
4. Rodrigo L, Riestra S, Nino P, Cadaia V, Tojo R, Fuentes D, Moreno M, González BE, Fernández E. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 296-305.
5. Delco F, Sonnenberg A. Commonalities in the time trends of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2171-6.
6. Nathalie LS, Monteiro RA, Passos ADC, Vieira EM, Troncon LEA. Adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com doenças inflamatórias intestinais acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. *Arq. Gastroenterol*. 2007; 44(4): 289-296.
7. Elia PP, Fogaça HS, Barros Rodrigo GGR, Zaltman C, Elia CSC. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. *Arq. Gastroenterol*. 2007; 44(4): 332-339.
8. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.
9. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106:287-96.
10. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Altering the Natural History of Crohn Disease Evidence for and Against Current Therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 3-12

11. 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; 4:28-62
12. Casellas F, López-Vivancos J, Vergara M, Malagelada J. Impact of inflammatory bowel disease on health-related quality of life. *Dig Dis* 1999; 17 : 208-18
13. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11 : 488-96
14. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond PV. Postoperative recurrent luminal Crohn's Disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Apr;18(4):758-77.
15. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998; 114: 1161-1168
16. Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U, Färkkilä MA. Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: A nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 555-561
17. Moum B, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-18. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 355-361
19. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123-8.
20. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;15:401-8.
21. Gionchetti P, Calabrese C, Tambasco R, Brugnara R, Straforini G, Liguori G, et al. Role of conventional therapies in the era of biological treatment in Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*: *World j. gastroenterol.* 2011 Apr 14 17(14):1797-806.
22. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-362.

23. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2002;121:255–260.
24. De Buck van Overstraeten A, Wolthuis A, D’Hoore A. Surgery for Crohn’s disease in the era of biologicals: a reduced need or delayed verdict? *World j. gastroenterol.*:2012;18(29):3828–32.
25. van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn’s disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995; 109: 129-135
26. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn’s disease. *Gut* 2011; 60: 930-936
27. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2010;138:463–468.
28. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn’s disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57 Suppl II:A1.
29. D’Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn’s and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am. j. gastroenterol.* 2011;106(2):199–212; quiz 213.
30. Ferrante M, Van Assche G. Medical therapy and mucosal healing. *Curr. drug targets Immune endocr. metab. disord.*. 2012 Sep 1;13(10):1294–9.
31. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum B a, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412–22.
32. Isaacs KL. How rapidly should remission be achieved? *Dig. dis.* 2010;28(3):548–55.
33. Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A, Gorczewska M, et al. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn’s disease. *Eur. j. gastroenterol. hepatol.*. 2012 24(5):495–500.

34. Oussalah A, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Curr. drug targets Immune endocr. metab. disord.* 2010 Feb;11(2):156–75.
36. Ricart E. Are we giving biologics too late? The case for early versus late use. *World j. gastroenterol.* 2008;14(36):5523.
37. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology.* Elsevier Inc.; 2012;142(5):1102–1111.e2.
38. Spurio F, Aratari A. Early treatment in Crohn's disease: do we have enough evidence to reverse the therapeutic pyramid? *J. gastroenterol. hepatol.* (2012) Volume: 21, Issue: 1, MEDICAL UNIV PRESS, Pages: 67-73
39. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am. j. gastroenterol.*. 2011 Apr;106(4):685–98.