

# Abordagem terapêutica na doença inflamatória do intestino: Desafios

## Challenges in inflammatory bowel disease treatment

### RESUMO

A exploração da patogénese da doença inflamatória intestinal e o esclarecimento de várias vias nela envolvidas tiveram um impacto significativo na abordagem terapêutica desta doença, destacando-se, como marco incontornável, a terapêutica anti-TNF  $\alpha$ .

Apesar do inegável benefício da terapêutica biológica, o tratamento destes doentes continua a albergar vários problemas e dificuldades: nem todos os doentes respondem aos anti-TNF $\alpha$ , entre os doentes que respondem a esta terapêutica alguns acabam por perder essa resposta e, ainda, alguns danos intestinais, nomeadamente os decorrentes da fibrose e fistulização são, em grande parte, irreversíveis, pelo que o momento do início da terapêutica poderá ter um papel decisivo no seu potencial impacto.

Deste modo, as inovações terapêuticas na doença inflamatória intestinal englobam não só moléculas novas, mas também alterações nos paradigmas de abordagem terapêutica com as moléculas já existentes. Este artigo de revisão debruça-se sobre estas duas vertentes dos desafios do tratamento destes doentes.

### ABSTRACT

*The exploration of the pathogenesis of inflammatory bowel disease and the clarification of several of its pathways have had a significant impact on the therapeutic approach of this disease, with anti-TNF $\alpha$  therapy being the most important landmark.*

*Despite the undoubted benefit of biological therapy, the treatment of these patients maintains several problems and difficulties: some patients do not respond to anti-TNF $\alpha$  therapy, among responders some lose this response, and intestinal damage, particularly those resulting from fibrosis and fistulization, is largely irreversible and for this reason the timing of therapy may play a decisive role in its potential impact.*

*Thus, therapeutic innovations in inflammatory bowel disease include not only new molecules, but also changes in the therapeutic paradigms with existing molecules. This review article addresses these two aspects of the treatment challenges of IBD patients.*

## 1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII), incluindo a colite ulcerosa (CU) e a doença de Crohn (DC), é uma doença crónica que resulta duma complexa interacção entre genes, ambiente e imunidade e caracteriza-se por um curso que engloba remissões e recidivas com consequente acumulação de dano intestinal estrutural sendo, por esse motivo, uma doença progressiva.<sup>1</sup>

Durante várias décadas o armamentário terapêutico incluiu apenas fármacos não biológicos (aminossalicilatos, corticóides e tiopurinas) com escassa ou limitada acção de cicatrização da mucosa, pelo que apesar de

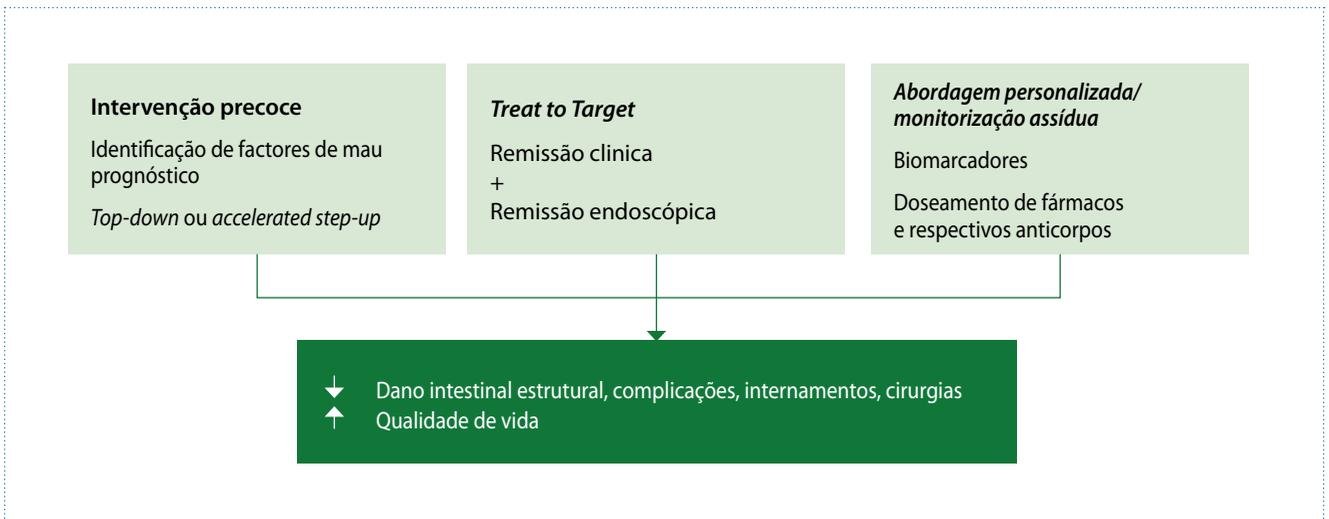
surtirem efeito em termos de melhoria sintomática a sua utilização não era acompanhada de alterações relevantes do curso da doença.<sup>2-5</sup> Com o avanço no conhecimento dos mecanismos patogénicos da DII foram desenvolvidas novas terapêuticas, das quais de destacam, pelo pioneirismo e respectivo impacto, os agentes anti-TNF $\alpha$ , nomeadamente o infliximab e o adalimumab.<sup>6,7</sup> Estes fármacos, sendo dotados duma capacidade significativa de cicatrização da mucosa, viram os benefícios da sua utilização espelhados em vários índices, designadamente na redução das hospitalizações e das cirurgias e no aumento da qualidade de vida dos doentes, ou seja, alterando, de forma efectiva, o curso da doença.<sup>8-10</sup>

Apesar da evolução terapêutica descrita e dos ganhos que lhe vieram associados, as estratégias terapêuticas continuaram a padecer de múltiplas lacunas. Por um lado, os fármacos anti-TNF $\alpha$  não são efectivos em todos



Paulo Freire

Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de Coimbra



**FIGURA 1** Vectores da mudança de paradigma do tratamento da doença inflamatória intestinal.

os doentes, nos doentes que respondem a esta terapêutica alguns perdem essa resposta ao longo do tempo e, ainda, embora estes fármacos sejam geralmente bem tolerados o seu uso pode associar-se a efeitos adversos, incluindo de índole infecciosa e neoplásica.<sup>11-17</sup> Por outro lado, o benefício destes fármacos depende também da precocidade da sua introdução, uma vez que as complicações instituídas decorrentes da fibrose e consequente dano intestinal estrutural se revelam irreversíveis, mesmo nos doentes com boa resposta, em termos inflamatórios, a esta terapêutica.<sup>18</sup>

Deste modo, as novidades e os desafios relacionados com a terapêutica da DII envolvem duas linhas de evolução. Uma dessas linhas diz respeito às mudanças no paradigma de tratamento destes doentes, nomeadamente a intervenção precoce baseada em factores prognósticos, a instituição e persecução de alvos terapêuticos (*treat to target*) e o tratamento aferido de acordo com a monitorização assídua dos doentes. A outra linha de evolução refere-se ao desenvolvimento e instituição de novas terapêuticas, com mecanismos de acção envolvendo outras áreas da patogénese da DII. Este artigo de revisão aborda estas duas linhas de evolução da terapêutica da DII.

## 2. MUDANÇA DO PARADIGMA DE TRATAMENTO

A mudança do paradigma de tratamento da DII inclui três vectores principais que se encontram esquematizados na figura 1 e que, a seguir, se detalham.

### 2.1. Intervenção precoce baseada em factores prognósticos

Durante décadas o tratamento de doentes com DII tem-se baseado, na prática clínica, numa estratégia de *step-up*, ou seja, escalando entre os fármacos disponíveis quando um fármaco menos potente e/ou menos tóxico se revela mal sucedido.<sup>19</sup> Esta estratégia tem como vantagens baixos custos farmacológicos e a garantia de não expor a terapêuticas mais potentes e potencialmente mais nocivas doentes com doença indolente. Não obstante, esta estratégia clássica associa-se a menor eficácia, a maior risco de progressão da doença e consequente estabelecimento de dano estrutural e, ainda, potencia os riscos associados ao uso prolongado e/ou repetido de corticóides.

Na DII, em especial na DC e à semelhança do que verifica na artrite reumatóide, existe uma janela de oportunidade na fase inicial da doença para impedir a sua progressão e consequente estabelecimento de dano estrutural, ou seja, para ser possível mudar, de forma efectiva, o curso da doença, com tradução numa redução dos internamentos e das cirurgias.<sup>18</sup> Este conceito esteve na base do desenvolvimento das estratégias que preconizam a utilização das terapêuticas mais potentes desde o diagnóstico ou introduzidas precocemente e que, de acordo com o momento e o percurso de introdução dessas terapêuticas, se designam, respectivamente, *top-down* ou *accelerated step-up*. Vários trabalhos demonstraram que em doentes com diagnóstico



recente de DII a utilização precoce de imunossuppressores e/ou biológicos é mais efectiva que a estratégia clássica, nomeadamente em termos de cicatrização da mucosa, indução de remissão de livre de corticóides e número de internamentos.<sup>20-22</sup> Neste contexto, um marco absolutamente incontornável é representado pelo estudo randomizado conhecido pelo acrónimo REACT (*Randomized Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment*) que comparou a imunossupressão combinada (com agentes anti-TNF $\alpha$  e antimetabólicos) precoce com a estratégia terapêutica convencional em doentes com DC.<sup>23</sup> Embora a imunossupressão combinada precoce não tenha demonstrado, em comparação com a estratégia convencional, benefício na taxa de remissão clínica, revelou resultados significativamente melhores em termos de necessidades cirúrgicas, internamentos e complicações graves da doença.<sup>23</sup> No que a efeitos adversos e mortalidade diz respeito, o estudo não detectou diferenças significativas entre as duas estratégias terapêuticas.<sup>23</sup> Apesar das limitações inerentes a um estudo não cego e com a remissão avaliada apenas com base em critérios clínicos, os resultados deste trabalho sugerem que uma terapêutica intensiva precoce pode alterar o curso natural da DC, sem incremento significativo de efeitos secundários farmacológicos.<sup>23</sup>

Não obstante os benefícios das estratégias terapêuticas mais agressivas, elas incluem vários problemas e limitações. Desde logo é sabido que uma percentagem significativa de doentes tem uma doença relativamente indolente, com curso clínico favorável sob terapêuticas incruentas ou mesmo sem tratamento.<sup>24</sup> Acresce que estas estratégias encerram, naturalmente e como se compreende, elevados custos farmacológicos e potencialmente maior risco de efeitos adversos, gerando inevitáveis e expectáveis entraves à sua generalização. Assim, emerge como fundamental a definição de factores prognósticos que permitam, numa fase inicial da patologia, identificar quais os doentes com maior risco de progressão da doença e, por isso, com maior probabilidade de beneficiar da introdução precoce de fármacos mais potentes, atribuindo, desse modo, a esta estratégia, um perfil de custo-benefício-risco mais favorável. Os factores identificados como potenciais

preditores de doença agressiva na DC incluem: diagnóstico antes dos 40 anos, doença perianal, necessidade precoce de corticóides sistémicos, lesões endoscópicas graves, tabagismo, atingimento do tracto digestivo alto e envolvimento extenso do intestino delgado.<sup>25-31</sup> Na CU os potenciais factores preditivos de doença agressiva incluem: idade jovem ao início da doença, colite extensa ou extensão proximal das lesões ao longo do curso da doença, diagnóstico de colangite esclerosante primária, necessidade de corticóides numa fase precoce ou por via endovenosa, lesões endoscópicas graves e necessidade de internamento à apresentação da doença.<sup>28,32-34</sup>

## 2.2. Tratamento dirigido a um alvo (*treat to target*)

Um tratamento precoce e optimizado para atingir alvos específicos é a chave para prevenir dano tecidual e as consequentes sequelas estruturais em várias doenças crónicas e progressivas como a diabetes, a hipertensão e a artrite reumatóide.<sup>35-37</sup>

Na prática clínica corrente o tratamento da DII tem perseguido como objectivo central a indução e manutenção da remissão clínica, com as decisões terapêuticas baseadas na presença ou ausência de sintomas.<sup>38-40</sup> No entanto, existe evidência crescente de que doentes assintomáticos podem manter actividade inflamatória, conduzindo a uma progressiva e silenciosa acumulação de dano estrutural e consequente desenvolvimento de complicações, incluindo fístulas, estenoses e abscessos na DC e fibrose, dismotilidade e cancro colorectal na CU.<sup>32,41-44</sup> Por outro lado, alguns sintomas de DII, incluindo a dor abdominal e a alteração dos hábitos intestinais, são semelhantes aos do síndrome do intestino irritável. Assim, como facilmente se depreende, uma estratégia terapêutica baseada nos sintomas e dirigida ao seu controlo conduzirá a um tratamento insuficiente em alguns doentes enquanto noutros, nomeadamente os que apresentem sintomas funcionais, se associa a um tratamento excessivo.

O benefício da mudança do propósito terapêutico, nomeadamente da remissão clínica para parâmetros objectivos como a cicatrização da mucosa, é apoiada por estudos de coorte populacionais, análises *post hoc* de estudos clínicos e, ainda, por uma meta-análise.<sup>21,45-47</sup>



Os estudos ACT (*Active ulcerative Colitis Trial*) – 1 e ACT 2 revelaram que a cicatrização da mucosa após oito semanas de tratamento com infliximab se associa a um impacto benéfico no curso da doença, incluindo diminuição do risco de colectomia.<sup>21</sup> Uma meta-análise que incluiu mais de dois mil doentes com CU activa revelou que os doentes que alcançaram cicatrização da mucosa tiveram cursos clínicos mais favoráveis, nomeadamente em termos de remissão clínica, remissão clínica livre de corticóides e taxa de colectomia.<sup>46</sup> Noutro estudo, envolvendo doentes com DC tratados com adalimumab, a remissão clínica e endoscópica às 12 semanas de tratamento, associou-se, de forma significativa, a menores necessidades de escalada terapêutica, menos internamentos, menos intervenções cirúrgicas e melhor qualidade de vida, após um ano de seguimento.<sup>47</sup> Encontra-se em curso um estudo prospectivo (REACT2) que pretende comparar o tratamento dirigido pelos achados endoscópicos com o clássico tratamento orientado pelos sintomas (NCT01698307).

Recentemente, o programa STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*), baseado na evidência existente e no consenso de peritos, recomenda a cicatrização da mucosa em conjunto com critérios clínicos e elementos reportados pelos doentes como alvo terapêutico.<sup>48</sup> Nos doentes com DC a resolução da inflamação em avaliação imagiológica é considerada um alvo alternativo quando a observação endoscópica não for possível.<sup>48</sup> Ainda de acordo com estas recomendações, a remissão histológica é um alvo acessório na CU, enquanto a remissão analítica (proteína C reactiva e calprotectina fecal) é um alvo acessório na DC.<sup>48</sup>

No contexto pós-operatório da DC, nomeadamente após ressecção íleo-cecal, é reconhecido, há muito, que as lesões endoscópicas graduadas de acordo com o score de Rutgeerts têm valor preditivo relativamente ao risco de recidiva clínica.<sup>49-50</sup> Recentemente, o estudo POCER (*Post-Operative Crohn's Endoscopic Recurrence*) demonstrou que a individualização do tratamento de acordo com a estratificação clínica do risco de recidiva e com os resultados da avaliação endoscópica 6 meses após a cirurgia, designadamente com intensificação

terapêutica nos doentes com lesões endoscópicas associadas a elevado risco de recidiva clínica, é mais eficaz do que uma abordagem que tenha apenas a remissão clínica como alvo.<sup>51</sup>

### **2.3. Estratégia terapêutica personalizada com monitorização assídua**

A aplicação da estratégia *treat to target* na prática clínica debate-se com algumas dificuldades, não só porque representa uma grande mudança do paradigma de tratamento da DII, mas também porque a definição da cicatrização da mucosa como alvo terapêutico e, por consequência, a necessidade da sua monitorização assídua, criam constrangimentos relacionados com os custos e o carácter invasivo da respectiva avaliação endoscópica. Assim, assume-se como fundamental a avaliação da eventual correlação dos achados endoscópicos com métodos menos invasivos, nomeadamente de índole analítica e imagiológica, bem como o impacto da tomada de decisões terapêuticas com base no resultado desses exames, em alternativa à sua ancoragem na avaliação endoscópica.

Vários trabalhos têm demonstrado, em doentes com DC, que a entero-tomografia computadorizada (TC) tem um bom desempenho na identificação da actividade da doença, na graduação dessa actividade e, inclusivamente, na avaliação da resposta terapêutica.<sup>52,53</sup> Não obstante a optimização dos protocolos que permitem minimizar a dose de radiação usada, este elemento cria alguns constrangimentos, sobretudo pelo facto de poder ser necessária uma avaliação seriada, o que, inevitavelmente, gera interesse em métodos isentos de radiação ionizante, como a Ressonância Magnética (RM) e a ecografia. Na DC a RM tem elevadas sensibilidade (superior a 80%) e especificidade (superior a 90%) na detecção de doença activa, na correlação segmentar com a severidade da actividade endoscópica e na detecção de complicações.<sup>53,54</sup> Noutro trabalho, igualmente na DC, a RM e a colonoscopia revelaram valor similar em termos de avaliação da actividade da doença, mas a RM demonstrou, como de resto seria de esperar, melhor desempenho no que diz respeito à detecção de doença penetrante.<sup>52,56</sup> Relativamente à ecografia, esta técnica imagiológica revelou utilidade na monitorização da



DC, constituindo uma alternativa válida à TC e à RM na avaliação destes doentes.<sup>57-61</sup>

Múltiplos estudos têm revelado que a calprotectina fecal apresenta uma boa correlação com a actividade endoscópica da DII, tanto na CU como da DC, ainda que aparentemente melhor na primeira, correlação essa que é melhor do que a que se verifica entre a proteína C reactiva e os achados endoscópicos.<sup>62-66</sup> O bom desempenho da calprotectina e, por consequência, a sua utilidade, estão também demonstrados no contexto pós-operatório da DC, existindo uma boa correlação deste biomarcador com os achados endoscópicos nos doentes com história de ressecção íleo-cecal.<sup>67,68</sup>

O estudo conhecido pelo acrónimo CALM avaliou a eficácia e a segurança de um algoritmo de monitorização assídua baseado nos biomarcadores proteína C reactiva e calprotectina fecal em associação com a avaliação clínica efectuada através do CDAI (*Crohn Disease Activity Index*) em doentes naïve para imunossuppressores e biológicos.<sup>69</sup> Neste trabalho, 244 doentes com DC activa moderada a severa com menos de seis anos de evolução foram randomizados em dois braços – um deles com a monitorização assídua incluindo a proteína C reactiva e a calprotectina fecal como alvos terapêuticos e o outro com a clássica orientação baseada em critérios clínicos.<sup>69</sup> Após 8 semanas de corticoterapia com prednisolona, o tratamento foi escalado com a introdução de adalimumab e azatioprina quando os critérios predefinidos de falência, em cada um dos grupos, foram preenchidos.<sup>69</sup> O *endpoint* primário do estudo, definido como a cicatrização da mucosa às 48 semanas, foi atingido em 46% dos doentes com monitorização assídua, em comparação com 30% no grupo com orientação clínica, uma diferença estatisticamente significativa.<sup>69</sup>

Apesar da comprovada eficácia dos agentes anti-TNF $\alpha$  na indução e manutenção da remissão da DII, entre 10 a 20% dos doentes não respondem à terapêutica de indução (não respondedores primários) e 13 a 24% dos doentes perdem anualmente a resposta durante a terapêutica de manutenção (não respondedores secundários).<sup>70</sup> Este fenómeno pode dever-se ao aumento da depuração do fármaco e/ou ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes e sublinha, desde logo, a

potencial importância da determinação dos níveis de fármaco e dos anticorpos anti-fármaco.

Múltiplos estudos têm demonstrado que os níveis de infliximab se correlacionam com a actividade clínica da doença, com a melhoria endoscópica e com resposta da doença perianal.<sup>69,71-73</sup> Conclusões semelhantes foram obtidas em estudos com outros biológicos, nomeadamente o adalimumab, o golimumab, o vedolizumab e o ustekinumab.<sup>74-77</sup> Confirmado o interesse dos níveis de fármaco é importante determinar qual a melhor estratégia a seguir na sua determinação – uma estratégia proactiva realizando a sua determinação periodicamente em doentes assintomáticos, acompanhada dos respectivos ajustes terapêuticos ou, em alternativa, uma estratégia reactiva efectuando a sua determinação apenas em doentes não respondedores primários ou secundários, como auxiliar da escolha da melhor opção terapêutica a seguir (subir a dose, encurtar os intervalos de administração ou mudar de fármaco). O estudo randomizado TAXIT comparou, em doentes com DC sob tratamento com infliximab, a estratégia proactiva com a estratégia reactiva e apesar de não ter detectado diferença significativa no *endpoint* primário, nomeadamente na taxa de remissão após um ano de seguimento, demonstrou, ainda assim, um decréscimo significativo no número de agudizações da doença.<sup>78</sup> Mais recentemente, um outro estudo com propósito semelhante associou a estratégia proactiva com resultados significativamente melhores do que a estratégia reactiva relativamente a vários parâmetros: número de internamentos, necessidade de cirurgia, desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco e reacções infusoriais.<sup>79</sup> Outra questão importante diz respeito à definição dos *cut-offs* de nível de fármaco que devem ser perseguidos para se obter eficácia com a sua utilização e, ao mesmo tempo, evitar a exposição a doses excessivas. Relativamente a este assunto, uma revisão sistemática recente que incluiu vinte estudos, identificou, para o infliximab, *cut-offs* que variaram entre 1 $\mu$ g/mL e 7 $\mu$ g/mL, diferenças que podem resultar dos diferentes métodos utilizados na determinação dos níveis de fármaco bem como das diferentes definições de eficácia e do momento da sua avaliação.<sup>80</sup> Não obstante, a evidência mais robusta aponta como mais indicada

**TABELA 1** Novos fármacos existentes para a doença inflamatória intestinal

Fármacos	Tipo	Alvo	Situação clínica	
			Doença de Crohn	Colite ulcerosa
<i>Inibidores da migração intestinal de linfócitos</i>				
Vedolizumab	Ac monoclonal	Integrina $\alpha 4\beta 7$	Aprovado	Aprovado
Etrolizumab	Ac monoclonal	Integrina $\beta 7$	-	Fase III
PF-00547659	Ac monoclonal	MadCAM-1	Fase II	Fase II
<i>Bloqueio de vias de sinalização</i>				
Tofacitinib	Pequena molécula	JAK1/ JAK3	Fase III	Fase III
Mongersen	Oligonucleotídeo	SMAD7	Fase III	-
<i>Bloqueio de citocinas pró-inflamatórias</i>				
Ustekinumab	Ac monoclonal	IL12/IL23 (p40)	Aprovado	Fase III
<i>Outros</i>				
Ozanimod	Pequena molécula	S1P1	Fase II	Fase III

Ac – anticorpo; MadCAM - molécula de adesão vascular/endotelial intestinal; JAK - janus kinase; IL – interleucina; SMAD7 - proteína intra-celular que se liga ao receptor do factor de transformação de crescimento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ); S1P1 - receptor 1 da esfingosina fosfatase 1;

a obtenção duma concentração de infliximab entre os 3 $\mu$ g/mL e os 7 $\mu$ g/mL.<sup>78</sup> Para os outros fármacos biológicos não existem ainda dados que permitam estabelecer, de forma segura e formal, um intervalo terapêutico alvo para os respectivos níveis.<sup>81</sup>

Relativamente aos anticorpos anti-fármaco, uma metanálise de 13 estudos sobre o impacto dos anticorpos anti-infliximab revelou que a presença desses anticorpos se associou com menores níveis de fármaco e com maior risco de perda de resposta.<sup>82</sup> Não obstante, um estudo posterior revelou que a presença de anticorpos não se correlaciona necessariamente com a perda de resposta.<sup>83</sup> Esta discrepância poderá resultar, pelo menos em parte, da inabilidade em distinguir anticorpos neutralizantes de anticorpos transitórios.<sup>80</sup> Deste modo, a importância, o melhor método de determinação e o modo mais adequado de interpretação dos anticorpos anti-fármaco são, até à presente data, assuntos ainda não completamente elucidados.

### 3. NOVOS TRATAMENTOS

Os novos agentes terapêuticos para a DII incluem: inibidores da migração intestinal de linfócitos (vedolizumab, etrolizumab e PF-00547659); inibidores da janus kinase (JAK) (tofacitinib); anti-SMAD7 (mongersen); anti-interleucina 12/23 (ustekinumab); agonistas do

receptor 1 da esfingosina fosfatase 1 (S1P1) (ozanimod), transplante fecal e células estaminais mesenquimais.

Na tabela 1 resumem-se os novos fármacos existentes para a DII e, de seguida, detalham-se não só estes elementos, mas também novas opções terapêuticas não farmacológicas.

#### 3.1. Vedolizumab

O vedolizumab é um anticorpo (imunoglobulina G1) monoclonal humanizado anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$  que bloqueia a interação entre essa integrina e a molécula de adesão vascular/endotelial intestinal MAdCAM-1 e, dessa forma, bloqueia a migração de linfócitos para o intestino.<sup>84</sup> Ao contrário do natalizumab (anti-integrina  $\alpha 4$ ), o vedolizumab actua selectivamente no intestino, minimizando, dessa forma, o risco de efeitos adversos sistémicos, incluindo a leucoencefalopatia multifocal progressiva que foi associada com a utilização do natalizumab, mas que não se encontra descrita com o vedolizumab após utilização do fármaco em mais de 72 mil doentes com DII.<sup>85-88</sup>

Em estudos randomizados controlados com placebo, o vedolizumab demonstrou eficácia na indução da remissão e na manutenção dessa remissão, tanto na CU (estudo GEMINI I) como na DC (estudo GEMINI II), incluindo em doentes após falência da terapêutica com agentes anti-TNF $\alpha$  (estudo GEMINI III).<sup>76,89,90</sup>



### 3.2. Etrolizumab

O Etrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-subunidade  $\beta 7$  das integrinas  $\alpha 4\beta 7$  e  $\alpha E\beta 7$ , inibindo a interação dessas integrinas, respectivamente, com os receptores MAdCAM1 e Caderina E e, desse modo, interferindo com o tráfico de linfócitos para o intestino.<sup>91</sup> Estudos de fase II em doentes com CU produziram bons resultados, encontrando-se actualmente em curso estudos de fase III.<sup>92</sup>

### 3.3. PF-00547659

O PF-00547659 é um anticorpo monoclonal humanizado anti-MAd-CAM-1, uma molécula de adesão vascular/endotelial específica do intestino, impedindo a sua interação com as integrinas  $\alpha 4\beta 7$  e, desse modo, bloqueando a migração intestinal dos linfócitos.<sup>92</sup> Estudos de fase II revelaram bons resultados na CU, mas decepcionantes na DC.<sup>93,94</sup>

### 3.4. Tofacitinib

O tofacitinib é um inibidor das isoformas JAK1 e JAK3 que participam nas vias de sinalização do efeito de múltiplas citocinas pro-inflamatórias envolvidas na patogénese da DII.<sup>95,96</sup> Trata-se duma molécula de administração oral e composição menos complexa que a dos anticorpos e, por isso, com custos de produção inferiores.<sup>92</sup>

Dois estudos fase III (Octave 1 e 2), importantes e robustos, demonstraram a eficácia do tofacitinib na indução e na manutenção da remissão da CU.<sup>88,97</sup> Na DC, pelo contrário, o fármaco não demonstrou benefícios clínicos.<sup>98,99</sup>

### 3.5. Mongersen

O factor de transformação de crescimento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) é uma citocina polimórfica com propriedades anti-inflamatórias. Nos doentes com DC existe uma actividade TGF- $\beta 1$  diminuída devido à existência de níveis elevados de SMAD7, uma proteína intra-celular que se liga ao receptor do TGF- $\beta 1$  bloqueando-o.<sup>100</sup>

O mongersen é um oligonucleotídeo de administração oral que bloqueia a translação da molécula SMAD7, ou seja, suprimindo a produção da respectiva

proteína e promovendo, desse modo, a restauração da actividade TGF- $\beta 1$ .<sup>92</sup>

Apesar dos resultados encorajadores em estudos de fase II envolvendo doentes com DC, os estudos de fase III (RESOLVE e SUSTAIN) que se seguiram foram prematuramente suspensos devido aos resultados decepcionantes.<sup>101-103</sup>

### 3.6. Ustekinumab

As interleucinas IL12 e IL23 são citocinas pró-inflamatórias que têm em comum a subunidade p40.<sup>104,105</sup> O ustekinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 dirigido contra a subunidade p40, bloqueando, dessa forma, as acções das interleucinas IL12 e IL23.<sup>106</sup>

O ustekinumab revelou eficácia e encontra-se aprovado no tratamento da DC, tanto na indução da remissão (não só em doentes naïve para anti-TNF $\alpha$ , mas também em doentes refractários a essa terapêutica - estudos UNITI 1 e UNITI 2) como na manutenção dessa remissão (estudo IM-UNITI).<sup>107,109</sup> De salientar que o seu início de acção é mais lento do que o habitualmente observado com as terapêuticas biológicas, pelo que uma avaliação da sua eficácia não deverá ser realizada antes de se completarem 8 semanas após o início do tratamento.<sup>108</sup>

Ao contrário do infliximab, o perfil imunogénico do ustekinumab é bastante limitado - apenas 2,3% dos 1154 doentes incluídos nos estudos UNITI desenvolveram anticorpos contra o fármaco.<sup>109</sup> Isto poderá explicar a razão dos imunomoduladores não terem revelado influência na farmacocinética do ustekinumab.<sup>110</sup>

No que à CU diz respeito, encontra-se em curso um estudo de fase III (UNIFI).<sup>88</sup>

### 3.7. Ozanimod

O ozanimod é uma pequena molécula imunomoduladora de administração oral que actua como agonista dos receptores S1P1 promovendo a sua internalização e degradação e, conseqüentemente, inibe a migração dos linfócitos a partir dos gânglios linfáticos.<sup>81,111</sup>

A sua utilização na CU revelou bons resultados em estudos de fase II e encontra-se actualmente em teste em estudos de fase III. Na DC o fármaco está ainda a ser testado em estudos de fase II<sup>92</sup>



### 3.8. TRANSPLANTE FECAL

Três de quatro estudos controlados e randomizados levados a cabo em doentes com CU, demonstraram que o transplante fecal, em comparação com o placebo, determinou um efeito benéfico significativo em termos de remissão clínica e endoscópica.<sup>112-115</sup> De salientar que durante o seguimento o perfil do microbiota dos respondedores registou uma mudança no sentido da sua composição passar a assemelhar-se à dos dadores.<sup>103</sup> Acresce que nos doentes com resposta sustentada, o microbiota revelou uma composição particularmente rica em bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta, o que poderá indiciar a utilidade de proceder à selecção dos dadores em estudos futuros.<sup>116</sup>

A eventual utilidade do transplante fecal em doentes com DC permanece incerta.

### 3.9. Células estaminais mesenquimais

A terapêutica com células estaminais mesenquimais na DII revelou-se ineficaz até ao advento da sua utilização no tratamento da DC perianal. Neste contexto, o darvadstrocel provou eficácia na indução e na manutenção do encerramento de fístulas perianais complexas, quando aplicado localmente na proximidade do tracto fistuloso e em conjunto com uma abordagem cirúrgica do trajecto das fístulas.<sup>117</sup> De notar que neste trabalho o braço placebo registou também bons resultados, provavelmente devido ao facto de muitos dos doentes estarem sob terapêutica com agentes anti-TNF $\alpha$  e de ambos os braços do estudo incluírem uma abordagem cirúrgica da fístula, nomeadamente o encerramento do seu orifício interno.<sup>117</sup>

## CONCLUSÃO

A DII é uma doença crónica recidivante que condiciona dano intestinal estrutural progressivo. A alteração da história natural da doença está dependente duma intervenção precoce e efectiva, de modo a evitar o desenvolvimento de complicações irreversíveis. Não obstante, a heterogeneidade da doença, tanto em termos clínicos como prognósticos, dificulta a implementação dessas estratégias efectivas precoces. Neste sentido, vários estudos têm identificado elementos prognósticos e desenvolvido scores preditivos da evolução clínica, de forma a seleccionar

os doentes com maior risco de doença grave e progressiva, para, dessa forma, facilitar a implementação e maximizar o custo-benefício duma intervenção precoce.

Nos doentes com DII os sintomas representam apenas a face visível da doença, daí que uma abordagem terapêutica baseada exclusivamente no seu controlo não seja geralmente suficiente para alterar o curso da doença. Neste contexto, o alvo terapêutico está em mudança, deixando de estar centrado nas manifestações clínicas para passar a integrar elementos objectivos, designadamente a cicatrização da mucosa. Esta mudança de paradigma exige uma avaliação assídua da inflamação subclínica, efectuada preferencialmente com exames não invasivos, incluindo biomarcadores como a proteína C reactiva e a calprotectina e exames imagiológicos como a RM e a ecografia, modalidades que têm revelado uma correlação mais ou menos intensa com os achados endoscópicos.

A terapêutica biológica, designadamente com os pioneiros agentes anti-TNF $\alpha$ , revolucionou o tratamento dos doentes com DII. A optimização da utilização dessa terapêutica conheceu um novo capítulo com a integração na prática clínica dos doseamentos dos níveis do fármaco e dos respectivos anticorpos anti-fármaco.

A progressão no conhecimento da patogénese da DII conduziu ao desenvolvimento de novas opções farmacológicas, a maioria, embora não todas, de natureza biológica. Com o incremento das opções terapêuticas disponíveis, o tratamento destes doentes fica, naturalmente, uns passos mais próximo da almejada abordagem individualizada, mas, simultaneamente, torna mais complexa a escolha da terapêutica mais adequada. Os mecanismos de acção e a tolerabilidade das diferentes opções terapêuticas serão cada vez mais tomados em conta nas decisões clínicas. Por outro lado, essas escolhas estão também dependentes, inevitavelmente, da elaboração de estudos que permitam comparar entre si as diversas terapêuticas disponíveis. Além disso e por último, são necessários estudos que explorem a eficácia e a segurança da terapêutica biológica combinada, incluindo agentes com diferentes de mecanismos de acção. ●●●

### Correspondência

Nome: Paulo Freire

e-mail: pauloavfreire@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
2. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1827-37; Review.
3. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1693-701.
4. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1858-66.
5. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147-55.
6. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
7. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.
8. Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(4):378-84.
9. Kim NH, Jung YS, Moon CM, Lee SY, Kim ER, Kim YH, et al. Long-term clinical outcomes of Korean patient with Crohn's disease following early use of infliximab. *Intest Res*. 2014;12(4):281-6.
10. Costa J, Magro F, Caldeira A, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2098-110.
11. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):355-66.
12. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):987-95.
13. Seo HI, Park DI, Kim TO, Kim YS, Lee SH, Kim JW, et al. The effect of infliximab on patients with ulcerative colitis in Korea. *Intest Res*. 2014;12(3):214-20.
14. Lin WC, Chou JW, Yen HH, Hsu WH, Lin HH, Lin JK, et al. Outcomes of limited period of adalimumab treatment in moderate to severe Crohn's disease patients: Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease Study. *Intest Res*. 2017;15(4):487-494.
15. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(8):1268-76.
16. Walsh AJ, Weltman M, Burger D, Vivekanandarajah S, Connor S, Howlett M, et al. Implementing guidelines on the prevention of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):e449-56.
17. Lee JW, Choi CH, Park JH, Kim JW, Kang SB, Koo JS, et al. Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2016;14(2):146-51.
18. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):351-61.e5.
19. Hanauer SB. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(1):131-7. Review.
20. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9613):660-7.
21. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194-201.
22. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):734-46.
23. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10006):1825-34.
24. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Saurar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1430-8.
25. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003;52(4):552-7.
26. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattani P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):947-53.
27. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(28):3504-10.
28. Dubinsky MC. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(21):2604-8.
29. Im JP, Ye BD, Kim YS, Kim JS. Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):28-35.
30. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, Andrade P, Santos-Antunes J, Lopes S, et al. Is it possible to change phenotype progression in Crohn's disease in the era of immunomodulators? Predictive factors of phenotype progression. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):1026-36.
31. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jun 28;19(24):3866-71.
32. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1356-63.
33. Kim JY, Park DI, Han DS, Huh KC, Lee CK, Shin JE, et al. Comparing the clinical outcomes of young-onset and adult-onset ulcerative colitis: a multi-center Korean Association for the Study of Intestinal Diseases study. *Korean J Intern Med*. 2017 Jan;32(1):69-78.
34. Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F. Clinical predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):156-63. Review.
35. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
36. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1349. van der Heijde, Desirée [corrected to van der Heijde, Désirée]. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1519.
37. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2049-51.
38. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030.
39. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62. Erratum in: *J Crohns Colitis*. 2010;4(3):353. Dosage error in article text.
40. Schoepfer AM, Vavricka S, Zahnd-Straumann N, Straumann A, Beglinger C. Monitoring inflammatory bowel disease activity: clinical activity is judged to be more relevant than endoscopic severity or biomarkers. *J Crohns Colitis*. 2012;6(4):412-8.
41. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*. 1994;35(2):231-5.



42. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1415-22.
43. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(2):451-9.
44. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1099-105.
45. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-22.
46. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-1255.e8.
47. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(3):414-22.e5.
48. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38.
49. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. 1984;25(6):665-72.
50. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63.
51. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9976):1406-17.
52. Lopes S, Andrade P, Afonso J, Cunha R, Pinto ER, Ramos I, et al. Monitoring Crohn's disease activity: endoscopy, fecal markers and computed tomography enterography. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818769075.
53. Deepak P, Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH. Computed Tomography and Magnetic Resonance Enterography in Crohn's Disease: Assessment of Radiologic Criteria and Endpoints for Clinical Practice and Trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2280-8.
54. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(2):125-45.
55. Garcia-Bosch O, Ordás I, Rodríguez S, Ramirez AM, Aceituno M, Ricart E, et al. Comparison of the impact of MRI and colonoscopy on management of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;142: S21-2 [Abstract 90].
56. Patel NS, Pola S, Muralimohan R, Zou GY, Santillan C, Patel D, et al. Outcomes of computed tomography and magnetic resonance enterography in clinical practice of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2014;59(4):838-49.
57. Neye H, Ensberg D, Rauh P, Peitz U, Mönkemüller K, Treiber G, et al. Impact of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of complications of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(6):690-5.
58. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64-79.
59. Ripollés T, Martínez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology*. 2009;253(1):241-8.
60. Carter D, Eliakim R. Feasibility of Bedside Bowel Ultrasound Performed by a Gastroenterologist for Detection and Follow-Up of Inflammatory Bowel Disease. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(3):139-142.
61. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Börner N, Rössler A, Rath S, et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(4):535-542.e2.
62. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(1):40-6.
63. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(10):1392-8.
64. Theede K, Holck S, Ibsen P, Ladelund S, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Level of Fecal Calprotectin Correlates With Endoscopic and Histologic Inflammation and Identifies Patients With Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(11):1929-36.e1.
65. Sipponen T, Kolho KL. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(1):74-80.
66. Magro F, Lopes S, Coelho R, Cotter J, Dias de Castro F, Tavares de Sousa H, et al. Accuracy of Faecal Calprotectin and Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin in Evaluating Subclinical Inflammation in Ulcerative Colitis-the ACERTIVE study. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1;11(4):435-444.
67. Lopes S, Andrade P, Afonso J, Rodrigues-Pinto E, Dias CC, Macedo G, et al. Correlation Between Calprotectin and Modified Rutgeerts Score. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2173-81.
68. Caccaro R, Angriman I, D'Inca R. Relevance of fecal calprotectin and lactoferrin in the post-operative management of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(3):193-201.
69. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2779-89. Erratum in: *Lancet*. 2018;390(10114):2768.
70. Eun CS. Is the Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Agents Necessary in Korean Inflammatory Bowel Disease Patients? *Gut Liver*. 2017;11(1):3-4.
71. Panes J, Jairath V, Levesque BG. Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):362-373.e3.
72. Yu Q, Mao R, Lian L, Ng SC, Zhang S, Chen Z, et al. Surgical management of inflammatory bowel disease in China: a systematic review of two decades. *Intest Res*. 2016;14(4):322-332.
73. Park JJ, Yang SK, Ye BD, Kim JW, Park DI, Yoon H, et al. Second Korean guidelines for the management of Crohn's disease. *Intest Res*. 2017;15(1):38-67.
74. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(8):1250-6.
75. Vande Castele N, Khanna R. Therapeutic Drug Monitoring of Golimumab in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Pharm Res*. 2017;34(8):1556-63.
76. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
77. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1427-1434.e2.
78. Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1320-9.e3.
79. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;15(10):1580-1588.e3.
80. Silva-Ferreira F, Afonso J, Pinto-Lopes P, Magro F. A Systematic Review on Infliximab and Adalimumab Drug Monitoring: Levels, Clinical Outcomes and Assays. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2289-301.
81. Park SH, Aniwani S, Loftus EV Jr. Advances in the use of biologics and other novel drugs for managing inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:65-71.
82. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):40-7; quiz 48.

83. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014;63(8):1258-64.
84. Yamada A, Komaki Y, Patel N, Komaki F, Aelvoet AS, Tran AL, et al. Risk of Postoperative Complications Among Inflammatory Bowel Disease Patients Treated Preoperatively With Vedolizumab. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1423-29.
85. Villablanca EJ, Cassani B, von Andrian UH, Mora JR. Blocking lymphocyte localization to the gastrointestinal mucosa as a therapeutic strategy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1776-84. Erratum in: *Gastroenterology*. 2011 Aug;141(2):778.
86. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870-80.
87. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-851.
88. Verstockt B, Ferrante M, Vermeire S, Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2018;53(5):585-590.
89. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
90. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-627.e3.
91. Cepek KL, Parker CM, Madara JL, Brenner MB. Integrin alpha E beta 7 mediates adhesion of T lymphocytes to epithelial cells. *J Immunol*. 1993;150(8 Pt1):3459-70.
92. Lee HS, Park SK, Park DI. Novel treatments for inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):20-27.
93. Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S, Hébuterne X, Salzberg BA, Klopocka M, et al. Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10090):135-144.
94. D'Haens G, Lee S, Tarabar D, Loius E, Klopocka M, Park DI, et al. OP022 Anti-MAdCAM-1 antibody (PF-00547659) for active refractory Crohn's disease: results of the OPERA study. 10th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO); 2015; Barcelona, ES. Vienna (AT): ECCO, 2015: S14.
95. Lundquist LM, Cole SW, Sikes ML. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014 Sep 18;5(4):504-11.
96. Vijaykrishnan L, Venkataramanan R, Gulati P. Treating inflammation with the Janus kinase inhibitor CP-690,550. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Jan;32(1):25-34.
97. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-36.
98. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Wang W, Niezychowski W, et al. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1485-93.e2.
99. Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1049-1059.
100. Di Sabatino A, Jackson CL, Pickard KM, Buckley M, Rovedatti L, Leakey NA, et al. Transforming growth factor beta signalling and matrix metalloproteinases in the mucosa overlying Crohn's disease strictures. *Gut*. 2009 Jun;58(6):777-89.
101. Monteleone G, Pallone F, Mongersen, an Oral SMAD7 Antisense Oligonucleotide, and Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2461.
102. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, et al. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1104-13.
103. Su HJ, Chiu YT, Chiu CT, Lin YC, Wang CY, Hsieh JY, et al. Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018: Global and Taiwanese status updates. *J Formos Med Assoc*. 2018. pii: S0929-6646(18)30202-X.
104. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2069-79. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1276. Yang, Zhiqiong [added].
105. Bartlett HS, Million RP. Targeting the IL-17-(H)17 pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(1):11-2.
106. Khanna R, Afif W. Ustekinumab for Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1616-1619.
107. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1130-41.
108. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519-28.
109. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.
110. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1660-1671.
111. Sanchez T, Hla T. Structural and functional characteristics of S1P receptors. *J Cell Biochem*. 2004;92(5):913-22. Review.
112. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015;149(1):102-109.e6.
113. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110-118.e4.
114. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1218-1228.
115. Costello S, Water O, Bryant R, Katsikeros R, Makanyanga J, Schoeman M, et al. Short duration, low intensity pooled faecal microbiota transplantation induces remission in patients with mild-moderately active ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gastroenterology*. 2017;152(5): S198-S199.
116. Allegretti J, Eysenbach LM, El-Machef N, Fischer M, Kelly C, Kassam Z. The Current Landscape and Lessons from Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: Past, Present, and Future. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1710-17.
117. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1334-42.e4.