

Terapia biológica na doença de Crohn: quando iniciar?

Biologic therapy for Crohn's disease: when to initiate?

Marcel Trindade¹, Cely Carlyne Pontes Morcerf¹, Viviane Lozano Espasandin¹

RESUMO

A doença de Crohn se caracteriza como uma doença inflamatória, que acomete qualquer porção do trato gastrointestinal, resultante da desregulação imunológica, gerenciada por fatores endógenos e exógenos. As formas de abordagem terapêutica da doença variam conforme sua apresentação clínica e gravidade, bem como o impacto na qualidade de vida do portador. A terapia biológica vem se tornando uma das principais classes utilizadas no contexto desta enfermidade, mas não está claro quando deve ser iniciada ou em que momento a própria doença deve ser considerada moderada ou grave. Sua forma de apresentação multiforme dificulta a classificação dos pacientes nestes grupos. Neste trabalho, foi realizada revisão de literatura sobre a introdução de terapia biológica como tratamento da doença inflamatória intestinal em curso.

Descritores: Doença de Crohn/diagnóstico; Doença de Crohn/tratamento farmacológico; Terapia biológica; Doenças inflamatórias intestinais.

ABSTRACT

Crohn's Disease (CD) is an inflammatory disease that can affect any portion of the gastrointestinal tract, caused by immune dysregulation, managed by endogenous and exogenous factors. The forms of therapeutic approach of the disease vary significantly according to its clinical presentation and severity, as well as to the impact on patient's quality of life. Biologic therapy has become one of the main classes used in the context of this disease; however, when it should be initiated or at what time the disease itself should be considered moderate or severe is not clear. Its multiform presentation makes it difficult to classify patients in these groups. In this work, a literature review was carried out about the introduction of the biologic therapy as a treatment of the ongoing inflammatory bowel disease.

Keywords: Crohn's disease/diagnosis; Crohn's disease/drug therapy; Biologic therapy; Inflammatory bowel diseases.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos.⁽¹⁾ Fatores exógenos, como a composição da microbiota intestinal comensal, interagem com fatores endógenos do hospedeiro, como a função imunológica inata e adaptativa, causando um estado crônico de desregulação imune da mucosa intestinal.⁽²⁾ Fatores ambientais, como o tabagismo ou a presença de enteropatógenos, podem promover ainda mais modificações nesse cenário. Em paralelo a essa hipótese consensual, a ativação crônica do sistema imune pode representar uma resposta apropriada a um agente infeccioso.⁽³⁾

A DC e a retocolite ulcerativa (RCU) pertencem ao grupo de doenças denominado doenças inflamatórias intestinais (DII) e são consideradas resposta imune inapropriada à microbiota comensal endógena com ou sem algum componente de autoimunidade.⁽⁴⁾

A DC pode acometer qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus, de forma focal, assimétrica e transmural. Apresenta-se sob três formas: inflamatória, fistulosa e fibroestenose, principalmente acometendo os segmentos do íleo, cólon e região perianal. Nesse sentido, os sintomas mais comuns da doença são dor abdominal, diarreia, sangramento, perda de peso, febre e fístulas.⁽⁴⁾ O diagnóstico é realizado pela junção de dados

¹ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Grande Rio, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Data de submissão: 23/11/2018. **Data de aceite:** 05/12/2018.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Autor correspondente: Marcel Trindade. Universidade do Grande Rio – Avenida Ayrton Senna, 3.383 – Barra da Tijuca – CEP: 22775-002 Rio de Janeiro (RJ), Brasil – Fone: (21) 3580-2532 – E-mail: marcel_trindade@hotmail.com

clínicos, radiológicos e histopatológicos. Os exames que avaliam o trânsito intestinal são muito úteis no diagnóstico e na exclusão de outras doenças.^(5,6)

Existem diversas linhas de tratamento para a DC, mas a terapia biológica vem se tornando, dentro do espectro de doenças autoimunes, uma das principais classes utilizadas.⁽⁷⁾ Ela é, com frequência, indicada para pacientes com doença moderada a grave que não responderam a outros tratamentos. Porém, não está claro quando ela deve ser iniciada ou em que momento a própria doença deve ser considerada moderada ou grave.⁽⁸⁾ Sua forma de apresentação, por ser muito heterogênea, dificulta a divisão sistemática dos pacientes em grandes grupos, sendo necessária uma particularização na caracterização da doença e de sua apresentação clínica, que, muitas vezes, é dissociada de sua apresentação radiológica e tecidual.⁽⁹⁾ Embora apresentem resultados satisfatórios no controle da doença e na manutenção do tempo de remissão da atividade da doença, existem reservas quanto aos grupos de pacientes que devam ser selecionados para iniciar o uso de imunoterapia. As principais reservas são os efeitos indesejados de imunossupressão, que podem desencadear quadros infecciosos, oportunistas ou não, e sua relação com o possível desenvolvimento de neoplasias.⁽¹⁰⁾ Nesse sentido, é fundamental o adequado conhecimento das indicações da terapia biológica, bem como quando iniciar seu uso.⁽¹¹⁾

Diversos estudos apontam a necessidade de reconhecer os pacientes que potencialmente terão mais prejuízos que benefícios com a imunossupressão provocada pela ação dos medicamentos, e de promover a escolha da terapia junto ao paciente. Portanto, a definição e uma melhor compreensão de quando iniciar o uso destas substâncias é essencial para reconhecer quando deve-se ou não prescrevê-las.

O objetivo deste estudo foi realizar a revisão de literatura sobre a introdução de terapia biológica como tratamento da doença inflamatória intestinal em curso.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão não sistemática de literatura, com uso das bases de dados PubMed®, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), em português, espanhol e inglês, com seleção de artigos publicados de 2007 a 2017.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A DC foi descrita pela primeira vez no ano de 1932, pelo Doutor Burril B. Crohn, na cidade de Nova Iorque,

Estados Unidos,^(1,3,10) como uma inflamação crônica do intestino delgado, que evoluía com cicatrizes na parede intestinal. Em indivíduos normais, existem lesões transitórias na mucosa, que podem ter sido causadas, por exemplo, por infecções bacterianas, virais, toxinas ambientais ou alguns tipos de drogas, como os anti-inflamatórios não esteroidais,⁽⁵⁾ nesses indivíduos, esse acontecimento é rapidamente solucionado, com reparação completa da mucosa tecidual. Entretanto, em indivíduos predispostos geneticamente, ou com imunorregulação ampliada ou exacerbada, ele resulta em inflamação crônica, que acarreta lesões da mucosa, destruição e fibrose⁽¹²⁾.

Tratamento

O aminossalicilato, ou agente ácido 5 aminossalicílico (5-ASA), como a mesalazina, é um fármaco com ação anti-inflamatória, que inibe as enzimas ciclo-oxigenases 1 e 2, e as produções de prostaglandinas e de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo a quimiotaxia leucocitária. A sulfassalazina possui ação anti-inflamatória e também antibacteriana, sendo, por esta razão, considerada mais efetiva no tratamento da DC.^(13,14)

Os antibióticos mais eficazes no manejo a curto prazo da DC são o ciprofloxacino e o metronidazol, úteis na doença ativa, fistulosa ou perianal.^(5,15) Podem ser administrados por meses com poucos efeitos colaterais, como ruptura de tendão do calcâneo, no uso do ciprofloxacino, e neuropatia periférica, relacionada ao uso prolongado de metronidazol.^(2,7)

Glicocorticoides, como a prednisona, são muito utilizados no contexto da doença, sendo iniciada nas posologias de 40 a 60mg/dia. A budesonida com liberação ileal se mostrou tão eficaz na remissão de atividade quanto a prednisona, com menos efeitos colaterais.⁽¹¹⁾ A ação dos glicocorticoides se restringe à terapia de remissão, sem papel na manutenção. Os efeitos colaterais mais observados são retenção hídrica, lipodistrofia, hiperglicemia, osteoporose, miopatia e outros menos comuns.⁽¹⁶⁾

Azatioprina e 6-mercaptopurina são análogos das purinas, comumente utilizados na doença inflamatória intestinal dependentes de glicocorticoides. São inibidores da síntese de ribonucleotídeos e inibem a resposta imune. Podem ser utilizados como terapia de remissão ou de manutenção, e parecem apresentar níveis de toxicidade hepática e pancreática, que exigem monitoramento periódico.^(17,18)

O metotrexato (MTX) é um imunomodulador que inibe a diidrofolato redutase, o que resulta em menor síntese do DNA. Outras propriedades anti-inflamatórias parecem estar relacionadas com menor produção de interleucina (IL) 1. Sua utilização pode ser intramuscular

ou subcutânea, com dose de remissão de 25mg/semana e de manutenção de 15mg/semana. A toxicidade potencial do medicamento está relacionada à leucopenia e à fibrose hepática. Pneumonite de hipersensibilidade foi detectada como efeito adverso raro, porém grave.⁽¹⁹⁾

Ciclosporina é um peptídeo lipofílico com efeitos inibitórios no sistema imune celular e humoral. Há o bloqueio da (IL-2) produzida pelos linfócitos T auxiliares⁽¹⁹⁾. Há também o bloqueio da calcineurina, enzima que participa na ativação das células T e, por consequência, as células B. A ciclosporina pode apresentar significativa toxicidade renal e induzir hipertensão, hiperplasia gengival, hipertricose, parestesias, tremores, cefaleias e anormalidades hidroeletrólíticas.⁽²⁰⁾ Infecções oportunistas podem ocorrer, como pneumocistose, sendo recomendada sua profilaxia durante o tratamento.⁽¹⁴⁾

O tacrolimo é um antibiótico macrolídeo com propriedades imunomoduladoras semelhantes as da ciclosporina. Sua potência é cem vezes maior que a da ciclosporina, apresenta boa absorção oral e possui bons resultados em doença inflamatória intestinal refratária a outros tratamentos.⁽²¹⁾

Terapia biológica na doença de Crohn

O processo de escolha do tratamento mais indicado para a DC é complexo e envolve diversos fatores. A inclusão da terapia biológica no contexto da doença é um dos pontos-chave que, com muita frequência, é abordado em algum momento na história da patologia. Uma questão recorrente na tomada de decisão sobre o uso de terapias biológicas é a falta de esclarecimento oferecida sobre estes medicamentos.^(16,21) De acordo com a percepção do paciente, estudos apontam que a informação é o que menos lhes é fornecido a respeito do tratamento com terapia biológica. Nem o cuidado médico, nem a acessibilidade ao tratamento, nem o apoio da equipe multidisciplinar que o ampara teve a menor nota quando estas ações foram comparadas umas com as outras. Isto é, em última análise, o que mais o paciente requer em vigência do tratamento com terapias biológicas é informação.^(16,22)

A tomada de decisão compartilhada (SDM, do inglês *shared decision-making*) é um processo no qual médicos e pacientes colaboram entre si para selecionar intervenções e tratamentos propostos, para que esta seja uma eleição dividida⁽²¹⁾. No entanto, parece que este processo não é bem compreendido e subutilizado no contexto da doença autoimune.^(15,16) O contrário favoreceria a melhor aceitabilidade pelo paciente das opções ofertadas, pois leva em considerações valores e preferências pessoais do indivíduo. Maior aderência e menores custos relacionados aos cuidados de saúde são perspectivas promissoras

desta conduta, embora ainda haja carência de pesquisas que relatem desfechos clínicos associados a SDM.^(3,9) Porém, biológicos geralmente não são a primeira linha de tratamento nas condições autoimunes, e o processo de avanço do tratamento, os benefícios, os riscos, e os fatores econômicos, sociais e psicológicos são únicos para cada indivíduo, devendo esta ser uma decisão compartilhada.^(11,16)

A tomada de decisão compartilhada parece influenciar na efetividade do tratamento tanto quanto os diferentes tipos de biológicos influenciam na qualidade de vida dos usuários.^(6,8) É crescente a importância de envolver o paciente na tomada de decisão sobre os antifatores de necrose tumoral alfa (TNF- α). Recente estudo demonstrou a importância de perguntar ao paciente qual via de administração ele preferia quando fosse o caso de realizar tratamento com terapia biológica.⁽⁸⁾ Na Ásia, a preferência de mais de 70% foi pela via intravenosa, que deveria ser feita em um centro de infusão ou hospital, em comparação a via subcutânea, que poderia ser aplicada em casa. O motivo dominante para a escolha foi o receio de ter que se autoaplicar injeções. Porém, esta realidade é diferente no Ocidente, onde a maioria dos usuários optam por realizar aplicações subcutâneas em domicílio. Portanto, questões culturais também precisam ser levadas em consideração no processo de início ou não de determinados tratamentos.⁽²³⁾

O uso de terapias biológicas na DC tem sido alvo de muitos estudos, levando o médico a analisar criticamente a condição clínica dos pacientes, extrapolar os resultados dos estudos científicos para a população em geral e utilizar criteriosamente os compostos.⁽¹²⁾ O primeiro estudo utilizando-se um anticorpo quimérico monoclonal (anti-TNF- α) foi reportado em 1993 e, desde então, o número de publicações em torno do tema é crescente. Apesar de altamente eficazes em determinadas situações, é um tratamento usualmente caro, e este custo deve ser levado em consideração no momento da eleição da terapia, para que não seja interrompido por ausência de condições financeiras.^(1,21,24)

As terapias biológicas no tratamento da DC podem ser divididas em grupos.⁽²⁾ O primeiro grupo – e atualmente mais utilizado – é o dos anticorpos anti-TNF- α .⁽⁵⁾ Nestes grupos, estão incluídos os medicamentos infliximabe, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe. O segundo grupo é formado pelos medicamentos anti-integrinas, no qual estão incluídos o natalizumabe e o vedolizumabe. O terceiro e último grupo é de drogas de outras classes, principalmente as anti-IL (anti-IL-12 e anti-IL-23), denominado ustekinumab.^(13, 24)

Apesar de inúmeras opções serem disponibilizadas no mercado, as mais utilizadas e pesquisadas, no

contexto da DC, são o infliximabe, o adalimumabe e o vedolizumabe.⁽²⁴⁾

O infliximabe foi a primeira droga da categoria das terapias biológicas aprovada para uso na DC.⁽¹³⁾ Este agente é um anticorpo monoclonal quimérico inibidor de TNF- α , que interfere na atividade endógena deste fator, sendo uma droga efetiva na indução e na manutenção de remissão na DC.^(4,25) Possui rápida ação na sintomatologia e na redução da inflamação resultante da doença, pois atua neutralizando o TNF- α circulante, favorecendo a cicatrização de mucosa. A principal preocupação no uso destes agentes é o risco de infecções graves.⁽¹⁰⁾ Contudo, em pacientes jovens sem outros problemas de saúde relacionados, o risco é baixo e pela imunização prévia ao uso do medicamento. A imunogenicidade é um problema clínico importante, que resulta em perda de resposta da terapia, exigindo, por vezes, terapias combinadas.^(9,24)

Estes agentes possuem evidências de reduzir o risco de hospitalizações e cirurgias decorrentes da DC, particularmente quando a terapia é iniciada precocemente. São as únicas drogas com comprovada eficácia na fistulização, sendo o tratamento de escolha para este subgrupo de pacientes.^(2,24)

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina recombinante humana contendo apenas sequências humanas de peptídeos, diferente do infliximabe, que possui fração de sequências de roedores em sua composição.⁽¹²⁾ Assim como o infliximabe, o adalimumabe pertence ao grupo dos anti-TNF- α , porém difere-se destes quanto à posologia e à forma de administração.⁽¹⁵⁾

Eventos adversos têm sido associados à terapia anti-TNF- α e reportados ao uso do infliximabe e do adalimumabe; em geral, esta representa a principal preocupação e limitação do uso destas terapias, tanto por parte dos especialistas, quanto dos pacientes.^(18,21) Com

a resposta imune suprimida, infecções são mais comuns de ocorrer em vigência do tratamento, incluindo tuberculose, infecções fúngicas e oportunistas, como pneumocistose e por citomegalovírus.^(11,14) Casos de reativação de hepatite B têm sido observados, bem como neurite óptica e a exacerbação de doenças desmielinizantes, como esclerose múltipla. Síndrome lúpus-like pode ocorrer em vigência do uso de agentes anti-TNF- α , e há a possibilidade de risco aumentado de linfoma e outras doenças malignas, assim como a degradação de indivíduos portadores de insuficiência cardíaca e de alterações hematológicas.^(15,24) Especificamente o infliximabe tem sido associado a reações relacionadas à infusão, incluindo choque anafilático e reações de hipersensibilidade tardias. São comuns eventos adversos como sinusite, cefaleia, rubor cutâneo, náusea e epigastralgia.^(18,26)

O recrutamento de células brancas da circulação para o intestino resulta de um complexo sistema de interações entre integrinas, localizadas na superfície leucocitária, e outras moléculas de adesão e as células endoteliais.⁽¹⁵⁾ Portanto, moléculas antiadesinas e anti-integrinas foram desenvolvidas com o intuito de antagonizar esta interação, como o natalizumabe, que é um anticorpo anti-alfa-4-beta-1 e anti-alfa-4-beta-7, e o vedolizumabe, que antagoniza apenas a subunidade alfa-4-beta-7.⁽²⁷⁾ Com o bloqueio de ligação e a menor migração de leucócitos para a superfície intestinal, ocorre menor efeito da cascata inflamatória e menor lesão tecidual oriunda do processo autoimune.⁽¹⁵⁾ A tabela 1 compara os diferentes fármacos, expondo sua ação em potencial nos cenários de indução de remissão, manutenção de remissão, recuperação de fistulização, cicatrização de mucosa, ação na terapia combinada e resgate.⁽⁸⁾

A principal preocupação das drogas anti-integrinas não seletivas, como o natalizumabe, é a interferência do tráfico de células T para o sistema nervoso central, por meio do bloqueio da subunidade alfa-4-beta-1.⁽²³⁾

Tabela 1. Evidências no uso de terapias biológicas na doença de Crohn

	Indução	Manutenção	Fistulização	Cicatrização de mucosa	Combinado com metotrexato	Resgate
Anti-TNF alfa						
Infliximabe	+	+	+	+	-	N/D
Adalimumabe	+	+	+	+	N/D	+
Certolizumabe	+	+	+	N/D	N/D	+
Golimumabe	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Anti-integrina						
Natalizumabe	+	+	N/D	N/D	N/D	N/D
Vedolizumabe	+	+	N/D	N/D	N/D	+
Outros						
Ustekinumabe fase IIb	+	+	N/D	N/D	N/D	+

+ Estudo disponível com desfecho positivo; - estudo disponível com desfecho negativo. N/D: estudo não disponível. Fonte: adaptado de Côté-Daigneault et al.⁽⁸⁾

A supressão resultante da vigilância imunológica parece estar envolvida em maior risco no desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma infecção oportunista produzida pela reativação do vírus John Cunningham.^(24,28) Quando é observada a ação de anti-integrinas intestino-seletivas, como o vedolizumabe, que antagoniza apenas a subunidade alfa-4-beta-7, esta não parece reduzir a imunovigilância cerebral, não aumentando o risco de desenvolvimento da leucoencefalopatia multifocal progressiva.⁽²⁸⁾ Outros eventos adversos relacionados a terapia biológica anti-TNF- α , como aumento importante do risco de infecções graves e oportunistas, não parecem estar envolvidos com o uso de anti-integrinas, especialmente as intestino-seletivas.⁽¹⁵⁾ Contudo, sua eficácia tem sido considerada menor em pacientes com doença grave ou gravíssima, como nos casos de doença invasiva, perianal e fistulização.^(23,28) O alto custo e sua falta de liberação para uso em determinados países dificultam o acesso a terapia.^(14,24)

DISCUSSÃO

O uso de terapia biológica é recomendado universalmente para pacientes com doença moderada a grave, ou com doença refratária a terapêuticas anteriores.⁽²⁰⁾ Porém não é possível sempre delimitar com clareza o que seja doença moderada a grave. As escalas mais utilizadas para definição de doença leve, moderada, grave e muito grave, em especial as mais utilizadas em pesquisas científicas relacionadas à DC, são o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC), o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) e o Escore Endoscópico Simplificado para Doença de Crohn (SES-CD, do inglês *Simple Endoscopic Score for Crohn Disease*). Contudo, os índices utilizados refletem mais a clínica do paciente do que a atividade inflamatória em si. O fenótipo fibrosante da doença, quando evolui para estenoses, com potencial risco de suboclusões ou oclusões intestinais, ocorre justamente por permanência de atividade inflamatória descontrolada, com consequente formações fibrosantes, que obstruem a luz intestinal. Uma vez observada a permanência da inflamação ativa pela enterorressistência, torna-se tentador buscar alternativas que reduzam a inflamação e posterior fibrose.⁽¹⁸⁾

A grande vantagem considerada no uso da terapia biológica é na alteração da história natural da doença. Vedolizumabe tem sido considerado como terapia segura, porém de alto custo,⁽²⁸⁾ sem oferecer os mesmos resultados que o infliximabe e o adalimumabe em estudos comparativos. O uso de anti-TNF- α varia principalmente quanto à administração e à posologia. Dessa forma, a eleição da melhor terapia deve ser feita em conjunto com o usuário, considerando que sua aplicação se dá

por infusão endovenosa ou por via subcutânea.⁽²⁴⁾ Estilo de vida, extrato social e aspectos psicológicos influenciam na preferência, devendo-se levar em consideração que o uso é prolongado e deve ser, do ponto de vista do paciente, o menos difícil possível.⁽⁴⁾

O receio no uso de agentes anti-TNF- α ocorre pelo risco em potencial de desenvolverem-se infecções oportunistas, reações infusionais e malignidade.⁽²⁶⁾ A orientação e a informação a respeito dos riscos e benefícios no uso destes medicamentos são fundamentais para aproximar o paciente do tratamento ideal. Os escores e os índices na estratificação da doença por vezes não se mostram suficientes para eleger ou não esta terapia. Este processo de decisão exige um compartilhamento na escolha. Casos limítrofes, nos quais o quadro clínico do paciente aponta uma direção, e os exames complementares apontam outra, demandam do médico mais do que conhecimento técnico, além de forte fator humano e empático. Nesse sentido, a SDM ou, em português, tomada de decisão compartilhada, deve ser aplicada na íntegra.⁽¹⁵⁾ A reunião entre o médico e o paciente, com a exposição a riscos e benefícios de cada terapêutica, com a devida explicação técnica orientada a leigos, é considerada a forma mais eficiente de tratar casos, como o relatado. A escolha do uso ou não de terapia biológica, a recomendação ou não de cirurgia eletiva, ou mesmo a manutenção do tratamento em vigor devem ser compartilhadas e respeitadas, mesmo que haja discordância entre médico e paciente.⁽¹⁶⁾

Novas metodologias de avaliação sobre a presença de atividade inflamatória têm sido alvo de estudos recentes, ainda sem resultados substitutivos dos atuais índices e parâmetros existentes.

CONCLUSÃO

O presente trabalho apresenta uma discussão, com base na literatura atual, sobre o eventual início de terapia biológica na doença de Crohn. Os principais escores e índices utilizados na avaliação de atividade da doença e eleição de candidatos ao uso destes agentes, por vezes, são insuficientes na orientação da terapêutica. É crescente o avanço no desenvolvimento de biológicos, o que favorece o surgimento de drogas eficazes e, ao mesmo tempo, mais seguras que as atuais. Recomendações atualizadas indicam que devem existir diálogo e abertura entre o médico e o paciente, a fim de que a tomada de decisão sobre a instituição ou não destes agentes seja compartilhada e respeitada, mesmo que haja discordância de propostas entre ambos. Estas ações favorecem a aceitação ao tratamento, aumentam a aderência e, comprovadamente, otimizam o resultado terapêutico.

REFERÊNCIAS

- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55.
- Rapozo DC, Bernardazzi C, de Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: the gut in disharmony. *World J Gastroenterol*. 2017;23(12):2124-40.
- Timmermans WM, van Laar Ja, van Hagem PM, van Zelm MC. Immunopathogenesis of granulomas in chronic autoinflammatory diseases. *Clin Transl Immunology*. 2016;5(12):e118.
- Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. *Immune Netw*. 2017;17(1):25-40.
- Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potencial. *Front Immunol*. 2017;7:697.
- Otake H, Matsumoto S, Mashima H. Does long-term efficacy differ between infliximab and adalimumab after 1 year of continuous administration? A STROKE-compliant retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;96(16):e6635.
- Jacobs I, Petersel D, Isakov L, Lula S, Lea Sewell K. Biosimilars for the treatment of chronic inflammatory diseases: a systematic review of published evidence. *Biodrugs*. 2016;30(6):525-70.
- Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J*. 2015;3(5):419-28.
- Teixeira FV, Kotze PG, Damião AO, Miszputen SJ. Biosimilars in inflammatory bowel diseases: na important moment for brazilian gastroenterologists. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(1):76-80.
- Dretzke J, Edin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess*. 2011;15(6):1-244.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al. *Medicina Interna de Harrison*. 18a ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2013.
- Santos JC, Malaguti C, Lucca FA, Cabalzar AL, Ribeiro TC, Gaburri PD, et al. Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(5):407-13.
- Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection risk with biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):633-41.
- Duricova D. What can we learn from epidemiological studies in inflammatory bowel disease? *Dig Dis*. 2017;35(1-2):69-73.
- Cooper J, Blake I, Lindsay JO, Hawkey CJ. Living with Crohn's disease: an exploratory cross-sectional qualitative study into decision-making and expectations in relation to autologous haematopoietic stem cell treatment (the DECIDES study). *BMJ Open*. 2017;7(9):e015201.
- Cha JM, Park DI, Park SH, Shin JE, Kim WS, Yang SK. Physicians should provide shared decision-making for anti-TNF therapy to inflammatory bowel disease patients. *J Korean Med Sci*. 2017;32(1):85-94.
- Sofia MA, Rubin DT. The impact of therapeutic antibodies on the management of digestive diseases: history, current practice, and future directions. *Dig Dis Sci*. 2017;62(4):833-42.
- Halligan S, Boone D, Bhatnagar G, Ahmad T, Bloom S, Rodriguez-Justo M, et al. Prognostic biomarkers to identify patients destined to develop severe Crohn's disease who may benefit from early biological therapy: protocol for a systematic review, meta-analysis and external validation. *Syst Rev*. 2016;5(1):206.
- Ananthakrishnan NA, Sakuraba A, Barnes EL, Pekow J, Raffais L, Long MD, et al. The benefit of combination therapy depends on disease phenotype and duration in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):162-8.
- Winter RW, Burakoff R. How should we treat mild and moderate-severe Crohn's disease in 2017? A brief overview of available therapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(2):95-7.
- Rafia R, Scope A, Harnan S, Stevens JW, Stevenson M, Lobo A. Vedolizumab for treating moderately to severely active crohn's disease after prior therapy: an evidence review group perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(12):1241-53.
- Paramsothy S, Cleveland NK, Zmeter N, Rubin DT. The role of biosimilars in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2016;12(12):741-51.
- Cohn HM, Dave M, Loftus EV Jr. Understanding the cautions and contraindications of immunomodulator and biologic therapies for use in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1301-15.
- Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2017;357:j2505.
- Močko 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*. 2016;68(6):1237-43.
- Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for overall infection with anti-TNF and anti-integrin agents used in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):570-7.
- Guarani A, Biagini S, Capaldi A, Carretto D, Angelis A, Iudic S, et al. Satisfaction and expectations of patients with inflammatory bowel disease on biologic therapy: a multicenter study. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(1):96-100.
- Zwicker S, Lira-Junior R, Hoog C, Aomer S, Bostrom EA. Systemic chemokine levels with "gut-specific" vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease - a pilot study. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):E1827.