



FATORES PREDITIVOS DA PERDA DE RESPOSTA AOS ANTI-TNF NA DOENÇA DE CROHN

Predictive factors for loss of response to anti-TNF in Crohn's disease

Byanca Rossetti Moreira dos **SANTOS**¹*, Carlos Henrique Marques dos **SANTOS**^{1,2}*, Vitória Rossetti Moreira dos **SANTOS**¹*, Claudia Yanina Garcia **TORREZ**¹*, Daniel **PALOMARES-JUNIOR**¹*

RESUMO – Racional: Os anti-TNF são parte fundamental no tratamento da doença de Crohn (DC), portanto, identificar os fatores relacionados à perda de resposta tem grande importância na prática clínica. **Objetivo:** Identificar potenciais fatores relacionados a perda de resposta aos agentes anti-TNF em pacientes com DC. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo de pacientes com DC frequentadores de ambulatório especializado por meio de formulário específico, incluindo-se pacientes com mais de um ano de acompanhamento em uso de anti-TNF (Infliximab, Adalimumabe ou Certolizumabe pegol). As informações obtidas foram tabuladas e analisadas para identificação de eventuais motivos para a perda de resposta aos agentes; os resultados foram submetidos a tratamento estatístico por meio do teste qui-quadrado considerando-se significativa $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 64 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino (56,3%), faixa etária predominante entre 26 e 55 anos, dos quais 25 necessitaram otimização, 23 se mantiveram em remissão com a dose e intervalo habituais, e 16 necessitaram troca de medicamento; a maioria dos que necessitaram troca tinham alterações hematológicas como anemia e/ou já haviam sido submetidos a tratamento cirúrgico pela doença. **Conclusões:** Anemia e operação prévia por DC foram relacionados a perda de resposta aos anti-TNF.

DESCRIPTORIOS: Doença de Crohn. Infliximab. Adalimumab. Falha de tratamento.

		Sim	Não	Total	p
Grupo 1	Escore	10	6	16	p<0,048
	%	65,2%	37,5%	100%	
Grupo 2	Escore	9	14	23	p<0,048
	%	39,1%	60,9%	100%	
Grupo 3	Escore	6	19	25	p<0,048
	%	24%	76,0%	100%	
Total	Escore	25	39	64	p<0,048
	%	39,1%	60,9%	100%	

Anti-TNF - Grupo 1: com troca; Grupo 2: sem troca; Grupo 3: ajustar

Mensagem central

Os principais fatores que atuam diminuindo a resposta dos anti-TNF no tratamento da Doença de Crohn são: anemia e cirurgia prévia.

ABSTRACT – Background: Anti-TNF drugs are a fundamental part of the treatment of Crohn's disease (CD), so identifying factors related to loss of response is of great importance in clinical practice. **Aim:** Identify potential factors related to loss of response to anti-TNF agents in Crohn's disease patients. **Methods:** This is a prospective study of CD patients attending a specialized outpatient clinic using a specific form, including patients with more than one year of follow-up on anti-TNF (Infliximab, Adalimumab or Certolizumab pegol). The information obtained was tabulated and analyzed to identify possible reasons for the loss of response to anti-TNF agents; results were submitted to statistical analysis by chi-square teste considering significant $p < 0.05$. **Results:** Sixty-four patients were included, most of them females (56.3%), predominant age group between 26 and 55 years, of whom 25 required optimization, 23 remained in remission with the usual dose and interval, and 16 required switch; most of those who needed switch had hematological problems such as anemia and/or had already undergone surgical treatment for CD. **Conclusions:** Anemia and prior CD surgery have been linked to loss of anti-TNF response.

HEADINGS: Crohn disease. Infliximab. Adalimumab. Treatment Failure

Perspectiva

Os resultados foram muito satisfatórios uma vez que a literatura e o trabalho realizado corroboraram para identificação de fatores que podem interferir na eficácia do anti-TNF para controle da Doença de Crohn, como anemia e cirurgia prévia. Assim, na prática, torna-se mais fácil o diagnóstico de pacientes refratários ao uso da medicação a fim de buscar soluções alternativas para esse público com maior rapidez, melhorando a qualidade e perspectiva de vida do paciente.



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado no ¹Departamento de Cirurgia, Hospital Regional Rosa Pedrossian, Campo Grande MS, Brasil; ²Medicina, Universidade Anhanguera-Uniderp, Campo Grande, MS, Brasil

Como citar esse artigo: Dos-Santos, BRM, Dos-Santos CHM, Dos-Santos VRM, Torrez CYG, Palomares-Junior D. Predictive factors for loss of response to anti-TNF in Crohn's disease. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(2):e1522. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1522

Correspondência:
Carlos Henrique Marques dos Santos
E-mail: chenriquems@yahoo.com.br;
byanca.rossetti@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há
Recebido para publicação: 02/11/2019
Aceito para publicação: 05/04/2020

INTRODUÇÃO

O manejo da doença de Crohn (DC) tem sido profundamente modificado pela introdução dos medicamentos biológicos, em particular pelos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF). Estes foram muito efetivos na DC, reduzindo os índices de hospitalizações e operações^{3,14}. Entretanto, apesar da disponibilidade de tais agentes, o tratamento da DC continua aquém do necessário e a doença persiste sem controle em muitos pacientes⁸. Outro importante fator relacionado aos anti-TNF é que podem permitir cicatrização da mucosa sustentada, o que parece ser um bom preditor de redução da necessidade de cirurgia em longo prazo⁸.

A introdução dos agentes anti-TNF em 1990 mudou os algoritmos de tratamento e alterou a história natural da DC. Entretanto, apesar dessas mudanças, a resposta dos pacientes a estes medicamentos é ainda difícil de prever quando comparamos com tratamentos convencionais⁷. Mais de 30% dos pacientes não apresentam resposta alguma (não-respondedores primários) e aproximadamente metade daqueles que têm melhora acabam perdendo resposta ao longo do primeiro ano, necessitando ajuste de dose/intervalo ou mudança do medicamento (perda de resposta secundária)¹.

Para a escolha adequada da melhor abordagem terapêutica, é necessário levar em consideração vários fatores, incluindo o grau de atividade clínica e endoscópica da doença, localização, extensão, medidas comportamentais, eficácia das drogas e possíveis efeitos adversos, resposta prévia a algum tipo de tratamento, presença de manifestações extra-intestinais ou complicações relacionadas à doença, além da questão da custo-efetividade^{4,13}. Além disso, existem métodos disponíveis para avaliar possíveis causas de perda de resposta aos anti-TNF, mas são métodos de alto custo, pouco disponíveis, tornando-os inviáveis¹⁷, especialmente em nosso país. Este fato reforça a necessidade de se identificar fatores clínicos que podem ser úteis na identificação de pacientes que são mais propensos a apresentarem falha ou perda de resposta.

Atualmente, os objetivos do tratamento não se restringem ao controle dos sintomas, mas principalmente o controle sustentado da inflamação pela cicatrização profunda da mucosa e prevenção de danos estruturais irreversíveis e complicações (ex: fístulas,

abscessos, estenoses, fibrose, dismotilidade, displasia, neoplasia) o que pode acarretar necessidade de hospitalização e tratamento cirúrgico⁸, de modo que é necessário encontrar-se novos métodos terapêuticos bem como entender-se o porquê das falhas aos anti-TNF em curto e longo prazos, a fim de diminuir as complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Considerando que atualmente existem poucos agentes disponíveis ao tratamento de uma doença que é crônica, progressiva e debilitante, como a DC, identificar possíveis motivos para a falha do medicamento e adaptar os fármacos disponíveis ao perfil específico de cada paciente é fundamental.

Assim, o objetivo da presente pesquisa foi identificar possíveis fatores relacionados com a perda de resposta aos anti-TNF em pacientes com doença de Crohn.

MÉTODO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, sob protocolo número 038/2018. Todos os pacientes foram informados sobre ele, o objetivo da coleta de dados e da confidencialidade das informações. Aqueles que concordaram leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Este é um estudo prospectivo com análise das informações de pacientes com DC com seguimento no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais. A análise foi realizada por meio de formulário contendo dados demográficos e relacionados à doença (gênero, idade, comorbidades, operação em decorrência da DC, medicamentos usados, evolução, complicações, anormalidades de exames laboratoriais, atividade da doença, marcadores sorológicos, manifestações extra-intestinais e complicações) além da avaliação do índice de Harvey-Bradshaw.

Foram incluídos todos os pacientes que estivessem em acompanhamento regular para DC e em uso de algum agente anti-TNF (Infliximabe, Adalimumabe ou Certolizumabe pegol) por pelo menos um ano de janeiro de 2017 a janeiro de 2019. Os que não tivessem realizado a infusão regularmente da medicação por pelo menos um ano e aqueles cujos registros estivessem incompletos foram excluídos.

De acordo com os dados sobre o uso dos medicamentos os

TABELA 1 – Principais características dos pacientes

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total		p			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n			
Gênero												
Homens	7	43,8	8	34,8	13	52,0	28					>0,05
Mulheres	9	56,2	15	65,2	12	48,0	36					
Intervalo de idade												
16- 25	3	18,8	3	13,0	2	8,0	8					>0,05
26- 35	3	18,8	4	17,4	5	20,0	12					
36- 45	6	37,5	4	17,4	7	28,0	17					
46- 55	4	25,0	4	17,4	5	20,0	13					
>55	-	-	8	34,8	6	24,0	14					
Comorbidades												
Hipertensão arterial sistêmica	2	66,6	3	60,0	5	62,5	10					>0,05
Diabetes mellitus	0	0	1	20,0	0	0	1					
Intolerância a lactose	0	0	1	20,0	1	12,5	2					
Depressão	1	33,3	0	0	2	25,0	3					

TABELA 2 – Alterações hematológicas observadas nos grupos

		Anemia sim, trombocitose sim				Anemia não, trombocitose não		Total	p
		Não avaliado	Anemia sim, trombocitose sim	Anemia sim, trombocitose não	Anemia não, trombocitose não	Total			
Grupo 1	Escore	0	4	8	4	16	p<0,003		
	%	0%	25%	50%	25%	100%			
Grupo 2	Escore	2	2	2	17	23	p<0,003		
	%	8,7%	8,7%	8,7%	73,9%	100%			
Grupo 3	Escore	5	2	3	15	25	p<0,003		
	%	20%	8%	12%	60%	100%			
Total	Escore	7	8	13	36	24	p<0,003		
	%	10%	12,5%	20,3%	56,3%	100%			

pacientes foram distribuídos em três grupos: 1) grupo 1 (troca): pacientes que necessitaram troca de agente anti-TNF; 2) grupo 2 (adaptados): pacientes que estavam adaptados à medicação, sem necessidade de troca ou otimização; 3) grupo 3 (otimização): pacientes que necessitaram ajuste de dose ou intervalo do anti-TNF.

Após a distribuição dos pacientes nos grupos, todos os dados coletados foram cruzados de modo a verificar quais fatores poderiam estar relacionados com a perda de resposta ao anti-TNF.

Análise estatística

Os resultados foram registrados em planilha para avaliação posterior e submetidos ao tratamento estatístico pelo programa SPSS versão 17, utilizando-se o teste chi-quadrado, com nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Sessenta e quatro pacientes foram incluídos, dos quais 43,8% eram homens e 56,2% mulheres. A faixa de idade predominante foi dos 26 aos 55 anos (Tabela 1). Dos 64 analisados, 16 necessitaram troca de medicamento, 23 permaneceram adaptados ao agente inicial e 25 necessitaram ajuste de dose ou intervalo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao gênero, idade e comorbidades (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra que no grupo 1 (troca), 50% tinham anemia e não apresentavam aumento de plaquetas, enquanto nos outros grupos esta percentagem foi de 8,7% e 12%, respectivamente ($p < 0,05$).

Outro fato evidenciado pela análise foi que o grupo que necessitou troca de anti-TNF teve maior percentagem de procedimentos cirúrgicos devido a complicações da doença. No grupo 1, 62,5% dos pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico, enquanto no grupo 2 foram 39,1% e no grupo 3, 24% ($p < 0,05$).

TABELA 3 – Necessidade de operação devido à doença de Crohn

		Sim	Não	Total	p
Grupo 1	Escore	10	6	16	$p < 0,048$
	%	65,2%	37,5%	100%	
Grupo 2	Escore	9	14	23	$p < 0,048$
	%	39,1%	60,9%	100%	
Grupo 3	Escore	6	19	25	$p < 0,048$
	%	24%	76,0%	100%	
Total	Escore	25	39	64	$p < 0,048$
	%	39,1%	60,9%	100%	

Na avaliação do índice de Harvey-Bradshaw, quando os grupos 1 e 3 foram analisados em conjunto, isto é, aqueles que necessitaram troca de medicamento ou ajuste de dose/intervalo, foi observado que estes tiveram maior índice de atividade da doença que aqueles do grupo 2, adaptados à medicação. A remissão clínica no grupo adaptado à medicação foi 1,47 vezes maior que naqueles não adaptados ($p < 0,05$, Tabela 4).

TABELA 4 – Atividade da doença de Crohn nos pacientes por grupo de acordo com o índice de Harvey-Bradshaw*

		Doença inativa	Doença ativa	Total	p
Grupos 1+3	Escore	7	31	38	$p < 0,025$
	%	18,4%	81,6%	100%	
Grupo 2	Escore	10	12	22	$p < 0,025$
	%	45,5%	54,5%	100%	
Total	Escore	17	43	60	$p < 0,025$
	%	28,3%	71,1%	100%	

*De acordo com índice Harvey-Bradshaw: <5 pontos=remissão; >5 pontos=doença ativa

As demais informações coletadas relacionadas à atividade da doença de cada paciente pertencente aos grupos estudados não apresentaram significância estatística, e são apresentadas na Tabela 5.

TABELA 5 – Dados relacionados a características da doença dos pacientes nos grupos estudados

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Número de pacientes	16	23	25	$> 0,05$
Associação com imunossuppressores	15	17	21	$> 0,05$
Primeiro anti-TNF usado				
Infliximabe	9	14	13	$> 0,05$
Adalimumabe	7	9	12	
Segundo anti-TNF usado				
Infliximabe	6	-	-	$> 0,05$
Adalimumabe	7	-	-	
Certolizumabe	3	-	-	
Apresentação da doença ao diagnóstico (HBI)				
Leve	3	10	6	$> 0,05$
Moderada	8	10	14	
Intensa	5	3	5	
Atividade atual da doença				
Inativa	12	23	23	$> 0,05$
Ativa	4	0	2	
Perda de peso >5% ao diagnóstico				
Sim	12	9	11	$> 0,05$
Não	4	13	13	
Doença perianal isolada				
Sim	1	5	2	$> 0,05$
Não	15	18	23	
Marcadores sorológicos elevados				
PCR	5	5	5	$> 0,05$
VHS	1	1	2	
PCR + VHS	5	0	1	
Calprotectina elevada	2	5	7	$> 0,05$
Manifestações extra-intestinais	2	4	5	$> 0,05$
Complicações da doença				
Megacolo tóxico	1	0	1	$> 0,05$
Obstrução	2	3	4	
Sangramento	3	0	0	
Perfuração	3	0	0	

HBI=índice de Harvey-Bradshaw; PCR=proteína C-reativa; VHS=velocidade de hemossedimentação

DISCUSSÃO

Um dos sinais de que a doença pode não estar bem controlada são as alterações hematológicas. Muitos estudos concordam que a anemia está associada com aumento da atividade da doença, necessidade de assistência médica, mortalidade e baixa qualidade de vida². Os dados aqui obtidos estão de acordo com a literatura, pois observou-se que pacientes que necessitaram troca de anti-TNF tiveram maior índice de anemia que outros com DC.

Em estudo¹⁶ no qual avaliou-se a qualidade de vida pelo Questionário de Qualidade de Vida em doenças inflamatórias intestinais (IBDQ), pacientes com anemia tiveram menores escores em comparação com aqueles sem anemia após ajuste por atividade da doença. A presente pesquisa falha em identificar a causa da anemia (isto é, ausência de resultados de ferritina e PCR após anemia documentada) e falha em se realizar avaliação de anemia anualmente geralmente evidencia uma distância entre os protocolos clínicos e a prática médica. Aderência aos protocolos de pesquisa de anemia tem o potencial de impactar a vida dos pacientes com DII. Certamente isto não é suficiente para reconhecer e tratar a anemia como os protocolos recomendam, mas poderia permitir uma ação imediata em identificar sua causa, que como demonstrado aqui pode ser pela atividade da doença devido à falha ou perda de resposta aos anti-TNF.

De fato, no estudo CHARM⁵, randomizado, verificou-se redução significativa na necessidade de hospitalização e operações por DC moderada a severa nos casos que receberam Adalimumabe em manutenção em comparação ao grupo placebo, ou seja, pacientes que não necessitaram troca. Similarmente, no estudo ACCENT II¹⁵ Infliximabe em manutenção foi associado com redução de mais de 50% nas hospitalizações e operações em pacientes com DC fistulizante. Esta tendência foi confirmada por um recente estudo populacional na Suécia⁹, que verificou que a proporção de pacientes submetidos à operações devido a DC em cinco anos de diagnóstico diminuiu de 65,8% para 34,6% entre 1963 e 2005. Entretanto, poucos estudos¹⁴ trazem informações a respeito de complicações cirúrgicas em pacientes que já estavam em uso de anti-TNF e que ainda necessitaram troca ou ajuste da medicação.

Na presente pesquisa, ficou evidenciado que aqueles pacientes que necessitaram troca de medicamento tiveram maior necessidade de operação pela DC em comparação com os demais grupos. Os grupos que estavam adaptados à medicação ou que necessitaram ajuste seguiram o que é apresentado em grandes estudos como ACCENT II¹⁵. Um estudo publicado pela Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO)¹⁰ demonstrou que o índice de complicações e hospitalizações aumentou relativamente nos pacientes com necessidade de troca de medicação, o que coincide com resultados aqui obtidos. No mesmo estudo¹⁰, foi demonstrado que ajuste de dose da medicação anti-TNF foi necessário em 34,9% dos pacientes quando o anti-TNF havia sido a primeira linha de tratamento e 37,1% em pacientes com outras opções terapêuticas prévias, um resultado muito semelhante ao presente estudo em que 39% dos pacientes necessitaram ajuste de dose ou intervalo como otimização da medicação.

No artigo original publicado por Mege et al.¹², alguns fatores de risco pré-operatórios que podem afetar a efetividade de anti-TNF no pós-operatório em pacientes com DC foram analisados: idade baixa ao diagnóstico, tratamento com anti-TNF no pré-operatório e inflamação residual fora do sítio operado. Apesar de não ser esse o foco principal da presente pesquisa, estes dados também reforçam o que foi demonstrado aqui.

A principal indicação de cirurgia, apesar do tratamento com anti-TNF, parece ser falha primária ou secundária perda de resposta ao agente anti-TNF. Muitos casos com perda secundária de resposta são conhecidos por associação com desenvolvimento de anticorpos anti-droga⁶. Anticorpos desenvolvidos antes da cirurgia potencialmente podem agir contra qualquer agente anti-TNF usado no pós-operatório. Além disso, aqueles que inicialmente responderam ao anti-TNF mas posteriormente

perderam resposta poderiam apresentar recidiva apesar do uso de anti-TNF no pós-operatório.

Em relação à remissão clínica alcançada pelo uso de anti-TNF, estudos demonstram¹¹ que em pacientes nos quais não houve remissão no primeiro ano de tratamento, após um período médio de tratamento de três anos de medicação, a resposta clínica adequada não é alcançada em metade daqueles pacientes. Isto poderia justificar o fato de que nos grupos 1 e 3 não adaptados à medicação apresentaram atividade da doença de acordo com o HBI.

A necessidade de tratamento cirúrgico precoce após início de tratamento com anti-TNF pode não significar que o medicamento foi inefetivo, mas sim ineficácia devido à presença de complicações intestinais - como já é sabido que complicações intestinais são fatores de risco para ineficácia dos anti-TNF¹¹. Além disso, nestes pacientes, a ressecção intestinal cirúrgica pode permitir a eficácia do anti-TNF no pós-operatório. Então, intervenção cirúrgica precoce após não-resposta primária ou operação após início de anti-TNF pode ser medida efetiva para pacientes com lesões intestinais operáveis.

Embora existam algumas evidências de pior prognóstico em DC, o que poderia também levar à menor resposta ao anti-TNF - início da doença em idade precoce, perda significativa de peso ao diagnóstico, uso de corticoide ao diagnóstico, e extensão do segmento inflamado - na presente pesquisa estes fatores não se relacionaram com a perda de resposta ou necessidade de troca do anti-TNF. Mas, é necessário se considerar o número reduzido da amostra estudada e o fato de tratar-se de pesquisa em único centro, sendo estes os principais fatores limitantes deste trabalho. Entretanto, considerando o número pequeno de pesquisas com este propósito em nosso país, nós consideramos que estes dados irão contribuir com a literatura médica nacional por apresentarem resultados de um centro de referência em DII.

CONCLUSÃO

Anemia e operação prévia por DC foram relacionados com a perda de resposta aos anti-TNF na população estudada.

REFERÊNCIAS

1. Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarnae J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 31;19(8). pii: E2244. doi: 10.3390/ijms19082244.
2. Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo Med J.* 2014;132:140-6. doi:10.1590/1516-3180.2014.1323568.
3. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010 Feb;138(2):463-8; quiz e10-1. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.056. Epub 2009 Oct 8.
4. Bernardi L et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory crohn's disease: systematic review. *ABCD, arq. Bras. cir. Dig., 2019, vol.32, no.4. ISSN 0102-6720*
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007 Jan;132(1):52-65. Epub 2006 Nov 29.
6. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240: 205-13.
7. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jul;92(7): 1088-1103. Doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010. Epub 2017 Jun 7.
8. Flynn A, Kane S. Mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis: what does it tell us? *Curr Opin Gastroenterol.* 2011 Jul;27(4):342-5. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283455c8f.
9. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. Epub 2016 Sep 22.

10. Gröchenig HP, Walter E, Redl A, Bresztowanszky M, Steidl K, Siebert F, et al. Real-world assessment of biological treatment of inflammatory bowel disease at an Austrian Referral Centre: the ULTIMATE study. Therapy and observation (2019). ECCO. Available from: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2019/item/p331-real-world-assessment-of-biological-treatment-of-inflammatory-bowel-disease-at-an-austrian-referral-centre-the-ultimate-study.html>
11. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr; 128: 862-9.
12. Mege D, Garret K, Milsom J, Sonoda T, Michelassi F. Changing trends in surgery for abdominal Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2019 Feb; 21(2):200-207. doi: 10.1111/codi.14450. Epub 2018 Nov 13.
13. Passos MAT, Chaves FC, Chaves-Junior N. The importance of colonoscopy in inflammatory bowel diseases. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, 2018, vol.31, no.2. ISSN 0102-6720
14. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol*. 2007 Jan; 42(1): 16-25. Published online 2007 Feb 16. doi: 10.1007/s00535-006-1995-7.
15. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Oct; 2(10):912-20
16. Silva AF, Schieferdecker MEM, Rocco CS, Amarante HMBS. Relação entre estado nutricional e atividade inflamatória em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Arq Bras Cir Dig*. 2017, 23(3), 154-158. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202010000300005>
17. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Loebstein R, Chowers Y, Eliakim R, Kopylov U, Ben-Horin S. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Apr; 14(4):550-557.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.025. Epub 2015 Oct 29.