



**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade De Medicina**

Júlio Pinheiro Baima

**Estudo clínico controlado não-
randomizado para avaliação da efetividade
clínica e endoscópica na Doença de Crohn:
Infliximabe *versus* Adalimumabe**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Fisiopatologia em Clínica
Médica

Orientadora: Prof^a Dr^a Ligia Yukie Sasaki
Co-orientador: Prof. Adj. Rogério Saad-Hossne

**Botucatu
2018**

Júlio Pinheiro Baima

**ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO NÃO-
RANDOMIZADO PARA AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE
CLÍNICA E ENDOSCÓPICA NA DOENÇA DE CROHN:
INFLIXIMABE VERSUS ADALIMUMABE**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia
em Clínica Médica

Orientadora: Prof^a Dr^a *Ligia Yukie Sasaki*

Co-orientador: Prof. Adj. *Rogério Saad-Hossne*

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Baima, Júlio Pinheiro.

Estudo clínico controlado não-randomizado para avaliação da efetividade clínica e endoscópica na Doença de Crohn : infliximabe versus adalimumabe / Júlio Pinheiro Baima. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Lígia Yukie Sasaki
Coorientador: Rogério Saad-Hossne
Capes: 40101118

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Crohn, Doença de. 3. Terapia biológica. 4. Estudo clínico. 5. Medicamentos - Eficácia.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Terapia Biológica; resposta clínica; resposta endoscópica.

DEDICATÓRIA

À minha FAMÍLIA

AGRADECIMENTOS

À DEUS, por estar sempre à frente, guiando-me nos caminhos certos, dando os instrumentos certos e colocando sempre as pessoas certas ao meu redor;

A meus pais, MARINO BAIMA DE ALMEIDA e MÁRCIA MARIA PINHEIRO BAIMA, maiores incentivadores, desde a infância, a trilhar o caminho do bem, da justiça, do aprender, do saber e do ensinar.

À minha companheira de todos os dias, CAMILA BONFANTI MESQUITA, que esteve ao meu lado em todos os meus anos de academicismo, compartilhando os mesmos anseios, as mesmas dificuldades e as mesmas superações, sempre forte e firme, segurando-me e apoiando-me, quando frágil fui.

Ao meu pequeno e maior tesouro, meu filho, JOÃO ARTHUR BONFANTI BAIMA, motivo maior de manter-me no caminho certo, oferecendo-lhe sempre o orgulho do pai que um filho merece ter.

À minha irmã, LARA PINHEIRO BAIMA, minha parceira de toda infância e adolescência, sempre amável, atenciosa e cuidadosa com o irmão mais velho, e ainda, muito me incentivava a ter uma de minhas principais responsabilidades para com ela: ser um irmão que a orgulhava e a quem ela poderia ter como exemplo.

À uma força que não conheci chamada JULIAN, mas que sei que me protege, me guia e me inspira.

Aos meus avós com quem pude compartilhar parte de minha vida, ALCIDÍLIO, CARMOZINA e DJALMA, pessoas dignas, batalhadoras e essenciais em minha formação como ser humano.

À minha avó RISOLETA, sempre presente e sempre orgulhosa, uma segunda mãe, ou uma mãe duas vezes, fundamental nos ensinamentos, principalmente no ensinar a amar, a respeitar e a agradecer.

Ao meu padrinho, tio DEO, uma pessoa atenciosa e parceira, cuidadosa acima de tudo.

Ao meu falecido tio ZÉ, um exemplo de dignidade e carinho a ser seguido, tão presente em meus finais de semana.

A todos TIOS e TIAS, sempre um exemplo na busca pelo crescer por méritos próprios.

À minha querida e batalhadora sogra, ODILA BONFANTI, sempre essencial, importante e com uma garra e vontade inspiradora.

Aos meus PROFESSORES, do Jardim de Infância à Pós-Graduação, alguns tão marcantes, mas todos importantes.

Aos meus AMIGOS que permanecem, da escola, da faculdade ou da vida, tão importantes em diversos momentos de minha formação.

Aos PARCEIROS DE RESIDÊNCIA MÉDICA, nas diferentes etapas percorridas, em especial àqueles que cumpriram esta importante etapa da formação médica ao mesmo tempo que eu, dividindo aflições e conquistas, assim como aos superiores, que não mediam esforços para compartilhar seus conhecimentos e aos que começaram depois, sempre firmes na vontade de aprender.

Aos meus PARCEIROS DE TRABALHO, em especial aos parceiros do Ambulatório de DII e do CIDMAC, nos quais incluo colegas médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogas, técnicos de enfermagem, enfim, a todos, sem os quais jamais teria conseguido terminar esta Tese.

À minha orientadora e amiga LÍGIA YUKIE SASSAKI e ao meu co-orientador e amigo ROGÉRIO SAAD-HOSSNE, pela presença intensa nessa obra, e pela parceira no trabalho e fora dele.

Por fim, aos PACIENTES, em sua maioria jovens, ativos, pessoas dispostas e afim de trabalhar, mas que sofrem de diferentes formas com esta Doença. A eles, que confiam plenamente em nosso trabalho, todo nosso esforço de crescer e ajudá-los para que seus sofrimentos sejam, ao menos, atenuados.

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract	4
1. Introdução	7
2. Hipótese	13
3. Objetivos	15
3.1 Objetivo Geral.....	16
3.2 Objetivo Específicos.....	16
4. Aspectos Éticos.....	17
5. Pacientes e Métodos	19
5.1 Tipo de Desenho do Estudo.....	20
5.2 Pacientes.....	20
5.2.1 Critérios de Inclusão	20
5.2.2 Critérios de Exclusão	20
5.2.3 Tamanho Amostral.....	21
5.3 Intervenção e Instrumentos	21
5.3.1 Variáveis Clínicas	22
5.3.2 Classificação e Índice de Atividade da Doença de Crohn.....	22
5.3.3 Exames Laboratoriais	22
5.3.4 Avaliação Endoscópica.....	23
5.4 Desfechos.....	23
5.4.1 Desfechos Clínicos	23
5.4.2 Desfechos Endoscópicos.....	23
5.5 Análise Estatística.....	24
6. Resultados	25
7. Discussão.....	38
8. Conclusões.....	45
9. Referências Bibliográficas	47
10. Anexos	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes, no início do estudo, por tratamento.....	27
Tabela 2.	Taxas de Internações, Cirurgias e Óbitos entres os grupos, ao término do seguimento.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Fluxograma do número de pacientes analisados para os desfechos clínicos, nos grupos ADA e IFX.....	28
Gráfico 2. Taxas de resposta clínica nos pacientes que receberam ADA (A) e IFX (B), nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.....	29
Gráfico 3. Análise comparativa das taxas de resposta clínica nos grupos ADA e IFX, nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.....	29
Gráfico 4. Taxas de remissão clínica nos pacientes que receberam ADA (A) e IFX (B), nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.....	30
Gráfico 5. Análise comparativa das taxas de remissão clínica nos grupos ADA e IFX, nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.....	31
Gráfico 6. Evolução das médias de CDAI nas semanas 0, 14, 30 e 54 de tratamento, e comparação com a semana inicial em cada grupo. A: Grupo que recebeu ADA; B: Grupo que recebeu IFX.....	32
Gráfico 7. Análise comparativa das médias de CDAI entre os grupos ADA e IFX, nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.....	32
Gráfico 8. Análise comparativa das taxas de resposta endoscópica nos grupos ADA e IFX, ao término de 54 semanas de tratamento.....	34
Gráfico 9. Análise comparativa das taxas de remissão endoscópica nos grupos ADA e IFX, ao término de 54 semanas de tratamento.....	35
Gráfico 10. Evolução das médias do escore endoscópico SES-CD nas semanas 0 e 54 de tratamento, com comparação entre elas, em cada grupo. A: Grupo que recebeu ADA; B: Grupo que recebeu IFX.....	36
Gráfico 11. Análise comparativa das médias do escore endoscópico SES-CD entre os grupos ADA e IFX, nas semanas inicial e final de tratamento.....	37

RESUMO

BAIMA, J.P. **Estudo clínico controlado não-randomizado para avaliação da efetividade clínica e endoscópica na Doença de Crohn: Infiximabe versus Adalimumabe.** 2018. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, 2018.

Introdução: Com o advento da terapia biológica, o foco de resposta na Doença de Crohn (DC) ampliou-se, sendo essenciais a remissão clínica e endoscópica. Estudos prospectivos comparando os representantes dessa classe terapêutica mais utilizados, o Infiximabe (IFX) e o Adalimumabe (ADA), são escassos. O objetivo do estudo foi comparar a efetividade clínica e endoscópica do IFX versus ADA em pacientes com DC naives terapia biológica, na semana 54 de tratamento.

Metodologia: Foi realizado um estudo clínico, não-randomizado, no qual pacientes com DC que receberam IFX ou ADA, foram avaliados nas semanas 0, 14, 30 e 54 de tratamento. Utilizou-se o Índice de Atividade da Doença de Crohn (CAI) para avaliação da atividade clínica da doença. Entre 6 e 12 meses, foi avaliada a atividade endoscópica através do *Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD). As variáveis foram resposta clínica (queda do CAI > 70 pontos) e remissão clínica (CAI < 150 pontos), avaliados nas semanas 14, 30 e 54, e resposta endoscópica (queda do SES-CD de pelo menos 50% em relação à pontuação inicial), remissão endoscópica (controle endoscópico com SES-CD ≤ 2 pontos), e taxas de internação, cirurgia, óbito e perda de resposta, analisados na semana 54. A análise estatística foi estatística descritiva, teste de ANOVA com medidas repetidas no tempo considerando a interação medicamento x tempo, seguida do teste de comparação múltipla de Tukey ajustado, com nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente.

Resultados: Foram incluídos 85 pacientes, 45 submetidos ao tratamento com ADA e 40 com IFX. O uso concomitante de Azatioprina foi mais frequente no grupo que recebeu IFX (p=0,0001). As taxas de resposta clínica foram de 86,67% na semana 14, 82,22% na semana 30 e 82,22% na semana 54 no grupo ADA. No grupo IFX, as taxas de resposta foram 70%, 72,5% e 75%, respectivamente, sem diferença entre os tratamentos (p>0,05 em todas as semanas). As taxas de remissão clínica no grupo ADA foram de 86,67% na semana 14, 80% na semana 30 e 82,22% na

semana 54. No grupo IFX, 65%, 62,5% e 65% respectivamente, com diferença significativa apenas na semana 14 ($p=0,02$). Resposta endoscópica foi atingida em 60,61% dos pacientes do grupo ADA e 85,71% no grupo IFX ($p=0,02$). As taxas de remissão endoscópica foram de 45,45% e 60%, respectivamente ($p=0,23$). Internações, cirurgia, óbitos e perda de resposta ocorreram com frequência sem diferença significativa entre os grupos.

Conclusões: Não houve diferença nas taxas de resposta clínica entre os tratamentos. Houve maiores taxas de remissão clínica na semana 14 no grupo ADA, não mantidas nas semanas seguintes. Taxas de resposta endoscópica foram melhores no grupo IFX. Não houve diferença nas taxas de remissão endoscópica. Não houve diferença nas taxas de internações, cirurgias e óbitos, assim como na perda de resposta.

Palavras-chaves: Doença de Crohn, Terapia Biológica, resposta clínica, resposta endoscópica.

ABSTRACT

BAIMA, J.P. **Non-randomized controlled clinical study to evaluate clinical and endoscopic effectiveness in Crohn's disease: Infliximab versus Adalimumab.** 2018. Thesis (Doctoral) - Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual paulista (Unesp), Botucatu, 2018.

Introduction: With the advent of biological therapy, the focus of the Crohn's Disease (CD) response has changed and clinical and endoscopic remission are essential. Prospective studies comparing the most used biological drugs, Infliximab (IFX) and Adalimumab (ADA), are scarce. Our aim was compare the clinical and endoscopic effectiveness of IFX versus ADA in CD patients naïve to biological therapy at the 54th week of treatment.

Methods: An open, non-randomized, clinical study with CD patients receiving IFX or ADA was performed at treatment weeks 0, 14, 30 and 54. The Crohn's Disease Activity Index (CDAI) was used to evaluate the disease clinical activity. Between 6 and 12 months, colonoscopy was performed and the Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) was used. Clinical response (CDAI decrease > 70 points) and clinical remission (CDAI < 150 points) were assessed at weeks 14, 30 and 54; endoscopic response (decrease of at least 50% in SES-CD), endoscopic remission (endoscopic control with SES-CD ≤ 2 points), and hospitalization rates, surgeries, deaths and loss of response, were analyzed at week 54. A statistical analysis was descriptive with ANOVA test with repeated measures considering drug interaction x time, followed by Tukey multiple comparison test adjusted, with a significance level of 5% or the corresponding p-value.

Results: A total of 85 patients were included, 45 patients underwent treatment with ADA and 40 with IFX, with difference between groups only in concomitant use of azathioprine, more frequent in the IFX group (p=0.0001). Clinical response rates were 86.67% at week 14, 82.22% at week 30 and 82.22% at week 54 in ADA group. In IFX group, 70%, 72.5% and 75%, respectively (p > 0.05 on all weeks). Clinical remission rates were 86.67% at week 14, 80% at week 30 and 82.22% at week 54 in ADA group. In IFX group, 65%, 62.5% and 65%, respectively, with significant difference only at week 14 (p = 0.02). Endoscopic response rate was 60.61% in patients from ADA group and 85.71% in the IFX group (p = 0.02). Rates of

endoscopic remission were 45.45% and 60%, respectively ($p = 0.23$). Hospitalizations, surgery, deaths and loss of lost response occurred without significant difference between groups.

Conclusions: There were no difference in the clinical response rates between treatments. There was higher rate of clinical remission at week 14 in the ADA group, not sustained in the subsequent weeks. Endoscopic response rate was better in the IFX group. There was no difference in endoscopic remission rate. There were no difference in hospitalization rates, surgeries and deaths, as well as loss of response.

Key words: Crohn's disease, biological therapy, clinical response, endoscopic response.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) caracteriza-se por focos de inflamação transmural que podem afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a mucosa oral até o ânus e a região perianal, com etiologia ainda não totalmente esclarecida (SCHIRBEL& FIOCCHI, 2010). É peculiar o acometimento segmentar da inflamação, entremeada por áreas de mucosa preservada. Acomete o íleo terminal em 47% dos casos, o cólon em 28%, a região ileocolônica em 21% e o trato gastrointestinal superior em 3% dos casos. Pode ser classificada em tipo inflamatório (70% dos pacientes), estenosante (17% dos pacientes) ou penetrante/fistulizante ou ambos (13% dos casos) (DIGNASS et al, 2010; SCHWARTZ et al, 2001; PAPI et al, 2005).

A DC está presente em todo o mundo, mas sua distribuição não é homogênea (BAUMGART et al, 2011). Atualmente, há maior incidência em países industrializados, entretanto, países em desenvolvimento, como a América Latina, incluindo o Brasil, vêm apresentando um aumento significativo na sua incidência de forma semelhante à apresentada anteriormente em países da América do Norte e Europa Ocidental, por exemplo (KAPLAN & NG, 2017; SOUZA et al., 2002; VICTORIA et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2010; BARRETO et al, 2010; PARENTE et al, 2015; SIMIAN et al, 2016).

Os sintomas de DC são heterogêneos, mas tipicamente incluem: dor abdominal (presente em 70 a 85% dos pacientes), diarreia (70 a 75%) e perda de peso (60%). Sintomas sistêmicos de mal-estar, anorexia ou febre são comuns. A doença pode evoluir para complicações como obstrução intestinal, fístulas ou abscessos (DIGNASS et al, 2010). Tem ainda importantes implicações psicossociais, por vezes causando limitações ao estilo de vida e conseqüentemente afetando a qualidade de vida dos pacientes (IRVINE, 1993; VERISSIMO et al, 1996; DROSSMAN, 2000).

Historicamente, as metas terapêuticas anteriormente utilizadas para se atingir a indução e a manutenção da remissão clínica foram insuficientes para alterar a história natural da DC. A remissão clínica foi, por muito tempo, o objetivo principal do tratamento. Com o surgimento no final da década de noventa de uma nova classe de medicamentos, conhecida como “terapia biológica”, o foco da resposta ampliou-se, sendo a remissão endoscópica uma das principais metas do

tratamento atual. Evidências recentes vêm demonstrando que a cicatrização da mucosa é considerada um objetivo primário em ensaios clínicos e é cada vez mais utilizada na prática clínica como um parâmetro chave no prognóstico de pacientes com DC, pois pode alterar o curso natural da doença, estando associada a remissão clínica sustentada, maior intervalo entre as recidivas, menores taxas de hospitalização e ressecções cirúrgicas (D'HAENS et al, 2009; RUTGEERTS, 2006; BAERT et al, 2010; D'HAENS et al, 2002; FROSLIE et al, 2007; SCHNITZLER et al, 2009; RUTGEERTS et al, 2012).

A opção por esta classe de medicamentos tem sido mais constante nos últimos anos, porém a indicação atual de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn, publicado em novembro de 2017 pelo Ministério da Saúde, indica o uso desta terapia para portadores de doença moderada a grave ou pacientes, sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a azatioprina ou com contraindicação ou intolerância a corticosteroide e imunossupressor. Considera ainda, em caso de falha na manutenção da remissão, caracterizada por progressão de sintomas e recorrências apesar do uso de azatioprina ou metotrexato, e para o tratamento de fístulas perianais complexas. Pode ser indicada ainda, em pacientes que necessitaram de tratamento cirúrgico por complicações da DC e que apresentam alto risco de recorrência pós-operatória, tais como: sexo masculino, jovens, tabagismo, presença de doença penetrante, ressecções intestinais prévias, ressecção maior que 100 cm de comprimento, uso de corticoide durante os últimos 3 meses e doença de curta duração (Ministério da Saúde, 2017).

A terapia anti-TNF é uma terapia biológica que consiste em medicações formadas por anticorpos antifator de necrose tumoral. No Brasil, até 2017, tínhamos disponíveis, através do SUS, o Infliximabe (IFX) e o Adalimumabe (ADA). Essas medicações interferem diretamente na resposta imunológica do indivíduo, diminuindo a ativação das células T e induzindo apoptose das células de defesa (HANAUER, 2002; SANDS et al, 2004; COLOMBEL et al, 2007).

O IFX (Remicade® - Janssen, Brasil) foi aprovado nos Estados Unidos pelo FDA para tratamento da DC em 1998. No Brasil, a droga foi aprovada pela Anvisa para uso em DC no ano de 2000. É um anticorpo monoclonal do tipo IgG1

quimérico (75% de proteína humana e 25% de proteína heteróloga/murínica). A posologia é baseada no peso corporal, com dose de indução de remissão de 5mg/kg de peso corporal administrada na semana 0, semana 2 e semana 6. Para a manutenção da remissão o paciente recebe infusões de 5mg/kg a cada oito semanas. A administração é endovenosa e requer ambiente hospitalar preparado para manejo de possível reação anafilática (HANAUER, 2002; SANDS et al, 2004).

O ADA (Humira® - Abbvie, Brasil) foi aprovado pela Anvisa para tratamento da DC no ano de 2007. É um anticorpo anti-TNF totalmente humano, monoclonal e recombinante do tipo IgG1, de administração subcutânea, podendo ser aplicado em domicílio. A dose não depende do peso do paciente e cada seringa contém 40 mg. A dose de indução de remissão é de 160 mg (4 seringas) na semana 0 e 80 mg (2 seringas) na semana 2. A dose de manutenção da remissão é de 40 mg a cada duas semanas (COLOMBEL et al, 2007).

Os dados que evidenciam a eficácia clínica do IFX na DC foram publicados inicialmente no estudo ACCENT-1, de fase III, multicêntrico, randomizado e duplo-cego, que avaliou o benefício da terapia de manutenção com IFX em pacientes com DC ativa que responderam a uma única infusão. Neste estudo, 573 pacientes sem exposição prévia ao anti-TNF e sem doença fistulizante, foram separados em 3 braços: placebo nas semanas 2, 6 e a cada 8 semanas até a semana 46 (grupo I); 5 mg/kg de IFX nas semanas 2 e 6 e a cada 8 semanas até a semana 46 (grupo II); 5 mg/kg de IFX nas semanas 2 e 6, seguidos por 10 mg/kg a cada 8 semanas até a semana 46 (grupo III). Na semana 30, os resultados mostraram eficácia do uso de IFX de 39% (grupo II) e de 45% (grupo III), versus 21% do placebo (grupo I), assim como para manutenção de remissão. A incidência de infecções graves também foi semelhante entre os grupos (HANAUER, 2002).

Em 2004, Sands et al publicaram o estudo ACCENT-2 que avaliou a eficácia clínica do IFX para DC também na sua forma fistulizante ao analisarem 306 pacientes, comparando a dose de 5 mg/kg a cada 8 semanas versus placebo, mostrando superioridade da droga de 36% versus 19% ao fim de 54 semanas ($p=0,009$).

Quatro estudos de referência comprovaram a eficácia clínica do ADA. Os estudos CLASSIC-I (HANAUER et al, 2006) e GAIN (SANDBORN et al, 2007)

avaliaram a eficácia do tratamento de indução, em 4 semanas. E os estudos CLASSIC-II (SANDBORN et al, 2007) e CHARM (COLOMBEL et al, 2007), ambos com duração de 56 semanas, avaliaram a eficácia clínica na manutenção do tratamento. Os estudos GAIN e CHARM incluíram pacientes refratários ou intolerantes ao IFX, enquanto os estudos CLASSIC-I e CLASSIC-II compararam diferentes doses de ADA com placebo.

O estudo CLASSIC-I incluiu 299 pacientes com DC moderada a grave e comparou diferentes doses de ADA aplicadas nas semanas 0 e 2 (40 mg e 20 mg; 80 mg e 40 mg; 160 mg e 80 mg, respectivamente) e um quarto grupo com placebo em ambas as semanas. Os resultados na semana 4 evidenciaram índice de remissão clínica maior nos pacientes tratados com doses de 160 mg/80 mg (36% vs placebo 12% - $p=0,004$) e taxas de queda de CDAI ≥ 100 pontos com significância estatística apenas no grupo tratado com esta dose (50% vs 25% placebo - $p=0,002$), a qual é recomendada em bula para DC (HANAUER et al, 2006).

Do total de pacientes incluídos no estudo CLASSIC-I, 276 pacientes passaram para a fase de extensão a longo prazo - CLASSIC-II (SANDBORN et al, 2007), com 55 pacientes em remissão, após indução de 40 mg de ADA nas semanas 0 e 2, os quais foram randomizados a receber placebo ($n=18$), ADA 40 mg a cada 2 semanas ($n=19$) ou ADA 40 mg semanalmente ($n=18$), por 56 semanas. As taxas de remissão clínica atingidas ao final do seguimento foram de 44%, 79% e 83%, respectivamente, confirmando superioridade estatisticamente significativa ($p<0,05$) em ambos os grupos tratados com ADA quando comparados ao que recebeu placebo. Por não ter sido encontrado diferença significativa entre as doses testadas de ADA, permaneceu em bula a dose de 40 mg em semanas alternadas.

O estudo CHARM incluiu um número maior de pacientes, com 854 selecionados a receberem a indução com ADA na dose de 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2, sendo randomizados 778 pacientes na semana 4, em 3 grupos: 261 receberam placebo, 260 com ADA 40 mg a cada 2 semanas e 257, ADA 40 mg semanalmente. Avaliaram remissão clínica (CDAI < 150 pontos), entre os respondedores à indução, nas semanas 26 e 56. O percentual de pacientes em remissão clínica foi significativamente maior nos grupos que receberam ADA 40 mg a cada 2 semanas e ADA 40 mg semanalmente quando comparados ao placebo

tanto na semana 26 (40%, 47% e 17% respectivamente; $p < 0,001$) quanto na semana 56 (36%, 41%, e 12%, respectivamente; $p < 0,001$). Não encontraram diferenças significativas entre os grupos que receberam as diferentes doses de ADA (COLOMBEL et al, 2007).

A eficácia do ADA no tratamento de fístulas em pacientes com DC foi documentada em 2009 com a publicação de Colombel et al. Foram avaliados 117 pacientes com fístulas e randomizados a receber ADA ou placebo. O tratamento com ADA foi mais efetivo que o placebo para induzir e manter a cicatrização de fístulas.

A melhora endoscópica também foi documentada em ambos os tratamentos. Uma dramática melhora endoscópica foi relatada no primeiro estudo-piloto com Infliximabe que incluiu apenas 10 pacientes (VAN DULLEMEN et al, 1995). Estudos mais bem delineados e com tamanho amostral maior, posteriormente, confirmaram a eficácia do IFX na melhora endoscópica das lesões (D'HAENS et al, 1999; RUTGEERTS et al, 2006). Assim como, após dados comprovando a eficácia clínica do ADA, evidências de sua superioridade ao placebo na indução e manutenção da cicatrização de mucosa também foram publicados (RUTGEERTS et al, 2012).

A eficácia tanto do IFX quanto do ADA na remissão clínica e na manutenção da remissão na DC, assim como na indução e manutenção da cicatrização de mucosa, é bem estabelecida na literatura e, a partir destas publicações, estas medicações tornaram-se parte do arsenal terapêutico disponível para o tratamento da doença (HANAUER, 2002; SANDS et al, 2004; COLOMBEL et al, 2007). Porém, estudos comparativos diretos entre ambas são escassos, em sua quase totalidade retrospectivos, e com resultados divergentes.

Na prática clínica, a escolha entre os dois agentes é, portanto, baseada na preferência do paciente, comodidade de aplicação, disponibilidade de tempo ou outros argumentos que não a eficácia medicamentosa propriamente dita. Muitas vezes, quando questionados pelo paciente, os médicos utilizam-se de sua experiência própria para indicar um ou outro agente biológico. A indicação de um tratamento longo e dispendioso não deve ser baseada em experiências pessoais ou indicações alheias, mas sim em estudos bem desenhados e cientificamente confiáveis.

2. HIPÓTESE

Há diferença significativa entre as taxas de resposta clínica, remissão clínica, resposta endoscópica e remissão endoscópica entre as medicações IFX e ADA nos pacientes com Doença de Crohn.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Comparar a efetividade do IFX versus ADA nas taxas de resposta clínica, remissão clínica, resposta endoscópica e remissão endoscópica na semana 54 de tratamento nos pacientes com Doença de Crohn naíves de terapia biológica.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar as taxas de resposta clínica e remissão clínica nas semanas 14, 30 e 54 por grupo de tratamento, e comparar os tratamentos nas semanas intermediárias (14 e 30).
- Avaliar as taxas de resposta endoscópica e remissão endoscópica na semana 54 em cada grupo de tratamento.
- Avaliar as taxas de perda de resposta, necessidade de internações e cirurgias, e óbitos ao final de 54 semanas de seguimento e comparar por grupo de tratamento.

4. ASPECTOS ÉTICOS

Nosso estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu sob número de parecer 445.668 na reunião do dia 04/11/2013. Todos os pacientes foram convidados a integrar esta pesquisa e esclarecidos sobre o presente estudo: seus objetivos, aspectos práticos e resultados esperados. Participaram os que concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1).

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Tipo e desenho do estudo

Realizamos um estudo clínico controlado, não randomizado, no qual pacientes com DC com indicação de terapia biológica, que receberam prescrição médica de Infliximabe (Grupo IFX) ou Adalimumabe (Grupo ADA), foram convidados a serem seguidos por 54 semanas a partir da primeira aplicação. As avaliações foram feitas nas semanas 0 (inicial), 14, 30 e 54 (final). A escolha entre ADA e IFX foi baseada na decisão compartilhada entre médico assistente e paciente, levando em consideração via de administração e comodidade, não havendo participação do estudo na escolha da medicação.

5.2 Pacientes

Foram selecionados pacientes com Doença de Crohn atendidos no Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu que receberam indicação de terapia biológica. Os pacientes tiveram o diagnóstico confirmado por meio de parâmetros clínicos, endoscópicos e histológicos e mantiveram acompanhamento no respectivo ambulatório.

5.2.1 Critérios de Inclusão:

- Pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Crohn há mais de 6 meses, documentado com dados clínicos, endoscópicos, histológicos e exames de imagem, com indicação de terapia biológica;
- Indivíduos adultos, a partir de dezoito anos, de ambos os sexos;
- Pacientes naíves de terapia biológica;

5.2.2 Critérios de Exclusão:

- Pacientes portadores de doenças crônicas como: diabetes melito descompensada, infecção por HIV, tuberculose, câncer, insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal;

- Pacientes com contraindicação ao uso de terapia biológica;
- Pacientes com estomas.

5.2.3 Tamanho Amostral

Considerando a taxa de resposta clínica de 39% e 36% para IFX e ADA, respectivamente, confiabilidade de 10% e poder de 65% (poder discriminado para ensaio de não-inferioridade), o tamanho amostral mínimo foi de 18 pacientes por grupo.

5.3 Intervenção e Instrumentos

Os pacientes selecionados, ao receberem as prescrições de IFX ou ADA, foram orientados a receber suas medicações na Farmácia de Alto Custo através do Programa de Dispensação de Medicamentos Excepcionais.

Após liberadas as medicações, os pacientes eram então avaliados pela equipe do estudo antes da primeira aplicação da medicação (semana 0) e nas semanas 14, 30 e 54. A aplicação da medicação acontecia conforme seus respectivos protocolos.

A posologia do IFX, conforme protocolo de aplicação da droga, foi de 5 mg/kg, via endovenosa, nas semanas 0, 2 e 6 para indução da remissão e, após, 5 mg/kg, via endovenosa, a cada 8 semanas para manutenção da remissão. A posologia do ADA, conforme protocolo de aplicação da droga, faz-se independente do peso, sempre aplicado via subcutânea, na dose de 160mg (4 seringas) na semana 0 e 80 mg (2 seringas) na semana 2 para indução de remissão. Após esse período, 40 mg (1 seringa) a cada 2 semanas para manutenção da remissão. Os possíveis efeitos adversos das medicações estão especificados no Anexo 2.

Em todas, foram analisados dados do paciente, dados de atividade da doença e coletados exames laboratoriais. Entre 6 e 12 meses, os pacientes foram submetidos ao exame endoscópico para avaliação das taxas de resposta e de remissão endoscópica.

5.3.1 Variáveis Clínicas

Dados como idade, sexo, raça/etnia, tempo de doença, cirurgias prévias, uso concomitante de azatioprina e hábitos de vida como tabagismo foram analisados ao início do tratamento.

5.3.2 Classificação e Índice de Atividade da Doença de Crohn

Na DC, a classificação é feita pela atividade, extensão e comportamento da doença. Há vários índices de atividade para a DC, sendo o CDAI (“Crohn’s Disease Activity Index”) ou Índice de Atividade da Doença de Crohn o mais utilizado em estudos clínicos (BEST et al., 1976) (ANEXO 3). Desenvolvido na década de 1970, esse sistema de avaliação de gravidade utiliza oito variáveis objetivas e subjetivas. Em uma escala de pontuação de 0 a 600, é possível classificar os pacientes entre resposta à terapêutica instituída (queda de 70 a 100 pontos), remissão clínica (CDAI < 150), atividade discreta (CDAI 150 - 250 pontos), atividade moderada (CDAI 250 - 350 pontos) e atividade grave (CDAI > 350). É o sistema mais utilizado mundialmente para avaliação da atividade clínica, considerado como padrão-ouro nos ensaios clínicos.

A Classificação de Montreal (SILVERBERG et al., 2005) foi aplicada ao início do tratamento, para avaliação da extensão e comportamento da DC. Avalia a idade ao diagnóstico, localização e comportamento da doença, evidenciando as diferentes formas de apresentação da doença (ANEXO 4).

5.3.3 Exames Laboratoriais

Os pacientes foram submetidos, nas semanas 0, 14, 30 e 54, à coleta de exames laboratoriais para dosagem de hematócrito, hemoglobina, velocidade de hemossedimentação, proteínas totais e frações e proteína C reativa - PCR (valor de referência < 1,0 mg/dL), para preenchimento do CDAI e estudo da atividade laboratorial da inflamação.

5.3.4 Avaliação Endoscópica

A resposta endoscópica e a remissão endoscópica da doença foram avaliadas através do Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD), um índice simplificado e validado, que avalia a inflamação em todos os segmentos do cólon e íleo terminal. O índice é baseado em quatro variáveis endoscópicas, incluindo o tamanho das úlceras, a extensão da superfície ulcerada, a área atingida e a presença de estenose. Cada variável é classificada em uma pontuação de 0 a 3 em cada segmento avaliado (ANEXO 5) (DAPERNO et al, 2004; FREIRE et al, 2010). O exame de colonoscopia e a pontuação através do SES-CD foi realizada por um médico endoscopista único e cego para o tratamento do paciente.

5.4 Desfechos

5.4.1 Desfechos Clínicos

Para os desfechos clínicos, utilizamos dois conceitos amplamente utilizados e referendados pela importante organização europeia de DII, resposta clínica e remissão clínica, ambas definidas com base no CDAI (GOMOLLÓN et al, 2016). Resposta Clínica foi definida como queda no CDAI maior ou igual a 70 pontos, em relação ao do início do tratamento (RUTGEERTS et al, 1999; HANAUER et al, 2002). O critério de Remissão Clínica foi o mesmo utilizado na maioria dos ensaios clínicos na DC: CDAI menor que 150 pontos (SANDBORN et al, 2002). Ambos os parâmetros foram analisados nas semanas 14, 30 e 54 de tratamentos, em relação à semana 0. Para averiguar manutenção de remissão clínica, o tempo necessário mínimo tem sido, na maioria dos estudos, de 12 meses (D´HAENS et al, 2009, GOMOLLÓN et al, 2016).

5.4.2 Desfechos Endoscópicos

O escore endoscópico já validado SES-CD foi utilizado como ferramenta para os conceitos de Resposta e Remissão Endoscópica (DAPERNO et al,

2004). Tais conceitos, porém, ainda carecem de uma definição precisa e universalmente aceita (DAPERNO et al, 2011; ANNESE et al, 2013). Para remissão endoscópica, por exemplo, os *cut-offs* utilizados têm variado entre 0 (BAERT et al, 2010; LOUIS et al, 2012) e 5 pontos (REINISCH et al, 2010). A resposta endoscópica foi definida em nosso estudo como queda do SES-CD de ao menos 50% em relação à pontuação inicial e a remissão endoscópica, como um escore endoscópico na colonoscopia de controle menor ou igual a 2 pontos.

5.5 Análise Estatística

Foi feita inicialmente uma análise descritiva com o cálculo de média e desvio padrão, para as variáveis quantitativas e frequências e percentagens para as variáveis qualitativas, para cada medicamento e semana avaliada.

As comparações entre as variáveis quantitativas foram feitas através da ANOVA para medidas repetidas no tempo considerando a interação medicamento x tempo, seguida do post hoc teste de comparação múltipla de Tukey ajustado, no caso dos dados que apresentaram distribuição normal ou simétrica. Nos casos de distribuição assimétrica, o mesmo modelo foi usado utilizando uma distribuição gama. As análises de resposta clínica e remissão clínica foram realizadas através da análise ITT, considerando como falha todos os pacientes com perda de seguimento ou não seguimento até a semana 54 de tratamento.

Em todos os testes foi utilizado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas utilizando o programa SAS for Windows, versão 9.3.

6. RESULTADOS

Oitenta e seis pacientes foram convidados a participar do estudo no período de novembro de 2013 a setembro de 2017. Uma paciente não completou a semana 14 de tratamento, por ter evoluído com neoplasia de cólon, e foi excluída da análise.

Dos 85 pacientes incluídos, 45 receberam Adalimumabe e 40 Infliximabe. Na avaliação global, a idade média foi de 37,06 ($\pm 12,52$) anos e 62,5% eram mulheres. Foi realizada análise comparativa entre os grupos no momento do início do tratamento (semana 0, *baseline*), apresentados na Tabela 1. O grupo que recebeu IFX fazia uso da Azatioprina no momento da introdução do biológico em frequência maior comparado ao grupo que recebeu ADA ($p=0,0001$).

Tabela 1. Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes, no início do estudo, por tratamento.

	ADA	IFX	p
Número	45	40	
Idade em anos, média (DP)	39,22 (±13,99)	37,60 (±12,74)	0,58
Gênero feminino, n (%)	24 (53,3)	24 (60,0)	0,54
Peso, média (kg) (DP)	74,10 (±18,90)	65,76 (±16,01)	0,81
Etnia caucasiana, n (%)	41 (91,1)	36 (90,0)	0,75
Tabagismo ativo, n (%)	8 (17,8)	5 (12,5)	0,50
Duração da doença, média (DP)	6,04 (±5,33)	6,48 (±4,96)	0,72
Tempo de doença > 2 anos, n (%)	29 (64,4)	32 (80,0)	0,11
Idade ao diagnóstico, n (%)			
A1: <16	5 (11,1)	2 (5,0)	
A2: 17–40	26 (57,8)	30 (75,0)	0,23
A3: >40	14 (31,1)	8 (20,0)	
Localização da doença, n (%)			
L1: Ileal	17 (37,8)	9 (22,5)	
L2: Colônica	11 (24,4)	8 (20,0)	0,17
L3: Ileocolônica	17 (37,8)	23 (57,5)	
L4: Trato Gastrointestinal Superior	0 (0,0)	0 (0,0)	
Forma de apresentação da doença, n (%)			
B1: Não estenosante, não penetrante	12 (26,7)	4 (10,0)	
B2: Estenosante	18 (40,0)	18 (45,0)	0,14
B3: Penetrante	15 (33,3)	18 (45,0)	
Doença perianal, n (%)	19 (42,2)	22 (55,0)	0,24
Uso concomitante de Azatioprina, n(%)	31 (68,9)	40 (100,0)	0,0001
Cirurgia prévia, n (%)	14 (31,11)	10 (25,00)	0,53
Hemoglobina (mg/dL), média (DP)	12,76 (±2,18)	12,77 (±2,27)	1,00
Hematócrito (%), média (DP)	38,83 (±5,91)	38,77 (±6,38)	1,00
VHS (mm/h), média (DP)	30,80 (±25,32)	27,50 (±24,44)	0,69
PCR (mg/dL), média (DP)	3,01 (±5,52)	2,23 (±3,19)	0,46
Proteínas totais (g/dL), média (DP)	7,33 (0,86)	7,24 (0,98)	1,00
Albumina (g/dL), média (DP)	4,03 (±0,61)	3,88 (±0,68)	0,96
CDAI (pontos), média (DP)	150,53 (±101,71)	197,45 (±117,20)	0,07
SES-CD (pontos), média (DP)	8,94 (5,32)	9,60 (4,32)	0,75

ADA: Adalimumabe; IFX: Infliximabe; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; CDAI: Índice de Atividade da Doença de Crohn; SES-CD: Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease.

No seguimento dos grupos, para as análises dos desfechos clínicos, tivemos algumas interrupções de tratamentos por perdas de resposta em ambos os grupos. Abaixo, no Gráfico 1, esclarecemos o número de pacientes que apresentaram perda de resposta ao longo do tratamento, mas nossa análise foi realizada por intenção de tratamento, considerando tais pacientes em todas as semanas como falha de tratamento.

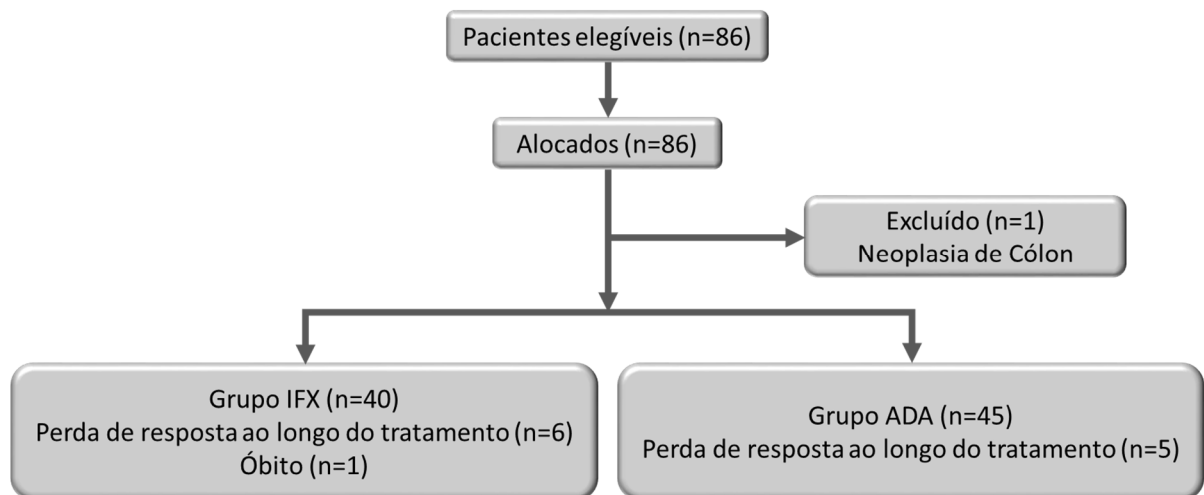


Gráfico 1: Fluxograma do número de pacientes analisados para os desfechos clínicos, nos grupos ADA e IFX.

As taxas de resposta clínica para os grupos ADA e IFX, nas semanas analisadas, são mostradas no Gráfico 2. No grupo ADA, observaram-se taxas de resposta clínica ao longo do tratamento que atingem 86,67% na semana 14, e 82,22% na semana 30 e 54. No grupo IFX, as taxas atingiram 70%, 72,50% e 75%, respectivamente.

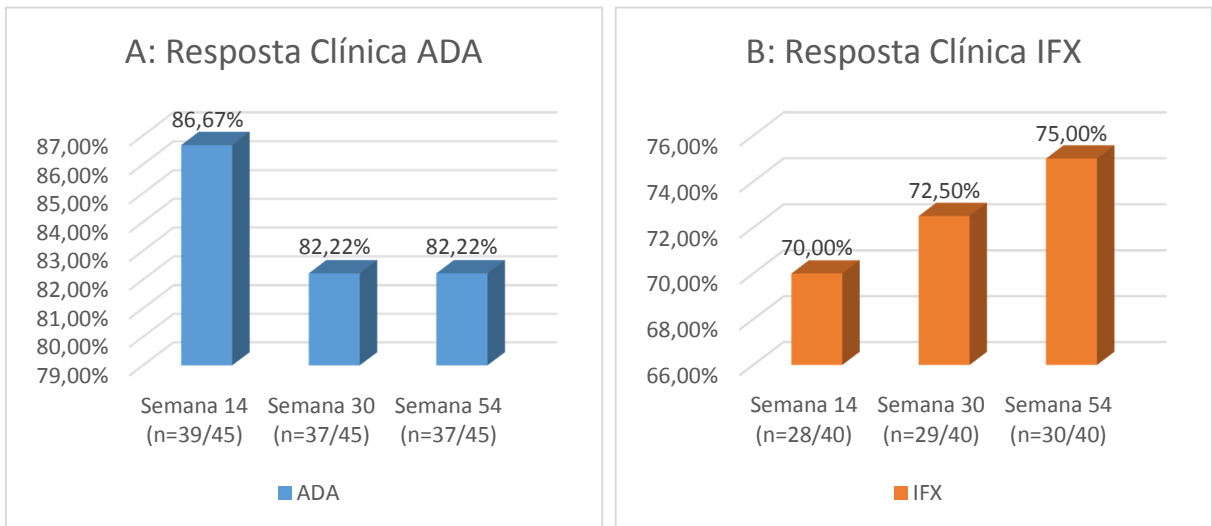


Gráfico 2: Taxas de resposta clínica nos pacientes que receberam ADA (A) e IFX (B), nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.

As análises comparativas entre os tratamentos, por semana, estão dispostas no Gráfico 3. Não observamos diferença estatística entre os tratamentos em todas as semanas analisadas.

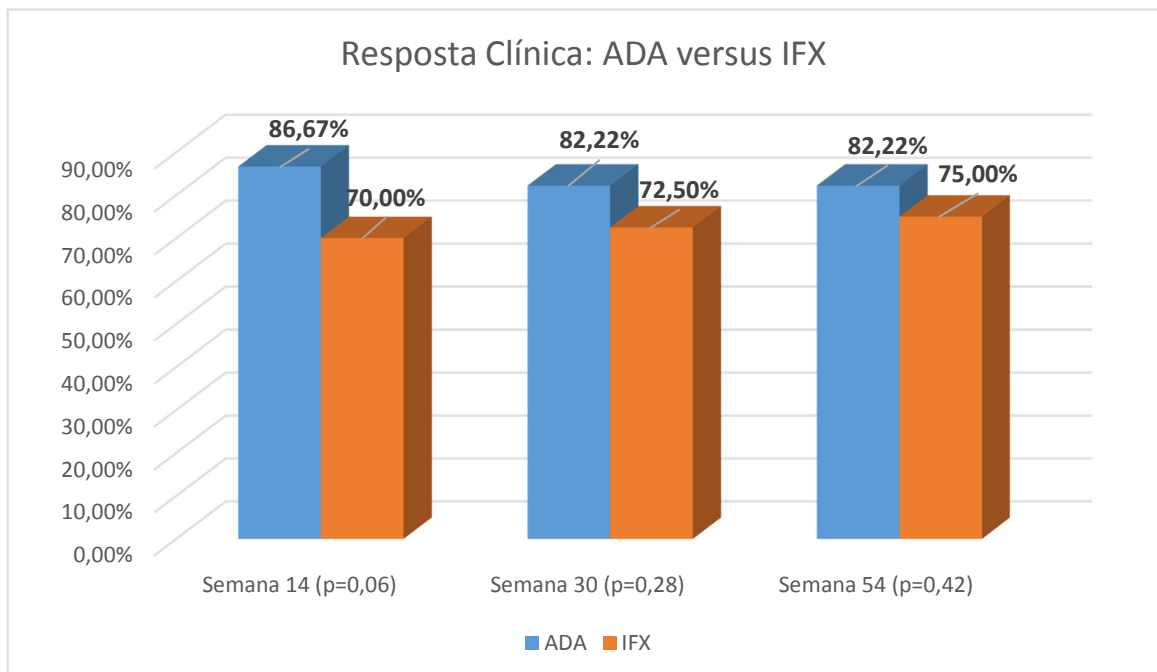


Gráfico 3: Análise comparativa das taxas de resposta clínica nos grupos ADA e IFX, nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.

O Gráfico 4 demonstra as taxas de remissão clínica nos grupos que receberam ADA (A) e IFX (B), nas semanas analisadas. O grupo ADA apresentou taxas de 86,67% na semana 14, 80% na semana 30 e 82,22% na semana 54. O grupo IFX, taxas de 65%, 62,50% e 65% respectivamente.

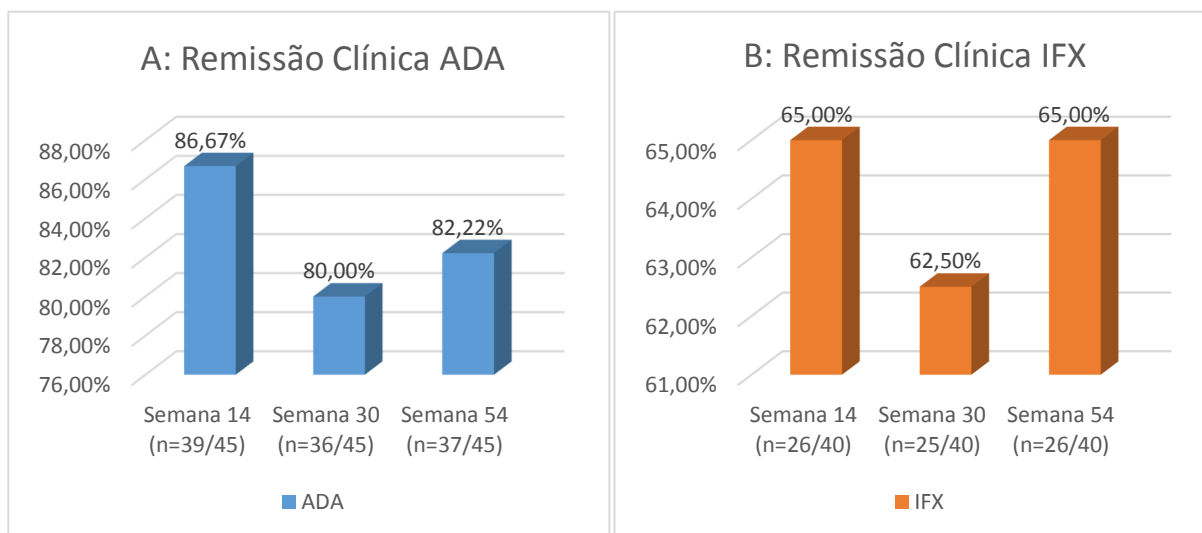


Gráfico 4: Taxas de remissão clínica nos pacientes que receberam ADA (A) e IFX (B), nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.

O Gráfico 5 documenta a análise comparativa das taxas de remissão clínica entre os tratamentos, nas semanas 14, 30 e 54. Há diferença, entre os grupos de tratamento, na semana 14, favoráveis ao grupo de pacientes que receberam ADA ($p=0,02$).

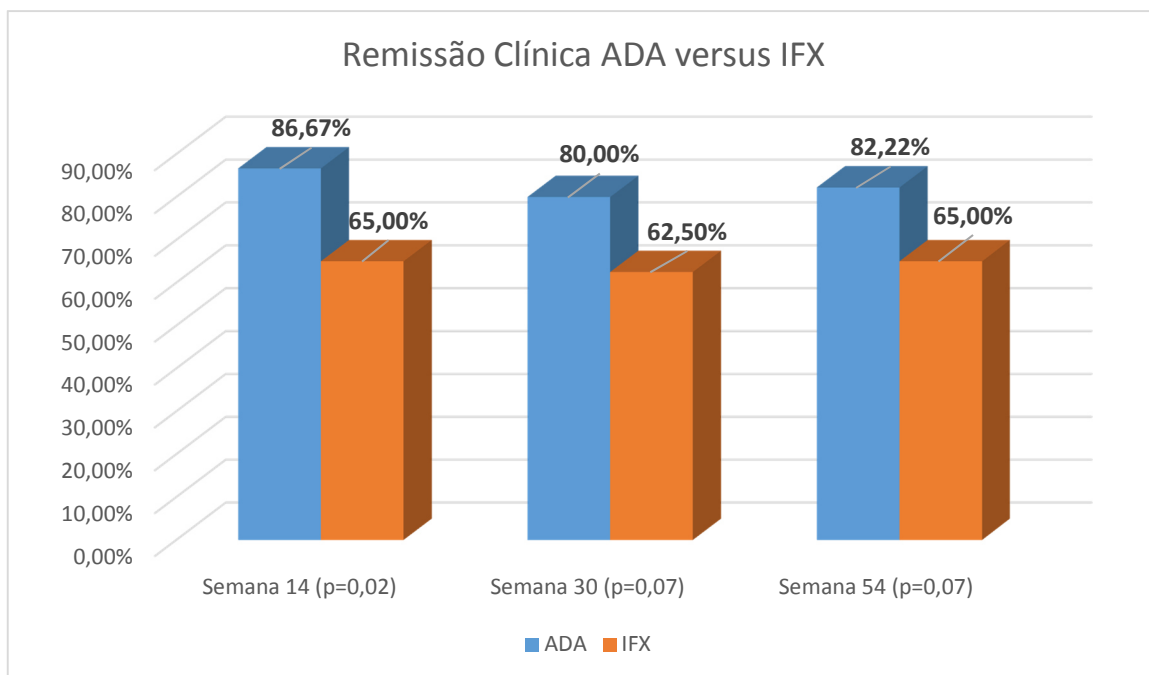


Gráfico 5: Análise comparativa das taxas de remissão clínica nos grupos ADA e IFX, nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.

A média do CDAI, por grupo de tratamento, foi calculada nas semanas 0, 14, 30 e 54 de seguimento. O Gráfico 6 mostra a evolução desse parâmetro no grupo de pacientes que recebeu ADA (A) e IFX (B). Comparamos inicialmente a diferença da média das semanas 14, 30 e 54, em relação à basal, para ambos os grupos. Observamos melhora nas taxas de CDAI em todas as semanas, em ambos os tratamentos ($p < 0,05$), conforme também disposto no Gráfico 6.

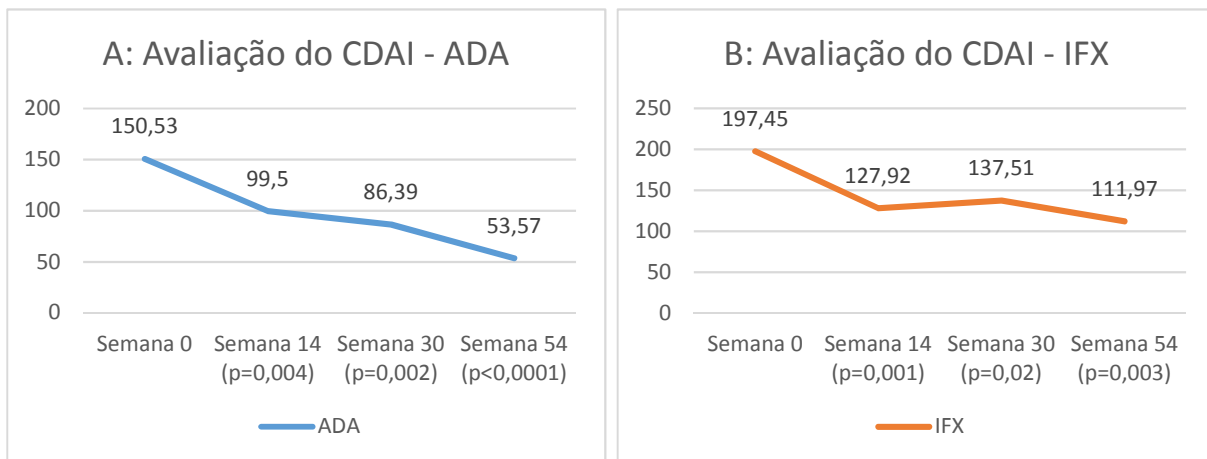


Gráfico 6: Evolução das médias de CDAI nas semanas 0, 14, 30 e 54 de tratamento, e comparação com a semana inicial em cada grupo. A: Grupo que recebeu ADA; B: Grupo que recebeu IFX.

Comparamos também os valores das médias de CDAI entre os grupos, em cada de semana de tratamento (Gráfico 7). Na semana 54, foi encontrado diferença (p=0,001), com média de CDAI mais baixa no grupo que recebeu ADA (53,57) em relação ao grupo que recebeu IFX (111,97).

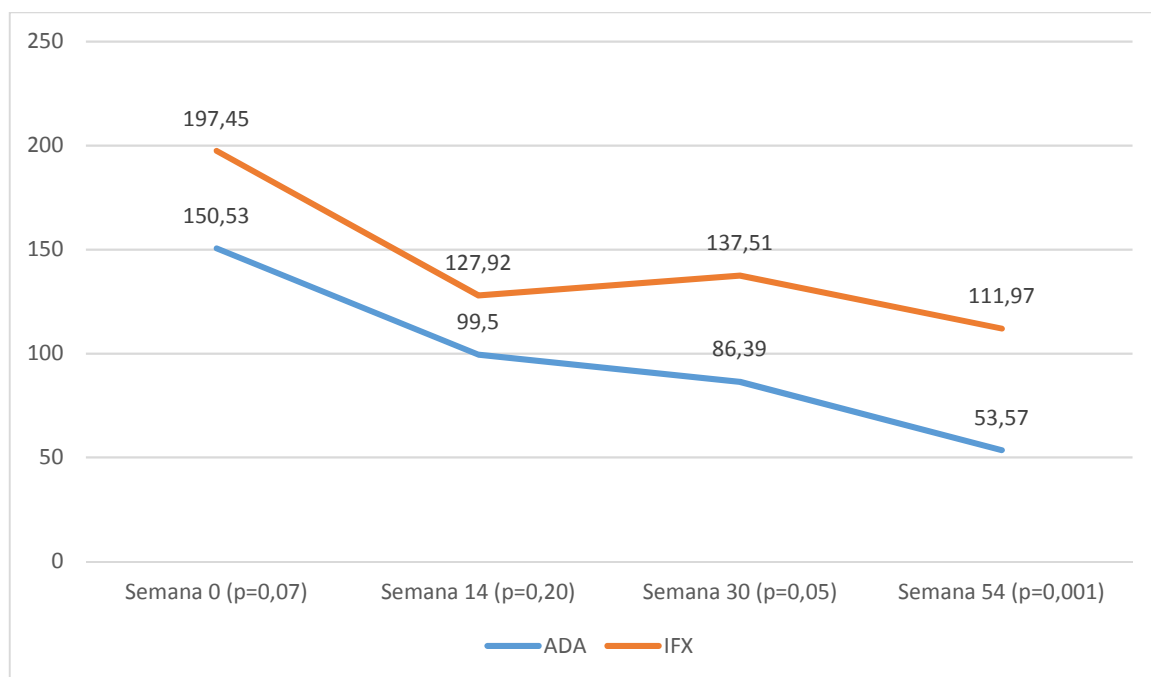


Gráfico 7: Análise comparativa das médias de CDAI entre os grupos ADA e IFX, nas semanas 14, 30 e 54 de tratamento.

Realizamos ainda uma análise da variação do CDAI entre as semanas 54 e 0 de tratamento (delta CDAI). Nessa análise, não encontramos diferença entre os grupos de tratamento ($p=1,00$). O grupo que recebeu ADA obteve queda média de 79,18 (DP: $\pm 93,99$) pontos de CDAI ao término do seguimento enquanto o grupo tratado com IFX observamos uma queda de 81,10 (DP: $\pm 125,08$) pontos.

Verificamos as taxas de internações por atividade da doença, cirurgias e óbitos durante o estudo e comparamos os valores entre os grupos. Não foi encontrada diferença entre os tratamentos em nenhum desses desfechos (Tabela 2). No total foram observadas 24 internações por atividade ou complicação da doença, 17 cirurgias, sendo as mais frequentes ileotiflectomias ($n=6$), enterectomias segmentares ($n=4$), colectomias segmentares ($n=2$) e drenagem de abscesso perianal ($n=5$). Tivemos, ainda, 1 óbito, pertencente ao grupo IFX, por tromboembolismo pulmonar na semana 30 de tratamento.

Tabela 2. Taxas de Internações, Cirurgias e Óbitos entres os grupos, ao término do seguimento

	ADA	IFX	P
Número	45	40	
Internação, n (%)	10 (22,22%)	14 (35,00%)	$p=0,19$
Cirurgias, n (%)	8 (17,78%)	9 (22,50%)	$p=0,59$
Óbito, n (%)	0 (0,00%)	1 (2,50%)	$p=0,47$

Para a análise dos parâmetros endoscópicos, atingimos um total de 33 pacientes do grupo ADA submetidos ao exame de colonoscopia. Destes, 20 (60,61%) obtiveram resposta endoscópica, enquanto que, de um total de 35 pacientes submetidos à colonoscopia pertencentes ao grupo IFX, 30 (85,71%) atingiram resposta endoscópica.

Na análise comparativa de resposta endoscópica entre os grupos (Gráfico 8), observamos melhores taxas nos pacientes submetidos ao tratamento com IFX ($p=0,02$).

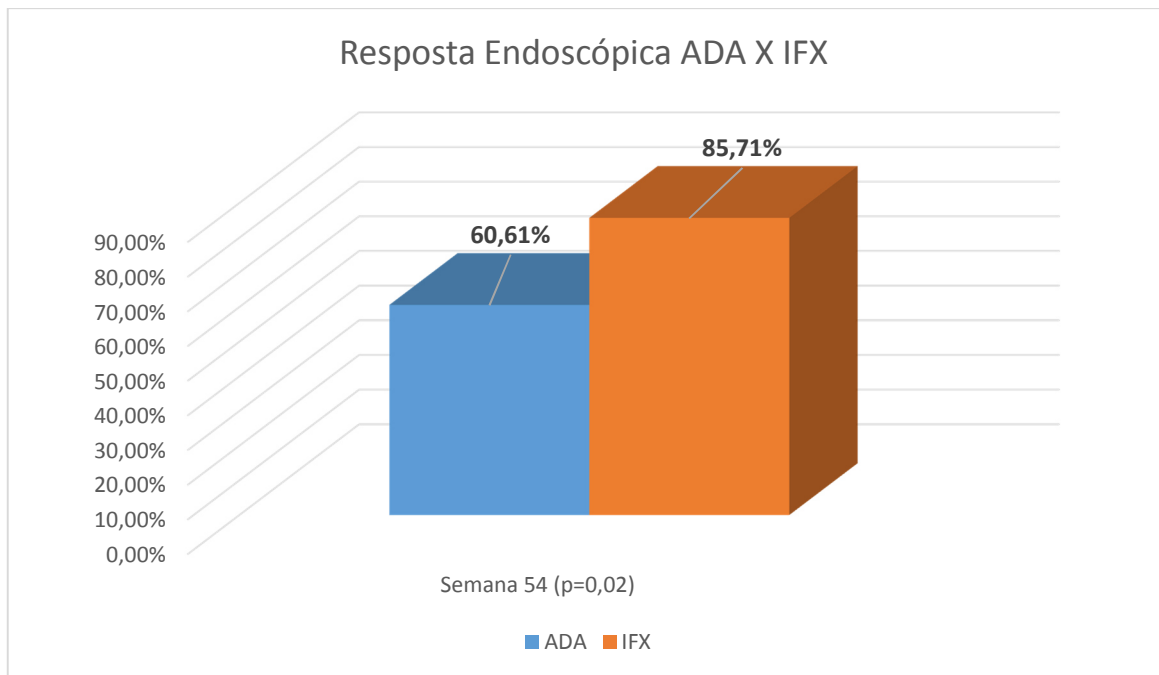


Gráfico 8: Análise comparativa das taxas de resposta endoscópica nos grupos ADA e IFX, ao término de 54 semanas de tratamento.

Analizamos ainda as taxas de remissão endoscópica nos pacientes submetidos à colonoscopia. Quinze pacientes (45,45%) pertencentes ao grupo ADA e 21 (60,00%) do grupo IFX atingiram remissão endoscópica, sem diferença entre os grupos (p=0,23), conforme demonstrado no Gráfico 9.

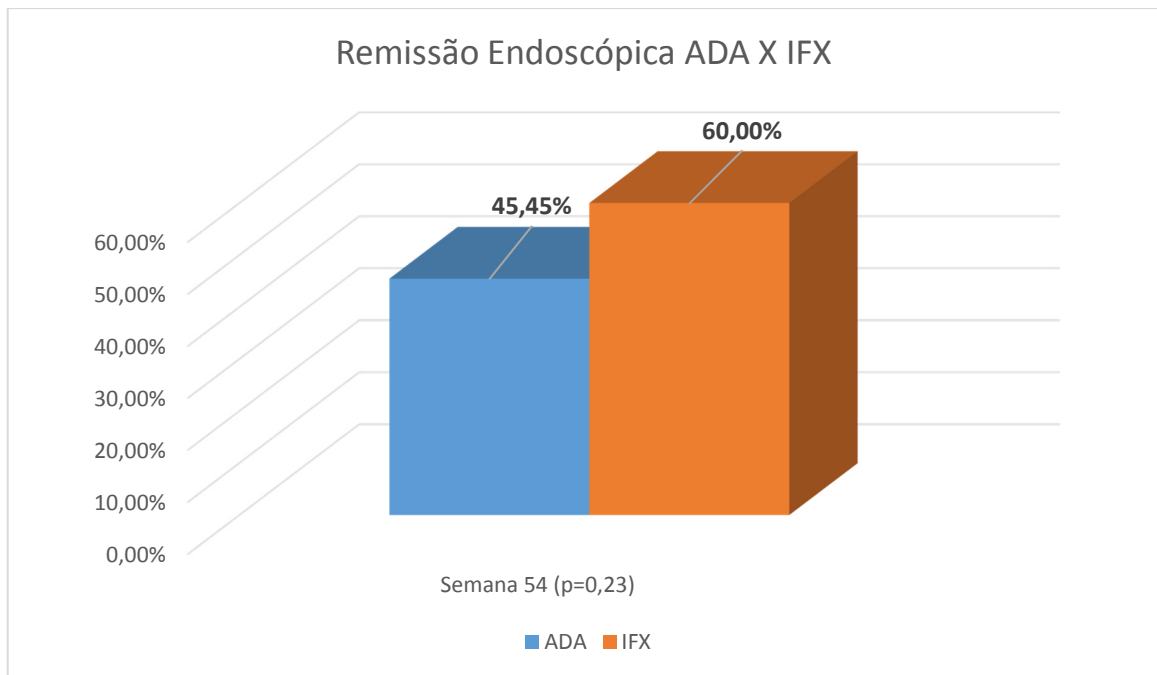


Gráfico 9: Análise comparativa das taxas de remissão endoscópica nos grupos ADA e IFX, ao término de 54 semanas de tratamento.

Dentro dos parâmetros endoscópicos, comparamos, por fim, a variação do escore endoscópico adotado em nosso estudo, o SES-CD. O Gráfico 10 demonstra a variação desse parâmetro entre as semanas final e inicial, comparando-as, por grupo de tratamento. Ambos os tratamentos foram eficazes na redução do SES-CD no período analisado.

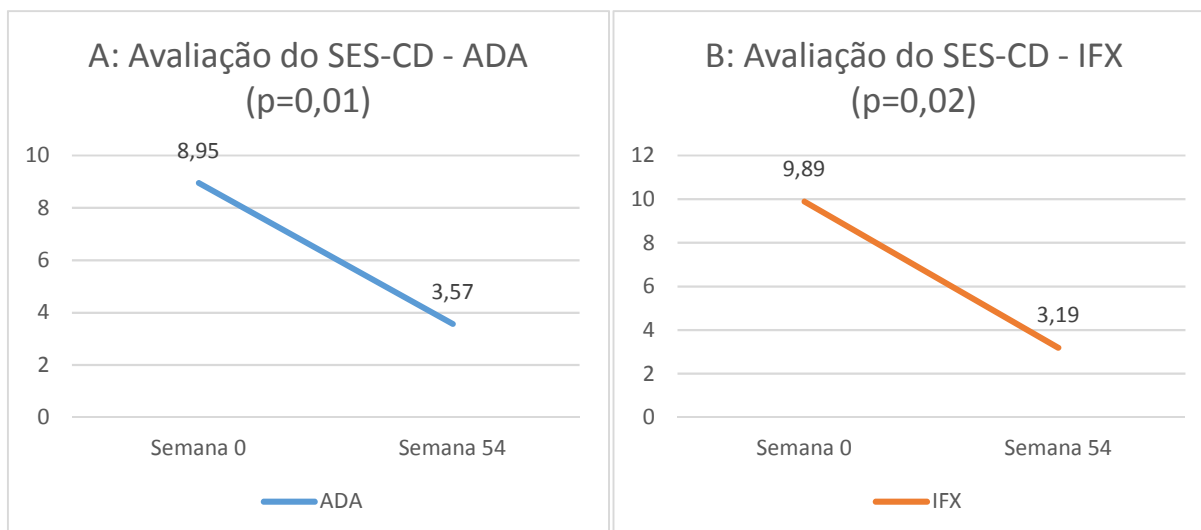


Gráfico 10: Evolução das médias do escore endoscópico SES-CD nas semanas 0 e 54 de tratamento, com comparação entre elas, em cada grupo. A: Grupo que recebeu ADA; B: Grupo que recebeu IFX.

Tais variações foram comparadas entre si e não foram encontradas diferenças entre os grupos nos valores de SES-CD ao início e ao final do tratamento (Gráfico 11). A diferença entre as médias do SES-CD inicial e final encontrada foi de 4,58 (DP:±6,45) no grupo que recebeu ADA e de 6,54 (DP:±5,80) quando IFX, também sem diferença entre eles (p=0,64).

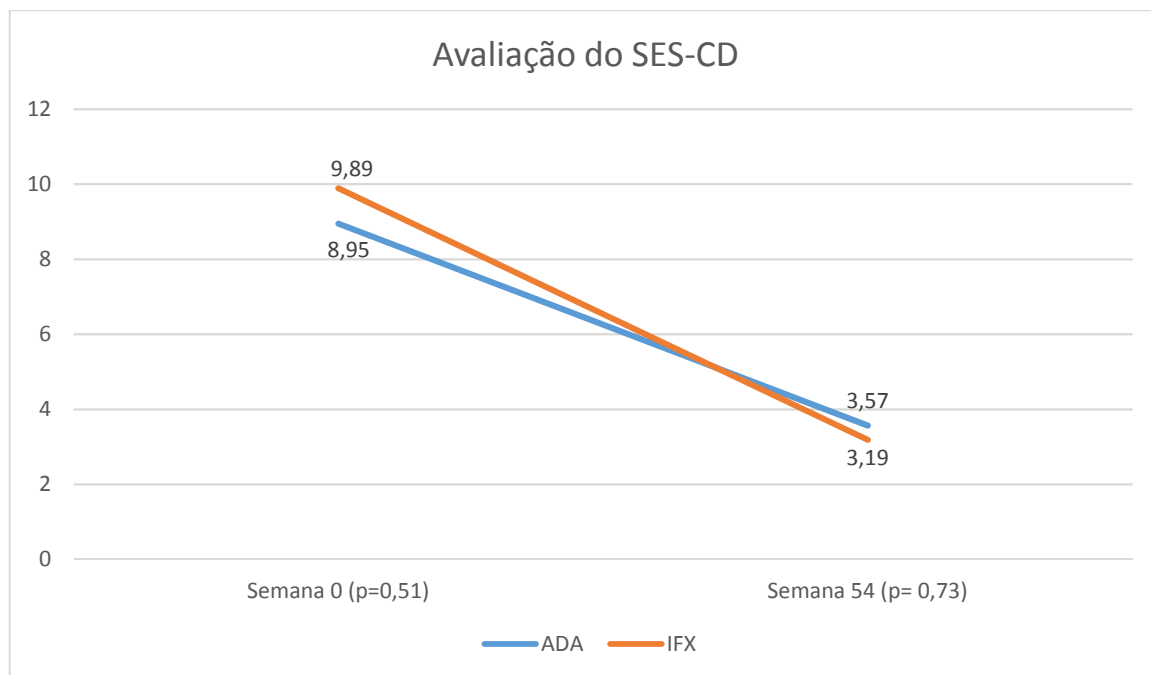


Gráfico 11: Análise comparativa das médias do escore endoscópico SES-CD entre os grupos ADA e IFX, nas semanas inicial e final de tratamento.

Com relação aos pacientes que perderam resposta ao tratamento até o término do estudo, observamos 5 pacientes (11,11%) pertencentes ao grupo que recebeu ADA e 6 (15,00%) que receberam IFX, sem diferença significativa entre tais taxas ($p=0,59$).

7. DISCUSSÃO

Os anti-TNFs alfa são drogas que modificaram a história natural da DC, sendo que, o IFX e o ADA são seus dois representantes mais prescritos no mundo. Apesar dos bem delineados estudos pivotais que comprovaram as eficácias clínica e endoscópica destes medicamentos, estudos comparativos entre os 2 agentes são escassos. Nosso estudo, prospectivo e não randomizado, objetivou primariamente comparar as taxas de resposta clínica, remissão clínica, resposta endoscópica e remissão endoscópica nas semanas 54 de tratamento em pacientes portadores de DC, naïves de terapia biológica, que receberam IFX ou ADA. E mais, avaliar os desfechos clínicos nas semanas 14 e 30, além de avaliar perda de resposta, taxas de hospitalizações, cirurgias e óbitos, ao término do seguimento, comparando os dois tratamentos.

A maioria das publicações sobre o assunto são estudos retrospectivos. KESTENS et al (2013) compararam a eficácia clínica entre IFX e ADA em um estudo de coorte retrospectivo analisando pacientes com DC submetidos à terapia biológica sem o uso prévio do outro agente biológico. Os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas de acordo com o medicamento utilizado. Os desfechos foram índice de hospitalização, necessidade de corticoide e taxas de descontinuação do tratamento. Os próprios autores determinam como fatores limitantes do estudo o fato de o mesmo ser retrospectivo, impossibilitando análise adequada da atividade clínica e comparações de avaliação endoscópica.

No Japão, Otake, Matsumoto & Mashima (2017) avaliaram retrospectivamente 68 pacientes e compararam, além de dados de efetividade clínica, prioritariamente a perda de resposta entre as drogas em até 6 anos. Não encontraram diferença na taxa cumulativa de perda de resposta e na evolução sem hospitalização, cirurgia, aumento de dose, troca de medicação ou necessidade de corticoide no seguimento.

As publicações mais robustas sobre o tema ocorreram em 2016. Um trabalho multicêntrico, retrospectivo em Boston, EUA, comparou efetividade, necessidade de cirurgias e hospitalizações nas DII. Incluiu, porém, pacientes com DC e RCU, além de pacientes naïves e já expostos a outro anti-TNF anteriormente. Reuniu 1.060 pacientes com IFX, sendo 68% DC e 391 com ADA (79% DC). Analisaram base de dados em saúde dos anos 1998 a 2010. Encontraram diferenças

nos pacientes com DC, com mais diarreia, dor abdominal, sangramento, fadiga e “sensação de não resposta” no grupo que recebia ADA em 1 ano de seguimento. Não houve diferença nas taxas de hospitalizações, cirurgias e uso de corticoides. Os grupos, porém, no momento do início do tratamento, apresentavam algumas diferenças, como a maior exposição do grupo que recebeu ADA a outro anti-TNF previamente ($p < 0,001$), o que, sabidamente, torna as taxas de resposta menores. Não há, ainda, descrição do uso concomitante de imunomoduladores entre os pacientes (ANANTHAKRISHNAN et al, 2016).

Outro estudo americano, multicêntrico, retrospectivo, publicado em 2016, analisou desfechos como hospitalizações, cirurgias, corticoides e infecções graves em 3.205 pacientes naíves de terapia biológica, incluindo 1.427 com IFX, 1.248 com ADA e ainda, 530 com Certolizumabe Pegol (CZP). Na comparação entre IFX e ADA, os pacientes tratados com IFX tiveram taxas menores de hospitalizações relacionadas à DC, de cirurgias abdominais e de uso de corticoides, sem diferença entre o risco de infecções sérias. Os pacientes com ADA, porém, apresentavam, no início do seguimento, média de tempo de doença e taxa de uso prévio de corticoide maiores, enquanto os pacientes com IFX apresentavam maior frequência de uso concomitante de imunomoduladores (SINGH et al, 2016).

Um estudo observacional retrospectivo, com 327 pacientes com DC, realizado na Austrália e Nova Zelândia, comparou a eficácia e a segurança do IFX e ADA, além do valor do uso concomitante de azatioprina. Demonstraram similaridade nas taxas de resposta clínica, porém o IFX necessitou do uso concomitante do imunomodulador para atingir a manutenção da resposta ótima, quando comparado ao grupo ADA. Tal estudo, porém, apresentava diferença entre os grupos nos quesitos idade da primeira infusão, valor do CDAI, duração e localização da doença, além de incluir não apenas pacientes naíves de terapia biológica, mas também os já experimentados (DOECKE et al, 2017). Nossos pacientes incluídos apresentavam diferença significativa ao início do seguimento, com relação ao uso concomitante de Azatioprina (100% no grupo IFX *versus* 68,89% no grupo ADA; $p = 0,0001$). Não avaliamos o possível impacto dessa diferença em nossos resultados.

Um clássico estudo publicado em 2010 por Colombel et al (SONIC), foi pioneiro em avaliar o possível efeito da AZA ao tratamento com biológico (neste caso, com IFX). Um estudo randomizado, duplo-cego, que avaliou a eficácia do IFX em monoterapia, AZA em monoterapia, e a combinação de ambas as drogas em 508 pacientes com DC moderada a grave. Remissão clínica livre de corticoide na semana 26 foi atingida por 56,8% nos pacientes em comboterapia, comparados a 44,4% nos com IFX monoterapia ($p=0,02$) e 30,0% nos com AZA monoterapia ($p<0,001$ na comparação com a comboterapia e $p=0,006$ comparado ao IFX isolado). A cicatrização de mucosa na mesma semana foi atingida por 43,9% no grupo com comboterapia, comparado com 30,1% nos pacientes com IFX ($p=0,06$) e 16,5% nos com AZA ($p<0,001$ na comparação com a comboterapia e $p=0,02$ na comparação com o IFX). Tais resultados mostram que, embora o IFX tenha sido superior à AZA no desfecho de remissão clínica livre de corticoide na semana 26, a comboterapia com IFX+AZA foi superior ao IFX em monoterapia ($p=0,02$).

Encontramos em nossos resultados, diferença significativa ($p=0,02$) nas taxas de resposta endoscópica obtidas na semana 54 favorecendo os pacientes do grupo IFX, sem observar diferença significativa nas taxas de remissão endoscópica e no valor final do SES-CD. Mais uma vez, também com base nos dados de desfechos endoscópicos obtidos no estudo SONIC descritos acima, não podemos afirmar que a diferença obtida em nossos resultados não tenha sofrido interferência da diferença associação maior da AZA no grupo IFX comparado ao grupo ADA. Embora o estudo SONIC não tenha comprovado diferença significativa ($p=0,06$) entre a comboterapia e a monoterapia com IFX nas taxas de remissão endoscópica obtidas na semana 26, as taxas nos grupos foram de 43,9% e 30,1%, respectivamente (COLOMBEL et al, 2010).

Estudos comparando desfechos endoscópicos em pacientes portadores de DC que receberam IFX ou ADA são escassos. Em 2017, foi publicado uma meta-análise de ensaios clínicos controlados comparando a eficácia dos biológicos na indução e manutenção da cicatrização de mucosa em pacientes com DC e RCUI. Para análise dos desfechos na DC, foram incluídos os estudos ACCENT 1 (RUTGEERTS et al, 2006), EXTEND (RUTGEERTS et al, 2012), SONIC (COLOMBEL et al, 2010) e um estudo de Lemann e cols (2006). Apesar da superioridade do

IFX isoladamente ou em comboterapia, em relação ao ADA, na indução de cicatrização de mucosa em pacientes com Retocolite ulcerativa (RCUI), os autores não encontraram diferenças na indução ou manutenção da cicatrização de mucosa entre as drogas nos pacientes com DC (CHOLAPRANEE et al, 2017). Tal achado, foi semelhante ao nosso, considerando que os artigos citados acima utilizaram como conceito de cicatrização de mucosa a ausência de ulcerações. Para remissão endoscópica, consideramos um escore de SES-CD ≤ 2 pontos, desfecho que não apresentou diferença entre os tratamentos.

Outros trabalhos retrospectivos analisaram desfechos endoscópicos e não encontraram diferenças entre os dois tratamentos. Tursi et al, 2014, avaliaram 126 pacientes por até 36 meses e não encontraram diferenças nas taxas de cicatrização de mucosa entre IFX e ADA nos pacientes com DC incluídos. O autor, assim como nós, considerou remissão endoscópica o escore de SES-CD entre 0 e 2.

Kotze et al, 2015, compararam os mesmos tratamentos mas avaliaram retrospectivamente o desfecho de recorrência endoscópica pós-operatória em pacientes com DC submetidos à ileotiflectomia e que iniciaram IFX ou ADA em até 4 semanas após o procedimento cirúrgico. Foi considerado recorrência endoscópica o escore de Rutgeerts $\geq i2$ em colonoscopia realizada em até 12 meses após o tratamento cirúrgico. O autor também não encontrou diferença significativa entre os tratamentos no desfecho analisado (24,32% de recorrência endoscópica no grupo ADA *versus* 27,12% no grupo IFX; $p=0,815$).

Um achado encontrado em nossos resultados foi o fato dos pacientes que receberam ADA apresentarem taxas maiores de remissão clínica na semana 14 e média de CDAI mais baixo que a do grupo IFX na semana 54. Embora os valores de CDAI no *baseline* não tenham apresentado diferença significativa ($p=0,07$), acreditamos que a diferença nas médias de 197,45 pontos no grupo IFX e 150,53 no grupo ADA, tenham interferido nesses resultados. Por tal motivo, utilizamos uma análise adicional do delta CDAI, na qual não verificamos diferença significativa entre os tratamentos. Otake et al, 2017, utilizaram-se da mesma estratégia para comparar ambos os tratamentos. O autor, ao alocar 39 pacientes com IFX e 29 pacientes com ADA em seu estudo, obteve média de CDAI no *baseline* de 221 e 186 pontos, respectivamente ($p=0,16$). Nos desfechos após 1 ano, encontrou diferença

significativa no valor médio do CDAI final (123 pontos no grupo IFX *versus* 84 no grupo ADA; $p=0,02$). Porém, quando analisou o delta CDAI (média do CDAI da semana final-inicial), obteve resultados semelhantes, sem diferença entre os grupos (-94 pontos nos que receberam IFX e -102 pontos nos com ADA; $p=0,73$).

Tursi et al publicaram em 2014 um estudo piloto, randomizado e prospectivo em pacientes portadores de DC submetidos ao tratamento curativo de ressecção ileocolônica que foram submetidos ao tratamento com IFX ou ADA por 1 ano e avaliados quanto aos desfechos: recorrência clínica, endoscópica e histológica. Incluíram 10 pacientes tratados com IFX e 10 com ADA. Não verificaram diferença entre os tratamentos em nenhum dos desfechos analisados.

Não avaliamos a incidência de efeitos colaterais durante o tratamento. Sabemos que ambas as medicações são amplamente utilizadas mundialmente e com estudos comprovando seu perfil de segurança comparável a outros tratamentos em pacientes com DC (COLOMBEL et al, 2004; COLOMBEL et al, 2009; ZABANA et al, 2010; BURMESTER et al, 2013; SONG et al, 2014). Alguns estudos tentaram comparar o perfil de efeitos colaterais dos anti-TNFs, mas não encontraram diferenças na incidência de efeitos colaterais entre as drogas, dentre eles uma revisão sistemática (MOCKO, HAWALEC & PILC, 2016) e um estudo comparativo retrospectivo brasileiro (BAU et al, 2017).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A primeira deve-se ao fato de ser um estudo não-randomizado. Embora os grupos tenham compartilhado de semelhança estatística na grande maioria de suas características, o uso concomitante de AZA foi diferente e é certo que tal associação pode trazer desfechos mais favoráveis. Além disso, as médias de CDAI no *baseline*, embora não tenha apresentado diferença significativa, trouxe resultados conflitantes nos desfechos clínicos. A segunda limitação é quanto ao número de pacientes. Nosso estudo foi realizado em um único centro e selecionou apenas pacientes naïves de terapia biológica, o que determinou um tamanho amostral suficiente para nossa análise estatística, mas, talvez, um número maior de pacientes pudesse oferecer mais dados. Consideramos ainda uma terceira limitação do nosso estudo o fato de o exame endoscópico, dentro do período determinado pelo desenho do estudo, não ter sido realizado em todos os pacientes. Alguns pacientes apresentavam doença de

intestino delgado inacessível ao exame endoscópico. Nestes pacientes outros parâmetros foram utilizados para avaliação da atividade da doença, como o enterotomografia ou o exame de enteroscopia. Outros pacientes não realizaram o exame endoscópico de controle entre 6 a 12 meses do início do tratamento, sendo excluídos da análise endoscópica.

Todavia, ressaltamos alguns pontos fortes do nosso estudo, tais como ser comparativo e prospectivo, incluir pacientes naïves de terapia biológica, além de documentar desfechos clínicos e endoscópicos: resposta clínica, remissão clínica, reposta endoscópica e remissão endoscópica, e ainda taxas de hospitalizações, cirurgias, óbitos e perda de resposta.

8. CONCLUSÕES

Não houve diferença nas taxas de resposta clínica entre os tratamentos, em todas as semanas analisadas. Houve maiores taxas de remissão clínica na semana 14 nos pacientes tratados com ADA, não mantidas nas semanas seguintes.

Houve melhora da atividade da doença avaliada através do CDAI em todas as semanas analisadas. Não houve diferença nas taxas de internações, cirurgias e óbitos, assim como na perda de resposta, no período do seguimento, entre os tratamentos.

Em ambos os grupos, houve melhora endoscópica documentada pela queda nas médias do escore SES-CD quando comparados aos seus valores iniciais. Houve melhora nas taxas de resposta endoscópica no grupo tratado com IFX. Não houve diferença nas taxas de remissão endoscópica.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANANTHAKRISHNAN, A. N. et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab in Crohn's disease and ulcerative colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 22(4), pp. 880-5, 2016.

ANNESE, V. et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v.7, pp.982-1018, 2013.

ASSCHE, G. V. et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomized SWITCH trial. **An International Journal and Gastroenterology and Hepatology**, v. 61, pp.229-34, 2011.

BAERT, F. et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group. North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. **Gastroenterology**, v.138, n.2, pp.463-8, 2010.

BARRETO, I. J. Y., et al. Prevalence and demographic characteristics of inflammatory bowel disease in Cartagena, Colombia. **Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología**, pp. 106-9, 2010.

BAU, M. et al. Safety profile of anti-TNF therapy in Crohn's disease management: a Brazilian single-center direct retrospective comparison between infliximab and adalimumab. **Arq Gastroenterol**, v.54, n.4, pp.328-32, 2017.

BAUMGART, D. C. 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.**, v.17, n.2, pp.639-44, 2011.

BEST, W. R. et al. Development of a Crohn's disease activity index. **Gastroenterology**, v.70, pp.439-444, 1976.

BOTEGA, N. J. et al. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Rev. Saúde Pública**, v.29, n.5, pp.355-365, 1995.

BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, Consensus Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Arq Gastroenterol*, v.47, n.3, 2010.

BURMESTER, G. R. et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, v.72, pp.517-24, 2013.

CHOLAPRANEE, A. et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*, v.45, pp.1291-302, 2017.

CICONELLI, R. M. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)" [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina; 1997.

COLOMBEL, J. F. et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*, v.126(1), pp.19-31, 2004.

_____ et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*, v.132, pp.52-65, 2007.

_____ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*, v.58, pp. 940-8, 2009.

_____ et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, v.15(9), pp.1308-19, 2009.

_____ et al. Infliximab, azathioprine, or combined therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, v.362, pp.1383-95, 2010.

DAPERNO, M. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. **Gastrintest Endosc**, v.60, pp.505-12, 2004.

_____ et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease. **J Crohns Colitis**, v.5, pp.484-98, 2011.

D'HAENS, G. R.; NOMAN, M.; BAERT, F. Endoscopic healing after infliximab treatment for Crohn's disease provides a longer time to relapse. **Gastroenterology**, v.122, n.4, pp.A-100, 2002 .

D'HAENS, G. R. et al. Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis.**, v. 15, pp. 1599-604, 2009.

DIGNASS, A. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v.4, n.1, pp.28-62, 2010.

DOECKE, J. D. et al. Infliximab vs. adalimumab in Crohn's disease: results from 327 patients in an Australian and New Zealand observational cohort study. **Aliment Pharmacol Ther**, v.45, pp.542-52, 2017.

DROSSMAN, D. A. Psychosocial factors in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. In: KIRSNER, J.B. **Inflammatory Bowel Disease** (5 ed.), pp.342-57, 2000.

FREIRE, P.; PORTELA, F.; SOFIA, C. Scores Endoscópicos na Doença de Crohn: Artigo de Revisão. **Rev Port Coloproct**. V.7, n.3, pp.126-34, 2010.

FROSLIE, K. F.; JAHNSEN, J.; MOUM, B. A.; VATN, M. H. IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. **Gastroenterology**, v.133, pp.412-22, 2007.

GOMOLLÓN, F. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v.22, pp. 3-25, 2016.

GUYATT et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v.96, pp.804-810, 1989.

HANAUER, S. B. et al. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. **Lancet**, v. 359, n.9317, pp.1541-9, 2002.

_____ et al. Humor antitumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. **Gastroenterology**, v. 130, pp.323-33, 2006.

HYAMS, J. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. **Gastroenterology**, v. 132, pp.863-73, 2007.

IRVINE, E. J. Quality of life - measurement in inflammatory bowel disease. **Scand J. Gastroenterol. Suppl.**, v.199, pp.36-39, 1993.

HAAS, J. S. **Avaliação da capacidade funcional em pacientes críticos após dois anos da alta da UTI** [tese]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

KAMM, M. A. et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v.34, pp.306-17, 2011.

KAPLAN, G. G. & NG, S. C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, v.152, pp.313-21, 2017.

KESTENS, C. et al. Adalimumab and Infliximab are equally effective for Crohn's Disease in patients not previously treated with anti-Tumor Necrosis Factor- α Agents. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, download: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.01.012>, 2013.

KOTZE, P. G. et al. Direct Retrospective Comparison of Adalimumab and Infliximab in Preventing Early Postoperative Endoscopic Recurrence After Ileocaecal Resection for Crohn's Disease: Results from the MULTIPER Database. **Journal of Crohn's and Colitis**, v.9(7), pp.541-7, 2015.

LEMANN, M. et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. **Gastroenterology**, v.130, pp.1054-61, 2016.

LOUIS, E. et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. **Gastroenterology**, v.142, pp.63-70, 2012.

Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Portaria Conjunta n. 14, de 28 de novembro de 2017.

MOCKO, P.; KAWALEC, P.; PILC, A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. **Pharmacol Rep**. v.68(6), pp.1237-43, 2016.

OLIVEIRA, F. M.; EMERICK, A. P. C.; SOARES, E. G. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. **Ciênc. saúde coletiva**, v.15, n.1, pp.1031-1037, 2010.

OTAKE, H.; MATSUMOTO, S.; MASHIMA, H. Does long-term efficacy differ between infliximab and adalimumab after 1 year of continuous administration? A STROBE-compliant retrospective cohort study. **Medicine**, v.96:16(e6635), 2017.

PAPI, C. et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. **Digestive and Liver Diseases**, v.34, n.4, pp.247-53, 2005.

PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World J Gastroenterol**, v.21(4), pp. 1197-206, 2015.

PONTES, R. M. A. et al. Qualidade de vida em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal: tradução para o português e validação do questionário Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). **Arq. Gastroenterol**, v.41, n.2, pp.137-143, 2004.

REINISCH, W. et al. Identifying appropriate dichotomizing points for SES-CD to predict long-term clinical remission for adalimumab-treated patients with Crohn´s disease. **J Crohns Colitis**, v.4, P045, 2010.

RUTGEERTS, P. et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn´s disease. **Gastroenterology**, v.117, pp.761-9, 1999.

_____ 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**, v.63, n.3, pp.433-42, 2006.

_____ et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn´s Disease: Data From the EXTEND Trial. **Gastroenterology**, v.142, pp.1102-11, 2012.

SANDBORN, W. J. et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn´s disease. **Gastroenterology**, v.122, pp.512-30, 2002.

_____ et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn´s disease: results of the CLASSIC-II trial. **Gut**, v.56, pp.1232-9, 2007.

_____ et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn´s Disease Previously Treated with Infliximab: a randomized trial. **Annals of Internal Medicine**, v.146, pp.829-38, 2007.

SANDS, B. E. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Croh´s disease. **New England Journal of Medicine**, v.350, n.9, pp.876-85, 2004

SANDS, B. E. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. **Journal Gastroenterol**, v.42, pp.16-25, 2007.

SCHIRBEL, A.; FIOCCHI, C. Inflammation bowel disease: established an evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. **J. Dig. Dis.**, v.11, n5, pp.266-76, 2010.

SCHNITZLER, F. et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 15, n.9, pp. 1295-301, 2009.

SCHWARTZ, D. A. et al. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. **Annals of Internal Medicine**, v.135, n.10, pp.906-18, 2001.

SILVERBERG, M. S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. **Can. J. Gastroenterol.**, v.19 (suppl A), n.5, pp.36.36, 2005.

SIMIAN, D. et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. **World J Gastroenterol**, v.22(22), pp. 5267-75, 2016.

SINGH, S. et al. Comparative Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naïve Patients with Crohn's Disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v.14(8), pp. 1120-9, 2016.

SONG, Y. N. et al. Efficacy and safety of adalimumab for the Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of published randomized placebo-controlled trials. **Eur J Clin Pharmacol**, v.70(8), pp.907-14, 2014.

SOUZA, M. H. L. P. et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. **Arq. Gastroenterol.**, v.39, n.2, pp.98-105, 2002.

TURSI, A. et al. Effectiveness and safety of infliximab and adalimumab for ambulatory Crohn's disease patients in primary gastroenterology centres. **European Journal of internal Medicine**, v.25, pp.485-90, 2014.

_____ et al. Comparision of the effectiveness of infliximab and adalimumab in preventing postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: an open-label, pilot study. **Tech Coloproctol**, v.18, pp.1041-6, 2014.

VERÍSSIMO, R.; MAGRO, F.; TAVARELA-VELOSO, F. Qualidade de vida e estado de saúde dos pacientes com doença inflamatória do intestino. **Jornal Português de Gastreenterologia**, 1996.

----- Quality of life Inflammatory Bowel Disease: Psychometric Evaluation of an IBDQ Cross-Culturally Adapted Version. **J. Gasrtointestin Liver Dis.** v. 17, n4, pp439-444, 2008.

VICTORIA, C. R.; SASSAKI, L. Y.; NUNES, H. R. C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo state, Brazil. **Arq. Gastroenterol.**, v.46, n.1, 2009.

ZABANA, Y. et al. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. **Aliment Pharmacol Ther**, v.31(5), pp. 553-60, 2010.

10. ANEXOS

Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título: Ensaio Clínico Randomizado para avaliação da eficácia clínica e cicatrização de mucosa na Doença de Crohn: Infliximabe versus Adalimumabe.

Objetivo Geral: Comparar a eficácia do IFX versus ADA na remissão clínica e cicatrização de mucosa na semana 54 de tratamento nos pacientes com Doença de Crohn.

População: Pacientes com diagnóstico confirmado de Doença de Crohn atendidos no Ambulatório de Doenças Infamatórias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Lígia Yukie Sasaki

Co-orientador: Prof. Dr. Rogério Saad-Hossne

Autor da pesquisa: Júlio Pinheiro Baima - médico gastroenterologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP)

Prezado(a) colaborador(a),

O(a) senhor(a) está sendo convidado a participar de um estudo que compara a ação de 2 remédios que já são usados no tratamento da sua doença que é a Doença de Crohn. Os 2 remédios têm boa resposta, mas um é usado na veia e o outro abaixo da pele (subcutâneo). Até hoje ninguém comparou essas 2 medicações. O que se quer saber é se existe alguma diferença na resposta entre elas. Caso aceite participar, o senhor será sorteado para receber uma das medicações que são o Infliximabe (IFX), aplicado na veia e o Adalimumabe (ADA), aplicado abaixo da pele.

Neste estudo, o(a) senhor(a) responderá cinco questionários que duram cerca de 20 minutos no total e realizará coleta de aproximadamente 30 mL de sangue para exames em 4 consultas diferentes durante o seu primeiro ano de tratamento. Esta coleta de sangue pode lhe gerar um pouco de dor, inchaço ou uma área roxa no local de entrada da agulha.

O(a) senhor(a) também fará 2 exames que já são feitos de rotina nessa doença chamado colonoscopia. Esse exame permite enxergar por dentro o intestino grosso e a parte final do intestino fino. O aparelho que faz o exame é um tubo flexível, de aproximadamente um metro de comprimento que é introduzido pelo ânus, com uma minicâmera de TV que transmite imagens coloridas para o médico que faz o exame. Durante o exame, você será deitado em uma maca, com seu lado esquerdo para baixo e receberá remédios para dormir e diminuir o desconforto e dor na barriga que o exame pode causar.

Para que o médico enxergue bem o seu intestino, será necessário ainda que você faça um preparo nas 24 horas anteriores ao exame, com dieta líquida, uso de laxantes (medicamentos que estimulam o intestino a funcionar) e um produto chamado Manitol, que acelera o intestino, fazendo você eliminar fezes e restos de comida após o uso.

Durante o procedimento, pequenas quantidades de ar são injetadas dentro do intestino para que o médico enxergue melhor, o que pode causar cólicas após o procedimento. O tempo médio de realização do exame é de 20 a 30 minutos. O exame, além de permitir ver o intestino por dentro, permite que o médico realize biópsias (retirada de pequenos pedaços do intestino).

No dia do exame, o(a) senhor(a) deverá ir acompanhado pois os remédios utilizados durante o exame deixará você um pouco sonolento. E também o(a) senhor(a) não conseguirá dirigir ou voltar a trabalhar logo após o exame. Existem alguns males que o exame pode causar e é importante que o(a) senhor(a) saiba desses riscos antes de fazer o exame, que são: cólicas abdominais após o exame, enjoos, vômitos, dor no local da injeção, sangramentos ou perfurações no intestino e muito sono depois do exame.

Com estes dados temos o seguinte objetivo: avaliar a resposta das duas medicações através da melhora clínica, dos exames de sangue e da colonoscopia, já que até hoje, ambos são considerados bons, mas nunca foram comparados entre si. Através dos

resultados obtidos, nosso interesse é avaliar se a resposta é igual ou diferente para estes dois medicamentos.

Informamos que o(a) senhor(a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre os procedimentos relacionados à pesquisa a fim de esclarecer eventuais dúvidas, além de liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do estudo, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo.

Para seu esclarecimento, informamos que serão mantidos sob sigilo seus dados pessoais. Os resultados obtidos com a pesquisa poderão ser apresentados em congressos e/ou publicados em revistas científicas, sem qualquer identificação dos participantes.

Devemos ainda esclarecer que este documento foi realizado de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos. Foram elaboradas duas vias, sendo uma delas entregue ao(à) senhor(a), participante desta pesquisa, e a outra mantida em arquivo pelo pesquisador.

Informamos, por fim, que, para maiores esclarecimentos, estão disponíveis abaixo, os nomes, endereços e contatos telefônicos do Responsável pela pesquisa e do Orientador da mesma. Encontra-se ainda o contato telefônico do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) para esclarecer suas possíveis dúvidas.

Ciente do teor e implicações desta pesquisa assino abaixo, consentindo em dela participar, porém assinalando meu direito quanto a liberdade de sair deste protocolo em qualquer momento da execução do projeto de pesquisa sem qualquer penalização por isso.

Botucatu-SP, _____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador

Pesquisador responsável:

Júlio Pinheiro Baima

Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas de Botucatu, Rubião Junior, s/n, Botucatu-SP

Fone: (14) 3880-1171; e-mail: jpbaima@yahoo.com.br

Coordenador:

Prof. Profª. Drª. Lígia Yukie Sasaki

Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas de Botucatu, Rubião Junior, s/n, Botucatu-SP

Fone: (14) 3880-1171

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP):

Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)

Fones: (14) 3880-1608 / 3880-1609

Anexo 2: Efeitos Adversos das medicações de acordo com as especificações das bulas farmacêuticas.

Os efeitos adversos do IFX de acordo com as especificações da bula, incluem: náuseas, diarreia, dor abdominal, vômito e má digestão e azia, dor de cabeça, fadiga, febre, tontura, dor, rash cutâneo, prurido, bronquite, rinite, infecção de vias aéreas superiores, tosse, sinusite, faringite, reativação de tuberculose, reação a infusão, dor no peito, infecções, reações de hipersensibilidade, dor nas articulações, dor nas costas, infecção no trato urinário. Também estão relatados como evento adverso: abscesso, hérnia abdominal, síndrome da angústia respiratória do adulto, aumento das transaminases hepáticas (ALT e AST), anemia, ansiedade, apendicite, arritmia, artrite, bloqueio atrioventricular, azotemia, carcinoma basocelular, cólica biliar, fratura óssea, bradicardia, infarto cerebral, câncer de mama, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, celulite, colecistite, colelitíase, confusão, desidratação, delírio, depressão, hérnia diafragmática, falta de ar, disúria, edema, encefalopatia, endometriose, endoftalmite, furunculose, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hepatite colestática, herpes zóster, hidronefrose, pressão alta ou baixa, hérnia de disco intervertebral, inflamação, obstrução intestinal, perfuração intestinal, estenose intestinal, cisto articular, degeneração articular, infarto renal, leucopenia, linfangite, lúpus eritematoso sistêmico, linfoma, mialgia, isquemia miocárdica, osteoartrite, osteoporose, isquemia periférica, derrame pleural, dor pleurítica, pneumonia, pneumotórax, edema pulmonar, embolia pulmonar, cálculo renal, insuficiência renal, insuficiência respiratória, nódulos reumatóides, palpitação, insuficiência pancreática, pancreatite, peritonite, pielonefrite, adenocarcinoma de reto, sepse, câncer de pele, sonolência, infartos esplênicos, espondilolistese, esplenomegalia, tentativa de suicídio, desmaios, taquicardia, problemas nos tendões, diminuição de plaquetas, trombose, úlceras, lesão no neurônio motor superior, obstrução ureteral e perda de peso. Pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas.

O ADA, de acordo com as especificações da bula, pode causar infestações e infecções no trato respiratório (incluindo infecção do trato respiratório inferior e superior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes viral), infecções sistêmicas (incluindo sepse, candidíase e influenza), infecções intestinais, infecções de pele e tecidos moles incluindo paroníquia (infecção da pele que rodeia a unha), celulite, impetigo (infecção cutânea superficial), fasciíte necrosante (infecção bacteriana destrutiva e rapidamente progressiva do tecido

subcutâneo e fáscia superficial) e herpes zoster), infecções de ouvido, infecções orais (incluindo herpes simples, herpes oral e infecção dentária), infecções do trato reprodutivo (incluindo infecção vulvo vaginal micótica), infecção do trato urinário incluindo pielonefrite (infecção que atinge os rins), infecções fúngicas, infecções oportunistas e tuberculose incluindo coccidioidomicose e histoplasmose (doenças pulmonares causadas por um tipo de fungo) e infecção complexa por micobactéria avium; infecções neurológicas (incluindo meningite viral), infecções dos olhos, infecções bacterianas e infecções articulares; neoplasia benigna (crescimento anormal e benigno de células), câncer de pele não melanoma (incluindo carcinoma de pele basocelular e carcinoma de pele de células escamosas), linfoma (tipo de câncer que atinge o sistema linfático), neoplasia de órgãos sólidos (incluindo câncer de mamas, pulmonar e tireóide), melanoma (tipo de câncer de pele); leucopenia (redução no número de leucócitos no sangue), neutropenia (redução dos neutrófilos no sangue) e agranulocitose (diminuição ou ausência de granulócitos), anemia, trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue), leucocitose (aumento no número de glóbulos brancos – células de defesa do corpo), púrpura trombocitopênica idiopática (diminuição do número das plaquetas no sangue), pancitopenia (diminuição global de elementos celulares do sangue); hipersensibilidade e alergia (incluindo alergia sazonal); aumento de lipídeos, hipocalemia (baixa concentração de potássio no sangue), aumento do ácido úrico, quantidade anormal de sódio no sangue, hipocalcemia (baixa concentração de cálcio no sangue), hiperglicemia (aumento de glicose no sangue), hipofosfatemia (baixa quantidade de fósforo no sangue), aumento de potássio no sangue, desidratação; alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insônia, dor de cabeça, parestesia (sensações cutâneas sugestivas), incluindo hipoestesia (sensações de frio, calor, formigamento, etc.), enxaqueca, dor ciática (inflamação do nervo ciático, tremor, neuropatia (doença do sistema nervoso), esclerose múltipla (doença neurológica crônica), distúrbio visual, conjuntivite (inflamação da conjuntiva ocular), blefarite (inflamação das pálpebras), inchaço dos olhos, diplopia (visão dupla), vertigem, surdez, tinido, taquicardia (aumento da frequência cardíaca), arritmia (ritmo anormal dos batimentos cardíacos), insuficiência cardíaca congestiva (incapacidade do coração de bombear o sangue para o corpo em quantidade suficiente), parada cardíaca; hematoma, hipertensão (aumento da pressão sanguínea), rubor (vermelhidão), oclusão arterial vascular (obstrução de uma artéria), tromboflebite (coágulo e inflamação de uma veia), aneurisma aórtico

(dilatação anormal da artéria aorta); tosse, asma, dispnéia (falta de ar), doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite (inflamação do tecido pulmonar), náusea, vômito, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal (sangramento no estômago ou intestino), dispepsia (dor ou o desconforto localizado na região abdominal), doença do refluxo gastroesofágico, síndrome Sicca (doença autoimune que prejudica o funcionamento das glândulas provocando secura), pancreatite (inflamação do pâncreas), disfagia (dificuldade para engolir alimentos), edema facial; elevação de enzimas hepáticas, colecistite (inflamação da vesícula biliar) e colelitíase (presença de cálculo(s) no interior da vesícula biliar), aumento da bilirrubina, esteatose hepática (fígado gorduroso); rash (incluindo rash esfoliativo), prurido (coceira), urticária (alergia de pele), contusões (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase (unhas quebradiças), hiperidrose (transpiração abundante), suores noturnos, manchas; dor músculo-esquelética, espasmos musculares (incluindo aumento da creatina fosfoquinase sanguínea), rabdomiólise (síndrome resultando de danos na musculatura), lúpus eritematoso sistêmico (doença autoimune inflamatória crônica que pode afetar vários sistemas do organismo incluindo a pele, articulações e órgãos internos); hematúria (perda de sangue pela urina), insuficiência renal, noctúria (eliminação de volume normal de urina durante a noite), disfunção erétil; reação no local da injeção (incluindo coloração avermelhada no local da injeção); diverticulite (inflamação dos divertículos presentes no intestino grosso); neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos), linfoma hepatoesplênico de células T (tipo de linfoma das células-T periféricas, que envolve o fígado e o baço), leucemia (tipo de câncer que atinge os glóbulos brancos); anafilaxia (reação alérgica intensa), sarcoidose; doenças desmielinizantes (ex: neurite ótica, Síndrome de Guillain-Barré), acidente vascular cerebral; embolismo pulmonar (obstrução súbita de uma artéria pulmonar), derrame pleural (acumulação de líquido em excesso entre as pleuras), fibrose pulmonar (substituição do tecido pulmonar normal por um tecido de cicatrização); perfuração intestinal; reativação da hepatite B; vasculite cutânea, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema (edema subcutâneo), aparecimento ou piora da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar), eritema multiforme (reação imunológica das mucosas e da pele), alopecia (perda de pelos ou cabelo); síndrome lúpus símile (desordem caracterizada pelo aparecimento de erupções cutâneas, dores articulares semelhantes ao lúpus) e infarto do miocárdio.

Anexo 3: Índice de Atividade Inflamatória da doença de Crohn (CDAI: “Crohn’s Disease Activity Index”) (Best et al., 1976)

	Multiplicado por
1) Número de evacuações líquidas na última semana Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	2
2) Dor abdominal (ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3 Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	5
3) Estado geral (ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; péssimo = 4) 4) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	7
4) N° de sintomas/sinais associados (alistar por categorias: a) Artralgia/Artrite; b) Irite/Uveíte; c) Eritema Nodoso/Pioderma gangrenoso/Aftas Orais; d) Fissura Anal, Fístula ou Abscesso; e) Outras Fístulas; f) Febre	20 (valor máximo = 120)
5) Consumo de antidiarréico (não = 0; Sim = 1)	30
6) Massa abdominal (ausente = 0; duvidosa = 2; bem definida = 5)	10
7) “Déficit” de hematócrito: homens: 47-Ht; mulheres: 42-Ht (diminuir em vez de somar no caso do Ht do paciente ser > do que o padrão)	6
8) Peso*: porcentagem abaixo do esperado (diminuir em vez de somar se o peso do paciente for maior que o esperado)	1

*Peso esperado ou ideal = Altura (m)² x 25,5 = _____ Kg (homens),
 Altura (m)² x 22,5 = _____ Kg (mulheres)

Soma Total (CDAI): ≤150: remissão, 150 – 250: discreta, 250 – 350: moderada, >350: grave.

Anexo 4: Classificação da Extensão da Doença de Crohn (Montreal, 2005)

<p>1. Idade do diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none">() A1 ≤ 16 anos() A2 entre 17 e 40 anos() A3 > 40 anos
<p>2. Localização:</p> <ul style="list-style-type: none">L1 - IlealL2 - ColônicaL3 - IleocólicaL4 - Doença TGI superior isolada (modificador que pode ser adicionado a L1-L3 quando houver, concomitantemente, doença envolvendo o TGI superior)
<p>3. Comportamento:</p> <ul style="list-style-type: none">B1 – Não estenosante, não penetranteB2 – EstenosanteB3 – PenetranteP – modificador de doença perianal (é acrescentado a B1-B3 quando houver doença perianal concomitante)

Anexo 5: Estrutura do escore SES-CD

	Íleo	Cólon Direito	Cólon transverso	Cólon esquerdo + sigmoide	Reto	Total
Úlceras (presença e tamanho, 0-3)	___+	___+	___+	___+	___+	total 1
Superfície atingida pela doença (proporção, 0-3)	___+	___+	___+	___+	___+	total 2
Superfície ulcerada (proporção, 0-3)	___+	___+	___+	___+	___+	total 3
Estenoses (presença e tipo, 0-3)	___+	___+	___+	___+	___+	total 4
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 = SES-CD						

Definição das variáveis do escore SES-CD

Variável/Valor	0	1	2	3
Úlceras (presença e tamanho, 0-3)	Nenhuma	Aftosas <0,5cm	Grandes 0,5-2cm	Muito grandes >2cm
Superfície atingida pela doença (proporção)	0%	50%	50-70%	>70%
Superfície ulcerada (proporção, 0-3)	0%	<10%	10-30%	>30%
Estenoses (presença e tipo, 0-3)	Nenhuma	Uma franqueável	Múltiplas franqueáveis	Infranqueável