

BIBLIOTECA - EMESCAM

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM

KLICIA MOLINA GIURIZATTO
LÍVIA DOS REIS PANDOLFI
MARINA DE SOUZA BARLETTA

**ADALIMUMAB: UM IMPORTANTE AVANÇO NO MANEJO CLÍNICO DA
DOENÇA DE CROHN**

VITÓRIA
2009

KLICIA MOLINA GIURIZATTO
LÍVIA DOS REIS PANDOLFI
MARINA DE SOUZA BARLETTA

**ADALIMUMAB: UM IMPORTANTE AVANÇO NO MANEJO CLÍNICO DA
DOENÇA DE CROHN**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória EMESCAM como requisito
parcial para obtenção do grau de médico.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Paula Hamer Sousa
Clara

VITÓRIA
2009

KLICIA MOLINA GIURIZATTO
LÍVIA DOS REIS PANDOLFI
MARINA DE SOUZA BARLETTA

ADALIMUMAB: UM IMPORTANTE AVANÇO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA DE CROHN

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

COMISSÃO EXAMINADORA

Ana Paula Hamer Sousa Clara

Prof.ª Dr.ª Ana Paula Hamer Sousa Clara

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia
de Vitória – EMESCAM

Orientadora

Thaísa de Moraes Ribeiro

Dr.ª Thaísa Ribeiro Moraes

Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Michelle do C. Siqueira

Dr.ª Michelle do Carmo Siqueira

Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	5
2 - MATERIAIS E MÉTODOS	7
3 - REVISÃO DE LITERATURA	7
3.1 - PROPRIEDADES GERAIS DO ADALIMUMAB	7
3.2 - AÇÃO DO ADALIMUMAB NA DOENÇA DE CROHN.....	8
4 - DISCUSSÃO	12
5 - CONCLUSÃO	13
REFERÊNCIAS	15
ANEXOS	18
ANEXO A	18
ANEXO B.....	19
ANEXO C.....	20

ADALIMUMAB: UM IMPORTANTE AVANÇO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA DE CROHN

Klicia GIURIZATTO, Livia PANDOLFI, Marina BARLETTA e Ana Paula H. S. CLARA

RESUMO - A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica, caracterizando-se por períodos variáveis de remissão e de exacerbação, cuja incidência tem revelado aumento significativo na população mundial. Pode acometer qualquer parte do trato digestório, da boca ao ânus, além da possibilidade de manifestações extra-intestinais e, em decorrência disso, apresenta potencial impacto na qualidade de vida dos indivíduos. Os sintomas e sinais mais frequentes incluem dor abdominal, febre, diarreia, vômitos, obstrução intestinal, formação de fistulas, fissuras e abscessos. O tratamento convencional é realizado através de aminossalicilatos, corticóides, antibióticos e imunossupressores, com objetivo de diminuir os efeitos da fase aguda da doença e manter a remissão clínica. Entretanto, alguns pacientes revelam-se refratários ou intolerantes a essa terapia habitual, o que torna importante a avaliação de outras opções terapêuticas, entre as quais, destaca-se o adalimumab. **Objetivo:** avaliar eficiência do adalimumab para indução e manutenção da remissão clínica na doença de Crohn. **Métodos:** foi realizada uma análise dos principais artigos publicados nos periódicos e anais mundialmente reconhecidos. **Resultados:** o adalimumab mostrou-se eficiente, tanto para indução da remissão clínica, quanto para mantê-la em remissão, nos pacientes com doença de Crohn que não respondem ao tratamento com infliximab ou indivíduos intolerantes a esse medicamento. **Conclusão:** Apesar de ser um assunto recente e necessitar de novos estudos, sabe-se que os benefícios do adalimumab superam os possíveis efeitos adversos associados a ele, o que autoriza seu uso na doença de Crohn.

DESCRITORES - doença de Crohn, complicações, prevenção & controle, terapia, antagonistas & inibidores, efeitos adversos, contra-indicações.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal de etiologia desconhecida e caracterizada pelo acometimento de qualquer parte do trato digestório, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante.^(1,2)

Nos EUA, as taxas da doença são de cerca de 7 por 100.000 habitantes.² Na Ásia

e na América do Sul, a doença inflamatória intestinal é rara e as taxas de incidência da doença de Crohn são de 0,08 por 100.000 habitantes.² No entanto, sabe-se que no Brasil a incidência tem aumentado.³ Ocorre aproximadamente em igual proporção nos dois sexos, é mais comum entre os judeus e brancos e com maior incidência em adultos jovens (15-30 anos).^(2,4)

Serviço de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES.

Endereço para correspondência: Dra Ana Paula Hamer Souza Clara - Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402 - Tel.: (27) 3334-3500, Email: anapaulahammer@gmail.com

Suas manifestações clínicas mais comuns são dor abdominal, diarreia, obstrução intestinal, formação de fistulas, fissuras e abscessos.⁽³⁾

Os sintomas da doença são dependentes da localização, extensão e da gravidade da inflamação.⁽³⁾

O Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) têm sido utilizado rotineiramente para avaliar a atividade inflamatória da doença e baseia-se em sintomas clínicos e exames laboratoriais. De acordo com a intensidade da atividade inflamatória, os pacientes podem ser subdivididos em doença leve a moderada (CDAI entre 150-219); doença moderada a grave (CDAI entre 220-450); doença grave a fulminante (CDAI acima de 450); doença em remissão (CDAI abaixo de 150). (ANEXO 1)⁽⁵⁾

Os segmentos do sistema digestório mais frequentemente acometidos são o íleo, o cólon e a região perianal.⁽⁴⁾ Além das manifestações no sistema digestório, a doença de Crohn pode ter manifestações extra-intestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas.⁽³⁾

A doença pode apresentar períodos de exacerbação e remissão.⁽¹⁾ Quando a doença provoca uma reativação dos sintomas gastrointestinais, o paciente pode também apresentar artrite, episclerite, estomatite aftosa, eritema nodoso e pioderma gangrenoso.⁽⁴⁾ A doença de Crohn normalmente reativa-se em intervalos regulares ao longo de toda a vida e estas reativações podem ser ligeiras ou graves, breves ou prolongadas.⁽⁴⁾ A inflamação tem tendência para recorrer na mesma área intestinal anteriormente afetada, mas, se esta tiver sido extirpada cirurgicamente, pode estender-se a outras áreas. Ao fim de muitos anos, o risco de neoplasia de cólon aumenta devido ao acometimento dos cólons.⁽³⁾

O diagnóstico da doença de Crohn é feito pela análise conjunta de dados clínicos, endoscópicos, histológicos e radiológicos,

mostrando acometimento focal, assimétrico, transmural ou granulomatoso.⁽³⁾ A sequência dos procedimentos diagnósticos é estabelecida pela apresentação clínica.⁽³⁾ A radiografia com clister de bário pode mostrar o aspecto característico da doença de Crohn no cólon. A endoscopia e a colonoscopia mostram tipicamente lesões ulceradas, entremeadas por áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, sendo também útil para a coleta de material para análise histopatológica.⁽³⁾

Embora a tomografia computadorizada do abdome possa mostrar as alterações na parede do intestino e identificar os abscessos, não costuma ser usada de forma rotineira como um método de diagnóstico inicial.⁽⁴⁾ A análise histopatológica pode mostrar acometimento transmural (quando da análise de ressecções cirúrgicas), padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos, que apesar de serem considerados patognomônicos estão presente em menos de 50% dos casos em amostras cirúrgicas.⁽³⁾

O principal diagnóstico diferencial é feito com a retocolite ulcerativa, pois a doença de Crohn está intimamente relacionada com essa condição inflamatória crônica que envolve apenas o cólon.⁽²⁾

O tratamento é definido segundo a sua localização, grau de atividade e complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento.⁽³⁾

O tratamento é feito com aminossalicilatos, corticóides, antibióticos e imunossuppressores, tendo como objetivo diminuir os sintomas da fase aguda e manter a remissão.^(2,3,5) O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico. Os aminossalicilatos são utilizados no tratamento de agudizações leves a moderadas e na manutenção.⁽³⁾ Os corticóides são utilizados no tratamento das agudizações manifestas em qualquer segmento do trato gastrointestinal.⁽³⁾ Os antibióticos metroni-

dazol e ciprofloxacina podem ser utilizados no tratamento das agudizações leves a moderadas e no tratamento de fistulas.⁽³⁾

Pacientes com doença de Crohn acentuada, que se mantêm refratários ao tratamento com corticosteróides, derivados 5-ASA e antibióticos, ou aqueles que dependem de esteróides para controlar a doença são um problema comum e desafiador. Tentativas de terapia médica suplementar são importantes, uma vez que a cirurgia é acompanhada por uma alta taxa de recorrência e muitos pacientes apresentam ressecções anteriores.⁽³⁾

Várias drogas têm demonstrado eficácia no tratamento desses pacientes. Os mais estudados e comumente utilizados são os imunomoduladores (azatioprina, seu metabólito 6-mercaptopurina, e metotrexato) e os biológicos (infiximab e adalimumab).^(5, 7, 8, 15-17) Essas medicações induzem resposta de remissão em um número significativo de pacientes com doença de Crohn. Além disso, todos são capazes de induzir cicatrização da mucosa e modificar o curso da doença.^(5, 7, 8, 15)

Embora o infliximab seja altamente eficaz no tratamento da doença de Crohn, ele pode desenvolver ao longo do tempo resposta atenuada em um subgrupo de pacientes. O adalimumab, entretanto, pode ser uma terapia segura e eficaz nesses casos.⁽⁶⁾

O adalimumab (Humira®) é um anticorpo monoclonal humano recombinante IgG1 dirigido contra o fator de necrose tumoral (TNF), que foi aprovado para ser utilizado na artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e recentemente para doença de Crohn. Contrariamente ao infliximab, que exige uma perfusão intravenosa, o adalimumab, é administrado por injeção subcutânea.⁽⁹⁾

É um produto biológico auto-administrado e totalmente humano.⁽¹⁰⁾ Assemelha-se aos anticorpos normalmente encontrados no corpo e funciona especificamente ao bloquear o fator de necrose tumo-

ral alfa (TNF-alfa), uma proteína que quando produzida em excesso desempenha um papel central na inflamação associada a doenças auto-imunes.⁽¹⁰⁾

Vários ensaios clínicos e artigos recentes com este medicamento vêm demonstrando a eficácia do adalimumab para reduzir os sinais e sintomas, para induzir e manter a remissão clínica em adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave ou para aqueles que tenham sido intolerantes ao infliximab.^(6, 11-14)

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a seleção dos artigos adotou-se a técnica de revisão sistemática com o objetivo de identificar ensaios clínicos aleatórios controlados sobre eficácia e a segurança do uso do adalimumab no tratamento da doença de Crohn moderada a grave.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados do MEDLINE, Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e do PUBMED com as palavras-chave em inglês no resumo: Crohn Disease, complications, preventiol & control, therapy, antagonists & inhibitors, adverse effects, contraindications.

Apesar dos termos-chave utilizados em inglês para a busca de resumos, incluímos na pesquisa artigos publicados em português e espanhol.

REVISÃO DE LITERATURA

PROPRIEDADES GERAIS DO ADALIMUMAB

O adalimumab (Humira®) é um anticorpo monoclonal humano recombinante IgG1 dirigido contra o fator de necrose tumoral (TNF), que pertence ao grupo terapêutico de agentes imunossuppressores seletivos. Foi fabricado pelo laboratório Abbott e liberado para uso hospitalar em junho de 2007.^(10, 14)

A forma farmacêutica do medicamento é 40mg de solução injetável administrado via subcutânea. Tem como mecanismo de ação a ligação específica ao TNF e neutralização da função biológica do TNF bloqueando a sua interação com os receptores TNF p55 e p75 da superfície celular. ^{(10, 14, 18, 19, 25,36).}

O adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF, incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 com uma CI50 de 1-2 X 10⁻¹⁰ M). ^{(10, 14,36).}

O medicamento foi aprovado para uso em artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e recentemente para a doença de Crohn. ⁽²⁵⁾

AÇÃO DO ADALIMUMAB NA DOENÇA DE CROHN

Na doença de Crohn, o adalimumab está indicado para as formas ativas graves da doença, em pacientes que não responderam a terapêutica, completa e adequada, com corticosteróides e / ou imunossuppressores, para aqueles que são intolerantes ou têm contra-indicações médicas a tais terapias. ^{(10, 25,36).}

A regulamentação da aprovação na doença de Crohn foi baseada em três estudos pivot (CLASSIC-I, CHARM, e GAIN), que compararam a eficácia do medicamento com a do placebo e avaliaram seu papel na indução da remissão clínica (definida como CDAI < 150) manutenção terapêutica e tratamento em pacientes que tinham perdido a resposta ou eram intolerantes ao infliximab, respectivamente. Um quarto estudo (CLASSIC-II), acompanhou o CLASSIC-I, através da avaliação da manutenção terapêutica em pacientes que estavam em remissão após indução. ^(10,11,12,13,25,36)

HANAUER et al. ⁽¹²⁾ avaliaram, através do estudo CLASSIC I, a eficácia do adalimumab na indução da remissão clínica em 299 pacientes com doença de Crohn ativa,

com intensidade moderada a grave (escala CDAI > 300 em uso de corticosteróides e/ou imunossuppressores concomitantes) não tratados previamente com antagonistas-TNF. Os pacientes foram randomizados para um dos quatro grupos de tratamento propostos: placebo nas semanas 0 e 2; 160 mg de Humira na semana 0 e 80 mg na semana 2; 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2 e 40 mg na semana 0 e 20 mg na semana 2.

A remissão (CDAI <150 pontos), em quatro semanas, foi maior em pacientes que receberam 160 mg/80 mg em comparação com o placebo (36% versus 12%). Do mesmo modo, uma resposta clínica (diminuição da CDAI ≥ 100 pontos), em quatro semanas, foi significativamente maior em pacientes que receberam 160 mg/80 mg em comparação com o placebo (50% versus 25%). ^(10,12, 25,36)

COLOMBEL et al. ⁽¹³⁾ avaliaram a manutenção da remissão clínica a longo prazo pelo estudo CHARM, que selecionou 854 pacientes com doença de Crohn ativa apesar das terapêuticas concomitantes, para receber 80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2. Na semana 4, os doentes foram randomizados para 40 mg em semanas alternadas, 40 mg todas as semanas, ou placebo com uma duração total de 56 semanas.

Em quatro semanas, 499 dos 854 doentes (58%), alcançaram uma resposta clínica, uma taxa de resposta semelhante à observada nos CLASSIC-I. Na semana 56, taxas de remissão de 40 mg a cada duas semanas e de 40 mg semanalmente foram significativamente mais elevados do que com o placebo (36% e 41% versus 12%, respectivamente). A resposta clínica foi observada em 52%, 53% e 26%, respectivamente. Não houve diferença estatística entre as duas doses de adalimumab. ^{(10,13,25,36).}

No estudo GAIN, descrito por SANDBORN et al. ⁽¹¹⁾, 325 pacientes que não responderam ou foram intolerantes ao infliximab foram randomizados para receber 160 mg de Humira na semana 0 e 80 mg na

semana 2 ou placebo nas semanas 0 e 2. Foram excluídos do estudo os não respondedores primários não sendo portanto avaliados.

Em 4 semanas, as taxas de resposta clínica e remissão de adalimumab e placebo diferiram significativamente: 52% versus 34%; 38% versus 25% e 21% versus 7% (10,11,23,36)

SANDBORN et al. (11) avaliaram, através do estudo CLASSIC-II, a eficácia do medicamento na manutenção terapêutica em pacientes que estavam em remissão após indução. O estudo incluiu um total de 276 pacientes do CLASSIC-I que receberam adalimumab aberto 40 mg na semana zero e dois. Cinquenta e cinco pacientes que estavam em remissão, tanto na semana zero quanto na quatro foram re-randomizados em três grupos de tratamento: placebo ou 40 mg de adalimumab a cada duas semanas ou 40 mg por semana durante 56 semanas. Os pacientes que não estavam em remissão na semana zero e quatro, receberam adalimumab aberto 40 mg a cada duas semanas. Em todos aqueles que não responderam ou tiveram uma piora do quadro, a dose pode ser aumentada para 40 mg por semana.

Dos 55 pacientes randomizados em quatro semanas, a remissão na semana 56 foi observada em 79% dos usuários do adalimumab com 40 mg a cada duas semanas, 83% daqueles que receberam 40 mg por semana, e 44% daqueles tratados com placebo. Resposta na semana 56 foi observada em 89%, 79% e 56%, respectivamente. (11,23,36)

Estudos recentes analisaram a hipótese de que o adalimumab, por ser um anticorpo anti-TNF plenamente humano, poderia ser menos imunogênico em seres humanos, e seguro para administração em pacientes com doença de Crohn que não mantiveram a resposta ou tiveram intolerância ao infliximab (anticorpo monoclonal quimérico, do grupo das IgG1, em que 75% da molécula é humana, e os 25% restantes, de origem murina. (14,23,27,31,37).

Diante dessa hipótese, KONSTANTINOS et al. (6) avaliaram a eficácia do adalimumab em 15 pacientes portadores de doença de Crohn ativa de moderada a grave intensidade e resistentes ao tratamento com infliximab na dose de 10 mg / kg a cada 8 semanas. Em 6 pacientes, a dose de manutenção de 40 mg de adalimumab foi insuficiente para manter resposta clínica até a próxima dose duas semanas mais tarde. Nesses pacientes, a dose de manutenção, foi aumentada para 80 mg a cada duas semanas (n = 3), 80 mg todas as semanas (n = 2), ou 120 mg a cada duas semanas (n = 1). Dois pacientes receberam 80 mg, entretanto mantinham resposta inadequada. Dos 13 pacientes restantes, 7 (54%) tinham uma resposta completa, 4 (31%) apresentavam uma resposta parcial, e 2 (15%) não foram responsivos.

O tratamento com adalimumab deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas experientes no diagnóstico e tratamento das enfermidades supracitadas. Os pacientes tratados com adalimumab devem receber o cartão de segurança especial e um treinamento adequado sobre a técnica de injeção, que poderá ser realizada no domicílio se o médico assistente julgar apropriado. (10)

A dose recomendada do medicamento para indução em doentes adultos com doença de Crohn grave é de 80 mg na semana 0, seguida de 40 mg na semana 2. No caso de haver necessidade de uma resposta mais rápida à terapêutica, pode ser usada a dose de 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2. (10)

Após o tratamento de indução, a dose recomendada é de 40 mg em semanas alternadas por injeção subcutânea. Se um paciente suspender o adalimumab e se houver recorrência dos sinais e sintomas da doença, o mesmo pode ser re-administrado. Existe pouca experiência na re-administração para além das 8 semanas após a dose anterior. (10)

Durante o tratamento de manutenção, os corticosteróides podem ser ajustados de acordo com as recomendações da prática clínica.⁽¹⁰⁾

Alguns pacientes que apresentaram diminuição na sua resposta terapêutica, podem beneficiar-se com um aumento da dose para 40 mg de adalimumab todas as semanas e os doentes que não responderam na semana 4, podem utilizar uma terapêutica de manutenção continuada até à semana 12.^(10,36)

A biodisponibilidade absoluta de uma dose subcutânea de 40 mg de adalimumab foi de 64% e a meia-vida de eliminação de cerca de duas semanas, com um intervalo de 10 a 20 dias.^(10,36)

O medicamento está contra-indicado nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes; nos casos de tuberculose ativa ou outras infecções graves, como sepse e infecções oportunistas e para os pacientes que apresentem insuficiência cardíaca moderada a grave (classe II-IV da NYHA).^(10,36)

Os ensaios clínicos do Humira® demonstraram interação medicamentosa quando administrado em conjunto com metotrexato, pois a formação de anticorpos foi mais baixa (<1%) em comparação com o uso em monoterapia. A administração de adalimumab com metotrexato resultou em um aumento de anticorpos em formação e reduziu a eficácia do adalimumab.^(10,36)

Antes de iniciar a terapia, deve-se atentar para as situações especiais que conferem um risco maior na utilização da medicação.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detectar infecções antes, durante e após o tratamento com adalimumab.

Foram notificados casos de tuberculose em doentes tratados com adalimumab. Dessa forma, antes de iniciar a terapêutica, todos os pacientes devem ser avaliados para excluir a presença de infecção por tuberculose tanto ativa como latente. Se for diagnosticada tuberculose ativa, o tratamento não

deve ser iniciado. Se for diagnosticada tuberculose latente, deve-se começar a profilaxia anti-tuberculose antes de se iniciar um tratamento adequado.^(10,22,36)

Portadores de hepatite B que requerem tratamento com adalimumab devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos sinais e sintomas de uma infecção ativa durante e após a terapêutica, pois ocorreram reativações de hepatite B, em portadores crônicos do vírus, tratados com um antagonista TNF incluindo o adalimumab. Em pacientes que desenvolvem reativação de HBV, o tratamento deve ser interrompido e deve ser iniciada uma terapêutica antiviral eficaz com tratamento de suporte adequado.^(10,36)

Não é recomendado durante a gravidez e aleitamento. Além disso, está associado à exacerbação de doença desmielinizante, à insuficiência cardíaca congestiva e à pancitopenia.^(10,36)

Existem poucas informações disponíveis sobre segurança em longo prazo do medicamento na doença de Crohn, entretanto, há muitos dados relativos ao seu uso na artrite reumatóide.

Nestes pacientes, SCHEINFELD et al.⁽²²⁾ demonstraram em estudo de revisão que os efeitos colaterais mais frequentes foram as reações no local da injeção (20% vs 14%). Outros efeitos incluem o lúpus, doença desmielinizante, infecções oportunistas ou graves e um possível aumento do risco de linfoma. A sua mais notável complicação infecciosa foi a reativação da tuberculose.

A segurança em curto prazo na doença de Crohn foi avaliada no pequeno estudo piloto, prospectivo e não controlado, da Clínica Mayo e Universidade de Chicago⁽²⁷⁾, no qual 24 doentes com intolerância ou perda de resposta ao infliximab foram mantidos no experimento por 12 semanas e tratados com 80 mg de adalimumab seguidos de 40 mg quinzenalmente. Verificaram-se nas 4ª e 12ª semanas, taxas de resposta de 41% e 59%, e de remissão clínica de 12% e 29%.

Não ocorreram reações de hipersensibilidade atribuíveis ao adalimumab. O mesmo foi encontrado no estudo de YODIM et al.⁽³¹⁾, com 7 doentes previamente alérgicas ou intolerantes ao infliximab.

SOUSA et al.⁽¹⁴⁾ relataram o caso de um jovem de 15 anos portador de doença de Crohn do cólon, que iniciou tratamento com adalimumab devido a intolerância ao infliximab. Foi evidenciada uma resposta clínica surpreendente logo após a 2ª dose, tornando possível a redução do imunossupressor e a suspensão da corticoterapia. Não se registraram efeitos adversos atribuíveis ao adalimumab.

No entanto, HINOJOSA et al.⁽³⁰⁾ relatou o caso de uma paciente de 44 anos, que apresentava doença de Crohn ileocecal, com fístulas e lesões perianais refratária ao tratamento com três infusões de infliximab 5 mg / kg. O tratamento com adalimumab foi iniciado e 48 horas após a primeira dose, a paciente iniciou quadro de dor generalizada em extremidades superiores e inferiores sugestivo de mialgia acentuada. O adalimumab foi interrompido e o tratamento com ibuprofeno e tramadol foi iniciado, observando-se após 15 dias resolução completa da dor muscular.

PEYRIN-BIROULET et al.⁽²⁴⁾ através de um estudo duplo-cego, randomizado, e controlado por placebo avaliaram a segurança do adalimumab na indução da remissão clínica (CDAI <150) e resposta em pacientes com doença de Crohn ativa que tiveram falha na terapia com infliximab. Os pacientes foram randomizados para receber adalimumab (N = 159) ou placebo (N = 166). Eventos adversos graves foram observadas em 4,8% dos pacientes do grupo placebo (abscesso, 3; sepse, 1; dor abdominal, 2) e em 1,3% dos pacientes do grupo adalimumab (desidratação, 2). Não houve óbitos devido à reação ou hipersensibilidade retardada.

O mesmo modelo de estudo foi utilizado por FEAGAN et al.⁽²⁸⁾ para avaliar os efeitos da terapia com adalimumab na inci-

dência de hospitalizações em 778 pacientes com doença de Crohn. Após uma indução com esquema de 80 mg/40 mg de adalimumab, os doentes foram randomizados em um grupo que recebeu placebo, outro que recebeu 40 mg de adalimumab a cada duas semanas e outro com 40 mg de adalimumab semanalmente. Nos meses 3 e 12, tanto as internações quanto as cirurgias relacionadas a doença de Crohn foram significativamente menores para os doentes que receberam adalimumab, em relação ao placebo. Os grupos que usaram adalimumab a cada duas semanas e semanalmente apresentaram redução de 52% e 60% em relação a todas as causas de internação no mês 12, e de 48% e 64% considerando apenas as internações relacionadas à doença de Crohn no mesmo mês.

OUSSALAH et al.⁽³²⁾ avaliaram em longo prazo a eficácia e a segurança do adalimumab em 13 pacientes com colite ulcerativa que responderam ao infliximab e, em seguida, perderam resposta ou se tornaram intolerantes. Os pacientes receberam uma dose de 160 mg de adalimumab por via subcutânea na semana zero, seguido por 80 mg na semana dois e depois 40 mg a cada duas semanas com início na semana quatro. A duração mediana de seguimento foi de 42 semanas. A probabilidade de manutenção da adalimumab foi de 92,3%, 84,6%, 60,6% e 32,5% em 1, 3, 6 e 23 meses, respectivamente. Seis dos 13 pacientes (46,2%) foram submetidos a colectomia. Não ocorreram toxicidades graves no estudo.

WYNESKI et al.⁽³⁵⁾ descreveram a segurança e a eficácia da terapêutica com o adalimumab em pacientes pediátricos com doença de Crohn. Resposta completa ou parcial foi observada em 64% dos pacientes.

Ho et al.⁽²⁹⁾ acompanharam os resultados clínicos de 98 doentes com doença de Crohn tratados com adalimumab por um período de quatro anos (2004-2008). Globalmente, 29 (29,6%) pacientes desenvolveram complicações graves não fatais, com

oito (8,2%) eventos adversos e dois (2,0%) casos fatais (sepse após perfuração e cancro colorectal).

DISCUSSÃO

As evidências científicas provenientes dos ensaios clínicos pivot (CLASSIC I, CHARM, GAIN) descritos no presente artigo demonstraram a eficácia do adalimumab em relação ao placebo na indução da remissão clínica (definida como CDAI < 150), na manutenção terapêutica e no tratamento em pacientes que haviam perdido a resposta ou eram intolerantes ao infliximab, respectivamente. No estudo CLASSIC I, a remissão (CDAI < 150 pontos), em quatro semanas, foi maior em doentes que receberam 160 mg/80 mg em comparação com o placebo (36% versus 12%). Do mesmo modo, uma resposta clínica (diminuição da CDAI \geq 100 pontos), em quatro semanas, foi significativamente maior em pacientes que receberam 160 mg/80 mg em comparação com o placebo (50% versus 25%).^(10,12,25,36) No CHARM, Em quatro semanas, 499 dos 854 pacientes (58%), alcançaram uma resposta clínica, uma taxa de resposta semelhante à observada nos CLASSIC-I. No GAIN, em quatro semanas, as taxas de resposta clínica e remissão do adalimumab e placebo diferiram significativamente: 52% versus 34%; 38% versus 25% e 21% versus 7%.^(10,11,23,36)

O estudo CLASSIC-II sugeriu que a manutenção da remissão pode ser alcançada na maioria dos pacientes que atingiram remissão com indução terapêutica. Neste ensaio clínico foi incluído um total de 276 pacientes do CLASSIC-I que receberam adalimumab aberto 40 mg na semana zero e na semana dois. Cinquenta e cinco pacientes que estavam em remissão, tanto na semana zero como na semana quatro foram re-randomizados em três grupos de tratamento: placebo ou 40 mg de adalimumab a cada

duas semanas ou 40 mg por semana por 56 semanas.

Após a regulamentação da aprovação do uso do adalimumab na doença de Crohn baseada nos estudos CLASSIC-I, CHARM, e GAIN, diversos artigos científicos avaliaram os riscos da terapêutica com adalimumab na indução de remissão clínica na doença de Crohn e demonstraram que o medicamento pode ser utilizado com segurança, sendo bem tolerado pela maioria dos pacientes que não desenvolveram reações adversas graves.^(6, 22, 24, 27, 31, 32,35)

A maioria dos artigos mostrou que nenhum dos pacientes estudados apresentaram reações agudas, hipersensibilidade retardada ou toxicidades graves durante o tratamento com o adalimumab, demonstrando que o medicamento parece ser uma opção clinicamente benéfica para pacientes com doença de Crohn, que já perderam a resposta ou para aqueles que possuem intolerância ao infliximab.^(14,23,27,31,37)

PEYRIN-BIROULET et al.⁽²⁴⁾ e KONSTANTINOS et al.⁽⁶⁾ em estudos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo, com pacientes com doença de Crohn ativa que tiveram falha na terapia com infliximab demonstraram que a percentagem de indivíduos que tiveram pelo menos um evento adverso foi significativamente maior no grupo placebo em comparação com o adalimumab. Não houveram óbitos devido reação ou hipersensibilidade retardada. PEYRIN-BIROULET et al concluíram que o adalimumab foi bem tolerado e os pacientes conseguiram uma rápida e significativa indução da remissão clínica. Além disso, os pacientes com doença Crohn grave e moderada que fizeram uso do infliximab obtiveram boa resposta. Já KONSTANTINOS et al ressaltaram que em virtude da estrutura e função semelhante compartilhada por infliximab e adalimumab, há uma previsão de que os principais pacientes que não respondem ao infliximab também não responderão

ao adalimumab, mas essa hipótese ainda deve ser evidenciada. ^(6,24)

WYNESKI et al. ⁽³⁵⁾ concluiu que o adalimumab foi bem tolerado em pacientes pediátricos com doença de Crohn. Não ocorreram eventos adversos graves durante o tratamento, porém estudos adicionais são necessários para avaliar a eficácia e determinar a dose ótima do adalimumab na população pediátrica com doença de Crohn. ⁽³⁵⁾

No entanto, alguns ensaios clínicos têm demonstrado a associação do adalimumab com o aumento do risco de infecções. Estas consistiam principalmente em nasofaringite, infecções do aparelho respiratório superior e sinusite. Porém, nestes artigos ^(6,10,14,22,36), os efeitos secundários mais comuns do medicamento são as reações no local da injeção.

Um diagnóstico de mialgia intensa relacionada com o adalimumab foi descrito num relato de caso de HINOJOSA, J. ⁽³⁰⁾ et al, numa paciente de 44 anos com doença de Crohn ileocecal, com fistulas e lesões perianais. Embora mialgia após a administração de adalimumab seja incomum, raramente é grave o suficiente para resultar na suspensão da droga, de acordo com os dados obtidos e com base no algoritmo Naranjo (ANEXO 3), a reação adversa pode ser considerada provável.

HO et al. ⁽²⁹⁾, acompanharam os resultados clínicos de 98 doentes com doença de Crohn tratados com adalimumab por um período de quatro anos e observaram que alguns pacientes desenvolveram complicações graves não fatais, e até casos fatais. Entretanto, concluíram que o adalimumab é eficaz nas formas graves e refratárias da doença de Crohn mesmo que implique em risco de graves complicações.

Além dos estudos demonstrarem que o medicamento pode ser utilizado com segurança, sendo bem tolerado pela maioria dos pacientes e ter mostrado ser eficaz para pacientes com doença de Crohn, tanto naqueles

que já perderam a sua resposta, como naqueles que possuem intolerância ao infliximab, o adalimumab diminuiu os riscos de internação e de pequenas cirurgias em relação ao grupo placebo, num estudo randomizado de FEAGAN, B; et al. ⁽²⁸⁾

CONCLUSÃO

O uso do adalimumab revelou-se superior em termos de indução e manutenção de remissão em pacientes com doença de Crohn, se comparado aos resultados frente ao uso do placebo. Esse efeito acentua-se nos indivíduos que deixaram de responder a terapia com infliximab, bem como nos pacientes intolerantes ou mesmo alérgicos a esse imunobiológico.

A questão é que as doses necessárias do adalimumab podem gerar efeitos colaterais adversos, principalmente infecções e reações no local de aplicação. Salienta-se, também, que alguns estudos relataram a ocorrência de eventos adversos sistêmicos e de maior gravidade.

Entretanto, a frequência com que efeitos adversos graves ocorrem é pequena e, além disso, os reflexos indesejados frequentemente representam pouca interferência na qualidade de saúde e de vida dos pacientes, principalmente se comparada aos efeitos que a própria doença de Crohn causa.

Nesse contexto, percebe-se que o uso do adalimumab como terapia da doença de Crohn é um tema sobre o qual há muito que ser discutido, necessitando de novos estudos para maiores esclarecimentos. Diante dos conhecimentos atuais, o uso do adalimumab na terapêutica da doença de Crohn apresenta benefícios superiores aos efeitos indesejáveis que por ventura possam ocorrer, tornando inquestionável a eficiência desse imunobiológico no tratamento dos pacientes com doença de Crohn, desde que as indicações e a posologia sejam adequadamente respeitadas.

Giurizatto KM, Pandolfi LR, Barletta MS e Clara APSH. Adalimumab: um importante avanço no manejo clínico da Doença de Crohn – Arq Gastroenterol. 2009

ABSTRACT- Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease, characterized by variable periods of remission and exacerbation and whose impact has been significant increase in world population. Can affect any part of the digestive tract from mouth to anus, in addition to the possibility of demonstrations extraintestinais and in result, has a potential impact on quality of life of individuals. The most frequent symptoms include abdominal pain, fever, diarrhea, and vomiting, intestinal obstruction, formation of fistulas, fissures and abscesses. The conventional treatment is done through aminossalicilatos, corticosteroids, antibiotics and immunosuppressants, and aims to reduce the effects of the acute phase of disease and maintain clinical remission. However, there are some patients refractory or intolerant to the usual therapy, which makes important the evaluation of other treatment options, among which stands out the adalimumab. **Objective:** To evaluate effectiveness of adalimumab for induction and maintenance of clinical remission in Crohn's disease. **Methods:** An analysis was made of the main articles published in internationally recognized journals and proceedings. **Results:** The adalimumab was shown to be effective both for induction of clinical remission, and to keep it in patients with Crohn's disease who do not respond to treatment with infliximab or individuals intolerant to this drug. **Conclusion:** The benefits of adalimumab outweigh the possible adverse effects associated with it, allowing its use in Crohn's disease.

HEADINGS: Crohn Disease, complications, preventiol & control, therapy, antagonists & inhibitors, adverse effects, contraindications

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carter, M. J.; Lobo, A. J.; Travis, S. P. L. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. BMJ Publishing Group Ltd & British Society of Gastroenterology, 2004, 53: 1-16.
2. Fauci, A. S.; Lane, H. C. Doença Inflamatória Intestinal. In: Friesman, S. Harrison medicina interna. 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2006. p. 1863.
3. Ministério da Saúde. Doença de Crohn. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2007. Acesso em: 15 jul 2008. Disponível em: <http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/crohn_pcdt.pdf>
4. Drossman, D.A.; Hussar, D.A.; Phillips, S.F.; Sohn, N.; Rossi, V.G.; Walfish, J. Manual Merck. New Jersey: Merck & Co.; c2006 [atualizada em 2009; acesso em 15 set 2007]. Cap. 108: Doenças inflamatórias do intestino; Doença de Crohn; Colite ulcerosa; [aproximadamente 3 telas]. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/artigos/?id=134&cn=1120-19k> htm
5. Farrell, R. J.; Peppercom, M. A. Medical management of Crohn's disease in adults. UpToDate; Atualizada em 2008. Acesso em: 1 set 2008. Disponível em: <<http://www.uptodate.com> htm>
6. Konstantinos, Papadakis A.; Shaye, Omid A.; Vasiliasukas, Eric A.; Ippoliti, Andrew; Dubinsky, Marla C.; Loane, Jaime; Paavola, Jane; Lee, Susie K.; Price, Joanne; Targan, Stephan R.; Abreu, Maria T. Safety and Efficacy of Adalimumab (D2E7) in Crohn's Disease Patients with an Attenuated Response to Infliximab. Am J Gastroenterol, 2005, 100 (1): 75-79.
7. Pearson, D.C.; May, G.R.; Fick, G.; Sutherland, L.R. *The Cochrane Library; atualizada em 2008; aceso em 2009.* Disponível em <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003861/frame.html>
8. Alfadhli, A.A.F.; McDonald, J.W.D.; Feagan, B.G. *The Cochrane Library; atualizada em 2008; aceso em 2009.* Disponível em <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003861/frame.html>
9. Penner, R. M.; Fedorak, R. N. Adalimumab (Humira) Immunomodulator therapy in Crohn's disease; UpToDate, Atualizada em 2008. Acesso em: ago 2008. Disponível em: <<http://www.uptodate.com> htm>
10. ABBOTT. *Publishe HUMIRA® (adalimumab) Receives FDA Approval for Treatment of Crohn's Disease; aceso em: ago 2008.* Disponível em: http://www.abbott.com/global/url/pressRelease/en_US/60.5:5/Press_Release_0428.htm
11. Sandborn, W.J.; Rutgeerts, P.; Enns, R.; Hanauer, S. B.; Colombel, J. F.; Panaccione, R.; D'haens, G.; Rosenfeld, M. R.; Kent, J. D.; Pollack, P. F. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med, 2007, 146 (12): 888-890.
12. Hanauer, S.B. Human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC 1 trial. Gastroenterology, 2006, 130: 323-333.
13. Colombel, J.F. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology, 2007, 132: 52-65.
14. Sousa, H. T., Portela, F., Andrade, P.; Pina, A. P.; Leitão, M. C.; Freitas, D. Adalimumab: uma nova opção na doença de crohn?. J Port Gastreterol, 2006, 13 (5): 229-232.
15. Lewis, J.D. Anti-TNF Antibodies for Crohn's Disease - In Pursuit of the Perfect Clinical Trial, N Eng J Med, 2007, 357: 296.

16. Present, Daniel,H.; Rutgeerts, Paul; Targan, Stephan; Hanauer, Stephen B.; Mayer, Lloyd; Hogezaand, R. A. Van; Podolsky, Daniel K.; Sands, Bruce E.; Braakman, Tanja; Dewoody, Kimberly L.; Schai-ble, Thomas F.; Deventer, Sander J. H. Van. Infliximab for the Treatment of Fistulas in Patients with Crohn's Disease, *N Eng J Med*, 1999, 340: 1398.
17. Sands, Bruce E.; Anderson, Frank H.; Bernstein, Charles N.; Chey, Willian Y.; Feagan, Brian G.; Fedorak, Richard N.; Kamm, Michael A.; Korzenik, Joshua R.; Lashner, Bret A; Onken, Jane E.; Rachmile-witZ, Daniel; Rutgeerts, Paul; Wild, Gary; Wolf, Douglas C.; Marsters, Paul, A.; Trav-ers, Suzanne B.; Blank, Marion A.; Deven-ter, Sander J. Van. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease, *N Eng J Med*, 2004, 350: 876.
18. Salfeld, J.; Kupper, H. Adalimumab. *Biologics in General Medicine*. Springer Berlin Heidelberg. 1 ed., 2007, v. 1, p. 14-31.
19. Mease, P. J. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007, v. 3 (1), p. 48-133.
20. Kaplan, G. G.; Hur, C.; Korzenik J.; Sands, B. E. Influximab Dose Escalation Vs. Initiation of Adalimumab for loss of Re-sponse in Crohn's Disease: A Cost-Effectiveness Analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007, 26 (11): 1509-1520.
21. Loftus, E.V.; Feagan, B.G.; Colom-bel, J.F.; Rubin, D.T.; Wu, E.Q.; Yu, A.P.; Pollack, P.F.; Chao, J.; Mulani, P. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with crohn's disease: patient-reported outcomes of the charm trial. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103 (12): 3132-3134.
22. Scheinfeld, N. Adalimumab: a re-view of side effects. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2005, 4 (4): 637-641.
23. Mannon, Peter. GAIN for Loss: Ada-limumab for Influximab-Refractory Crohn Disease. *Ann Intern Med*, 2007, 146 (12): 888-890.
24. Peyrin-biroulet, L.; Laclotte, C.; Bi-gard, M.-A. Adalimumab rapidly induces clinical remission and response in patients with moderate to severe crohn's disease who had secondary failure to influximab therapy: results of the gain study, *Alimentary Phar-macology & Therapeutics*, 2007, 26 (11-12): 1509-1520.
25. Penner, R. M.; Fedorak, R. N. Ada-limumab for treatment of Crohn's disease in adults; UpToDate. Acesso em julho 2008; Disponível em: <<http://www.uptodate.com> htm> .
26. Banos, F. J. Tratamiento médico para enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col-ombiana de Gastroenterología* 2007, 22(4): 313-330.
27. Sandborn, W. J.; Hanauer,S.; Tre-main, W.J. An open-label study of the hu-man anti-tnf monoclonal antibody Adali-mumab in subjects with prior loss of re-sponse or intolerance to influximab for Crohns disease. *American Journal of Gas-troenterology* 2004, 99(10): 1984-1989.
28. Feagan, B. G.; Panaccione, R.; Sand-born, W. J.; D'haens, G. R.; Schreiber, S.; Rutgeerts, P. J.; Loftus, E. V. Jr.; Lomax, K. G.; Yu, A. P.; Wu, E. Q.; Chao, J.; Mulani, P. Effects of adalimumab therapy on inci-dence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008, 135 (5): 1493-1499.
29. Ho, G. T.; Mowat, A.; Potts, L. Effi-cacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractor Crohn's disease: analysis of nationwide experience in Scotland (2004-2008). *Alimentary Pharma-cology & Therapeutics* 2009, 29 (5): 527-534.

30. Hinojosa, J.; Borrás-blasco, J.; Maroto, N.; rosique-robles, D.; Alos, R.; Casterá, E. Severe Myalgia Associated with Adalimumab Treatment in a Patient with Crohn's Disease. *Annals of Pharmacotherapy*, 2008, 42 (7): 1130 – 1133.
31. Youdim, A.; Vasiliauskas, E.A.; Targan, S.R.; Papadakis, K.A.; Ippoliti, A.; Dubinsky, M.C.; Lechago, J. Paavola, J.; Loane, J.; Lee, S.K.; Gaiennie, J.; Smith, K.; Do, J.; Abreu, M.T. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflammatory Bowel Disease*, 2004, 10(4): 333-338
32. Oussalah. A.; Laclotte. C. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008, 28 (8): 966-972.
33. West. R.L.; Zelinkova .Z. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008, 28 (9): 1122-1126.
34. Rodriguez. B.I; Toribio. J. What is special about adalimumab? *Actas dermatofiliográficas* 2008, 99 (3): 28-32.
- 35) Wyneski, M.J.; Green, A. Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008, 47 (1): 19-25.
36. Comunidad de Madrid. Madrid; atualizada em maio de 2009; acesso em janeiro de 2009. Disponível em <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobtable=MungoBlobs&blobcol=urldata&blobkey=id&blobwhere=1181244738433&ssbinary=true&blobheader=application/pdf>
37. Stallmach, A.; Giese, T.; Schmidt, C.; Meuer, S.C.; Zeuzem, S.S. Severe anaphylactic reaction to infliximab: successful treatment with adalimumab - report of a case. *Gastroenterol Hepatol* 2004, 16: 627-630.
38. Baker, D.E. Adalimumab: Human recombinant immunoglobulin G1 anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody. *Rev Gastroenterol Disord* 2004, 4: 196-210.
39. Sandborn, W.J. New concepts in anti-tumour necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005, 5: 10-18.
40. Portaria nº 858 do Ministério da Saúde, 12 de novembro de 2002.
41. Ministério da Saúde. Brasil; atualizada em 2009; acesso em abril de 2009. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/divulga/sentinelas/causalidade.ppt>
42. Scielo. Brasil; atualizada em 19 de maio de 2009, acesso em abril de 2009. Disponível em <http://www.scielo.br/revistas/ag/iinstruc.htm>

ANEXOS

ANEXO A - Índice de Atividade da doença de Crohn

Variável	Fator Multiplicador	Subtotal
Média do número de evacuações líquidas ou pastosas por dia nos últimos 7 dias.	X 2	
Dor abdominal, em média nos últimos 7 dias (0-sem dor, 1- dor leve, 2- dor moderada, 3- dor acentuada)	X 5	
Sensação de bem-estar, média dos últimos 7 dias (0- bom, 1- um pouco abaixo da média, 3- ruim, 4- muito ruim, 5- terrível)	X 7	
Número de complicações 1 - artrite ou artralgia 2 - irite ou uveíte 3 - eritema nodoso ou pioderma gangrenoso ou estomatite aftóide 4 - fissura anal ou fístula ou abscesso peri-retal 5 - febre acima de 37,8° C	x 20	
Massa abdominal (0-não, 2- questionável, 5- definida)	x 10	
Hematócrito (homens: 47 menos Ht; mulheres: 42 menos Ht em %)	x 6	
Percentual acima ou abaixo do peso corporal habitual (1 menos [peso/peso habitual] x 100 (o resultado deve ser somado ou diminuído ao restante de acordo com o sinal))	x 1	
Total do IADC:		

Deve-se multiplicar o valor da coluna 1 pelo da coluna 2, anotando o resultado na coluna Subtotal. Somar todos sub-totais para encontrar o valor total do IADC.

Dessa forma, os pacientes podem ser subdivididos em:

- Doença leve a moderada (CDAI entre 150-219);
- Doença moderada a grave (CDAI entre 220-450);
- Doença grave a fulminante (CDAI acima de 450);
- Doença em remissão (CDAI abaixo de 150).

ANEXO B - Algoritmo de Naranjo

Apresentação do Algoritmo de Naranjo para a classificação das RAMs

Algoritmo de Naranjo et al.				
Questões	Sim	Não	Desconhecido	Soma Scores
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	+2	-1	0	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+1	0	0	
4. A reação reapareceu quando da sua readministração?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	-1	+2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	+1	0	0	
8. A reação aumentou com uma dose maior ou reduziu com uma dose menor?	+1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0	
TOTAL:				

Fonte: www.anvisa.gov.br/divulga/sentinelas/causalidade.ppt

Classificação das RAM aplicando o Algoritmo de Naranjo

Classificação das RAM aplicando o Algoritmo de Naranjo	
Somatório dos Scores	Classes de Causalidade
9 ou +	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou -	Duvidosa

Fonte: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/sentinelas/causalidade.ppt>

ANEXO C - Normas da revista Arquivos de Gastroenterologia

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- Scope and policy
- Preparation of manuscripts
- Instructions for electronic manuscript submission

Scope and policy

The journal **Arquivos de Gastroenterologia** (Archives of Gastroenterology) a quarterly journal is the Official Publication of the Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Gastroenterologia - IBEPEGE (Brazilian Institute for Studies and Research in Gastroenterology), Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva - CBCD (Brazilian College of Digestive Surgery) and of the Sociedade Brasileira de Motilidade Digestiva - SBMD (Brazilian Digestive Motility Society), is dedicated to the publishing of scientific papers by national and foreign researchers who are in agreement with the aim of the journal as well as with its editorial policies. Scientific papers sent for publication should be unpublished and intended exclusively for **Arquivos de Gastroenterologia**.

Preparation of manuscripts

Papers for publication should be submitted in triplicate typed double-spaced (authors are advised to keep a copy for their own files) on the white bond paper ISO A4 (210 x 297 mm) with margins of at least 2.5 cm (1 in) and all pages numbered consecutively, beginning with the title page.

Each manuscript submitted to **Arquivos de Gastroenterologia** should be arranged as follows:

1) title;

2) author(s) name(s);

3) the departament and institution where the work was performed;

4) the name, telephone number, FAX number, electronic address and postal correspondence address of author to whom galley proofs and requests for reprints should be sent;

5) acknowledgement of grants and other financial support;

6) structured abstract - the papers should be sent with abstract in English (200 words at least); abbreviations, footnotes and references should be avoided;

7) key words (3 to 10). Whenever possible, use terms of Medical Subject Headings (MESH) list from MEDLINE;

8) introduction;

9) literature;

10) material;

11) method;

12) results;

13) discussion;

14) conclusions;

15) references - arranged in alphabetical order of author's last name (or the name of the first author, in case of more than one). Abbreviations of journals should conform to those used in INDEX MEDICUS. The references are identified in the text by arabical numerals in parenthesis. The style of the references follow the format of the 'Vancouver style': *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals of the International Committee of Medical Journal Rditors (ICMJE)*, complete text in: *Ann Intern Med* 1997;126:36-47; *N Eng J Med* 1991;324:424-8 or in Canadian Medical Association site: http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/8451/la_id/1.htm. The references are identified in the text by arabical numerals in parenthesis.

Exemples:

Journal article (list all authors and do not use "et al."):

Ribeiro Jr U, Ceconello 1, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, Pinotti HW. Squamous cell carcinoma of the esophagus and multiple primary tumors of the upper aerodigestive tract. *Arq Gastroenterol* 1999;36:195-200.

Books and other monographs (list all authors/editors and do not use "et al."):

Castell DO, Richter JE, editors. *The esophagus*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

Chapter in a book (list all authors and do not use "et al."):

Cohen RV, Roll S, Schaffa TD. *Hernioplastia incisional videolaparoscópica*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso; 1999. p. 127-31.

Dissertations and thesis:

Cecconello 1. Contribuição ao conhecimento e histopatologia do colédoco. [Dissertação de mestrado]. São Paulo: Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Gastroenterologia - IBEPEGE; 1979,

Published proceedings paper (list all authors and do not use "et al."):

Nasi A, Cenatti A, Falcão A, Cecconello 1, Sallum RAA, Pinotti HW. Evaluation of lower esophageal sphincter pressure by two variant techniques in patients with endoscopic reflux esophagitis [abstract]. In: Meeting abstracts of the Esophagus '98: 7th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus; 1998; Montreal, Canada. Can J Gastroenterol 1998;12Suppl.B:93B.[Abstract 278].

TABLES - Number tables in arabic numbers and supply a legend for each. Explanatory matter should be placed in footnotes as well as nonstandard abbreviation that are used. Do not use internal horizontal or vertical rules.

ILLUSTRATIONS - Photographs, graphics and drawings should be sent sharp, glossy, black-and-white photographic prints, usually 127 mm x 178 mm. Each illustration should have a label pasted on its back indicating its number, the first author's name and the article's title. Illustrations in colour only if the author pays for the extra cost.

Instructions for electronic manuscript submission

The journal **Arquivos de Gastroenterologia** accept submission of electronic versions of manuscripts in conjunction with the traditional paper version. The preferred storage medium is a 3 1/2 inch disk in an MS-DOS compatible format. Files should be submitted in the Microsoft Word word processing format or through the following electronic addresses: arqgastr@hospitaligesp.com.br or revista@cbcd.org.br. While we can convert from other word processing formats, the vagaries of the conversion process may on introduce errors. Do not submit ASCII files.

Each submitted disk must be clearly labeled with the name of the author, item title, type of equipment used to generate the disk, word processing program (including version number), and file names used.

The file submitted on disk must be the final corrected version of the manuscript and must agree with the final accepted version of the submitted paper manuscript. The disk submitted should contain only the final version of the manuscript. Delete all other material from the disk.

Please follow the general instruction on style/arrangement and, in particular, the references style as given above.

Illustrations and tables will be handled conventionally. However, figure and table legends should be included at the end of the electronic file.

Nonstandard characters (greek letter, mathematical symbols, etc) should be coded consistently throughout the text. Plase, make a list of such characters and provide a listing of the codes used.