



ARTIGO DE REVISÃO

Terapia biológica com o infliximabe na doença de Crohn

Biological therapy with infliximab in Crohn's disease

ADRIANE FERREIRA DA SILVA¹ | GABRIEL LEAL CHAMUSCA DE LUNA² | LUCIANO CÉSAR SILVA DOS SANTOS³

¹Graduanda em Farmácia, Centro Universitário Uni-FTC, Salvador-Ba, Bahia, Brasil

²Graduando em Farmácia, Centro Universitário Uni-FTC, Salvador-Ba, Bahia, Brasil

³Farmacêutico, Doutor, Centro Universitário Uni-FTC, Salvador-Ba, Bahia, Brasil.

Histórico:

Recebido em 19/10/2022

Revisado em 09/12/2022

Aceito em: 16/12/2022

Publicado em: 16/12/2022

Palavras-chave

Doença de Crohn.

Infliximabe.

Terapia biológica.

Keywords

Crohn Disease.

Infliximab.

Biological Therapy.

Resumo. A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica, com caráter autoimune, acomete qualquer parte do trato gastrointestinal. Marcada por períodos de recidivas e remissões. Dentre os medicamentos usados para tratamento desta patologia o Infliximabe é uma terapia biológica de primeira escolha para os pacientes com DC moderada, grave e fistulizante. Age bloqueando as ações do Fator de Necrose Tumoral Alfa, responsável por promover a resposta inflamatória. Objetivo: Realizar um levantamento bibliográfico de evidências clínicas sobre a eficácia da terapia biológica com Infliximabe no tratamento da Doença de Crohn e suas possíveis complicações. Método: Revisão bibliográfica utilizando banco de dados científicos indexados publicados entre os anos de 2011 a 2022, utilizando os seguintes descritores: Doença De Crohn; Infliximabe; Terapia Biológica. Resultados: A importância do Infliximabe na DC é evidenciada pela eficácia na indução e manutenção da remissão, além de reduzir o número de hospitalizações, cirurgias e promover a cicatrização da mucosa. As complicações estão relacionadas à imunossupressão. Conclusão: O uso consciente do Infliximabe na DC favoreceu a melhora na qualidade de vida dos pacientes. Portanto, é essencial que os profissionais de saúde estejam cientes dos riscos e benefícios da terapia biológica para que possam promover um tratamento com segurança e eficácia.

Abstract. Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease, with an autoimmune character, that affects any part of the gastrointestinal tract. Marked by periods of relapses and remissions. Among the drugs used to treat this pathology, Infliximab is a biological therapy of first choice for patients with moderate, severe and fistulizing CD. It acts by blocking the actions of Tumor Necrosis Factor Alpha, responsible for promoting the inflammatory response. Objective: To carry out a literature review of clinical evidence on the effectiveness of biological therapy with Infliximab in the treatment of Crohn's Disease and its possible complications. Method: Bibliographic review using indexed scientific database published between the years 2011 to 2022, using the following descriptors: Crohn's Disease; Infliximab; Biological Therapy. Results: The importance of Infliximab in CD is evidenced by its effectiveness in inducing and maintaining remission, in addition to reducing the number of hospitalizations, surgeries and promoting mucosal healing. Complications are related to immunosuppression. Conclusion: The conscious use of Infliximab in CD favored an improvement in the quality of life of patients. Therefore, it is essential that healthcare professionals are aware of the risks and benefits of biological therapy so that they can promote treatment safely and effectively.

¹orcid.org/0000-0003-1710-3674

²orcid.org/0000-0002-1632-5673

³orcid.org/0000-0003-4169-4726

Introdução

A Doença de Crohn (DC) é um processo inflamatório crônico, progressivo e com característica autoimune que pode lesionar qualquer parte do trato gastrointestinal (da boca ao ânus). Ela afeta principalmente o íleo terminal, a região perianal e o colón, podendo se espalhar a órgãos adjacentes. Suas principais formas de apresentação são: inflamatória, estenótica e fistulizante/penetrante¹.

Os sintomas da DC incluem dor abdominal, diarreia, náusea, perda de apetite, perda de peso, fadiga e sangramento retal. A DC é marcada por períodos de recidivas e remissões. A remissão ocorre quando os doentes têm a redução ou ausência dos sintomas, é o período em que se mantém sob controle com o tratamento adequado².

A ausência de resultados mais efetivos com as drogas habitualmente utilizadas (salicilatos, antibióticos, corticosteroides e imunossupressores) estimulou o desenvolvimento de novos tratamentos com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com diagnóstico da DC, sendo o principal avanço alcançado a introdução das drogas biológicas³.

A terapia biológica baseia-se na utilização de drogas anti-TNFs, que consistem em anticorpos que reconhecem e ligam-se a outras proteínas específicas, neste caso, o TNF- α (Fator de Necrose Tumoral - Alfa). Assim, a ligação do anticorpo ao TNF- α não permite a reativação do sistema imunológico, não há lesão do tecido saudável e não há formação da inflamação⁴.

Na DC, o TNF- α está elevado nas fezes, mucosa e sangue, e o desequilíbrio entre secreção e sua inibição está relacionado com a patogênese da doença. A ativação inadequada e sem restrição da sinalização do TNF- α produz inflamação, assim, o mecanismo de bloqueio desta citocina tem sido usado no tratamento da DC⁵.

O Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α , constituído de 75% de proteína humana e 25% de proteína de camundongo. Foi o primeiro agente biológico a ser indicado no tratamento da Doença de Crohn, tendo seu uso aprovado nos EUA em 1998 pela Food and Drug Administration (FDA) e no Brasil em 2000, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA⁶.

Infliximabe é indicado em casos de pacientes que apresentam formas moderadas a graves da doença, que não respondem e/ou aqueles que desenvolvem efeitos adversos graves à terapia convencional. O Infliximabe é utilizado tanto para induzir a remissão durante períodos de exacerbação da doença, quanto para a manutenção da remissão⁷.

A escolha do tratamento da terapia biológica é complexa e envolve o devido esclarecimento sobre os efeitos do medicamento. Apesar de seu resultado ser efetivo no controle e na manutenção da remissão da doença, os efeitos indesejáveis da imunossupressão incluem quadros infecciosos e um possível risco de

neoplasias, portanto, para iniciar a imunoterapia os pacientes devem ser selecionados de acordo com as necessidades individuais de cada condição clínica³.

É de grande relevância pública o conhecimento do uso da terapia biológica aos indivíduos com o diagnóstico da DC, tendo em vista a gravidade desta doença e sua repercussão na qualidade de vida dos pacientes. Conhecer os efeitos benéficos e complicações do uso do Infliximabe pode contribuir para um tratamento mais eficaz e seguro, além de possibilitar ações para reduzir os impactos negativos causados pela doença^{4,5,6}.

Sendo assim, este estudo tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca da importância da terapia biológica com Infliximabe no tratamento da Doença de Crohn e suas possíveis complicações.

Materiais e Métodos

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão literária caracterizada como estudo retrospectivo e descritivo, entre os meses de janeiro a setembro de 2022. Foram selecionados 25 artigos de 1.881 publicados, nos idiomas português, espanhol e inglês entre os anos de 2010 a 2022, como apresentado na Figura 1.

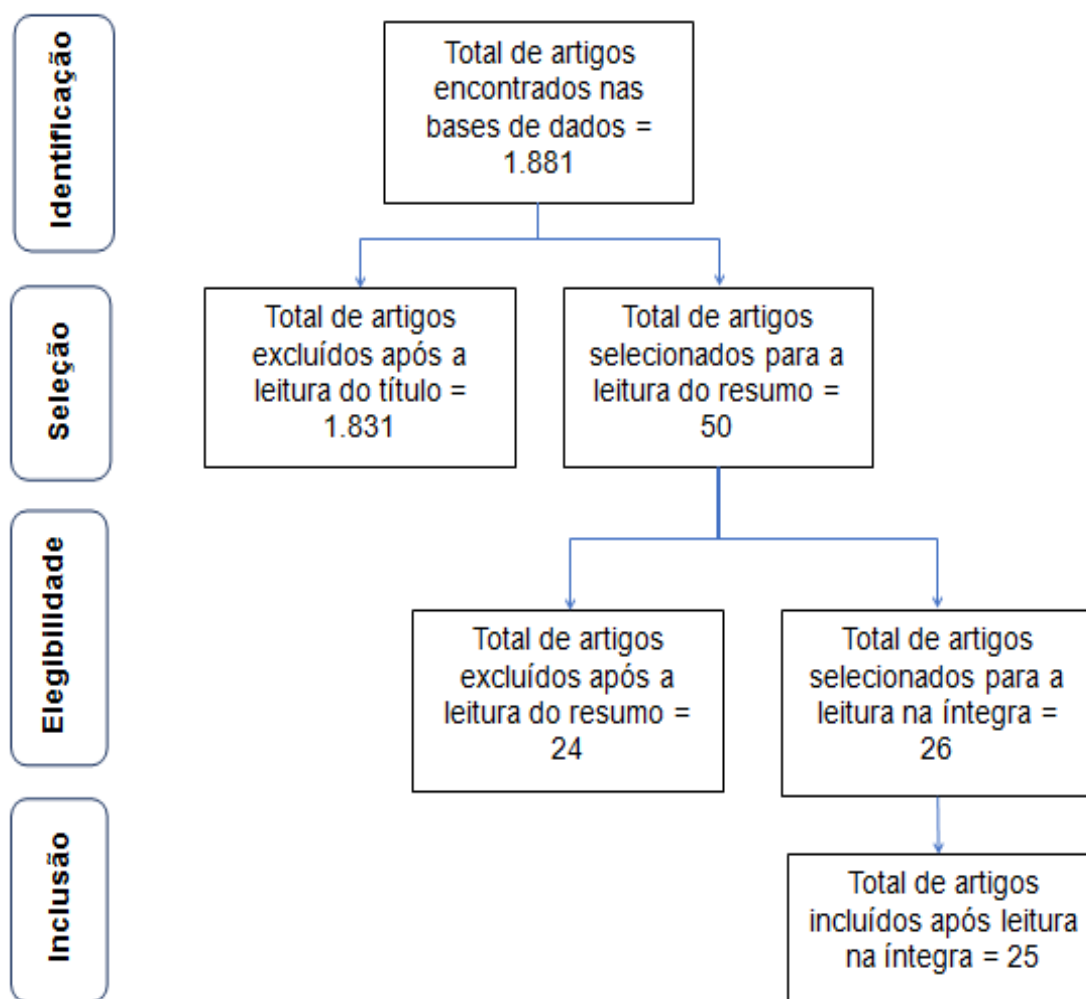
Foram utilizados os seguintes descritores: Doença Crohn (Crohn's Disease/Enfermedad de Crohn), Infliximabe (Infliximab/Infliximab), Terapia Biológica (Biological Therapy/Terapia Biológica). Como critério de inclusão deu-se preferência a artigos e publicações científicas que continham no título um ou mais descritores, além de artigos que contemplavam informações sobre as doenças inflamatórias intestinais e o Fator de Necrose Tumoral. Como critérios de exclusão foram eliminados artigos, dissertações e monografias que não apresentavam nenhum dos descritores e que não dissertaram sobre as doenças inflamatórias ou o Fator de Necrose Tumoral Alfa. Foram utilizados como base de dados indexadas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Resultados e Discussão

A Doença de Crohn pertence ao grupo das Doenças Inflamatórias Intestinais, têm características crônicas, autoimune e possui períodos de recidivas e remissões. Existem diversas classes farmacológicas usadas em seu tratamento, por exemplo: aminossalicilatos, antibióticos, corticosteróides e imunossupressores. O diagnóstico diferencial ainda é de difícil conclusão, pois, seus sinais e sintomas assemelham-se aos de outras doenças¹.

Costa de Assunção e colaboradores⁸, identificaram o perfil epidemiológico de pacientes com Doença de Crohn, acompanhados no Hospital Geral

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão de artigos pelo método PRISMA.



Fonte: Elaborada pelos autores.

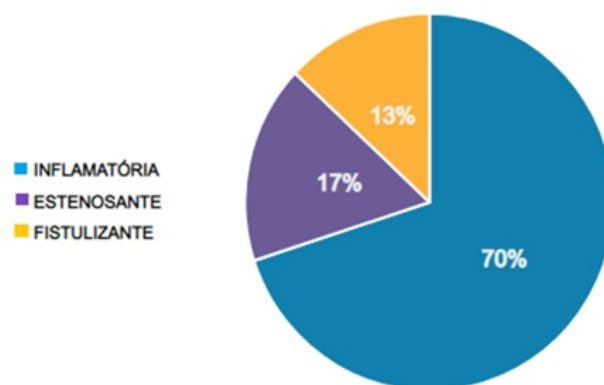
Roberto Santos (HGRS) em Salvador, Bahia, no período de um ano (2017-2018), mediante a aplicação de questionário e revisão de prontuários. Foi observado que, entre os 116 pacientes com a DC, não houve distinção entre os sexos e grande parte dos pacientes era de pardos e negros, provenientes da zona urbana e com baixa condição socioeconômica. A faixa etária com o diagnóstico era entre 17 a 40 anos de idade.

De acordo com Silva e colaboradore⁹, as principais formas de apresentação da DC são: inflamatória, estenótica e fistulizante/penetrante. A DC inflamatória é caracterizada pela presença de inflamação, sem evidências de estenose ou fístula; A forma estenosante caracteriza-se pelo estreitamento do lúmen enquanto na fistulizante ocorrem fistulas abdominais e/ou perfuração intestinal^{10,11}.

Como apresentado na Figura 2, a forma inflamatória é a mais frequente com 70% dos casos e caracteriza-se por dor abdominal, diarreia recorrente, febre, anorexia, e em crianças e adolescentes pode ocorrer o retardamento do crescimento e puberdade tardia. A estenosante ocorre em 17% dos casos, evidencia-se por cólicas, obstrução intestinal, diarreia,

muco sanguinolenta ou purulenta e dor periumbilical. A fistulizante ocorre em 13% dos casos, sendo considerada a forma de apresentação mais grave da DC, manifesta-se com sintomatologia semelhante às formas anteriores ou de maneira assintomática⁹.

Figura 2. Frequência de casos segundo gravidade da Doença de Crohn



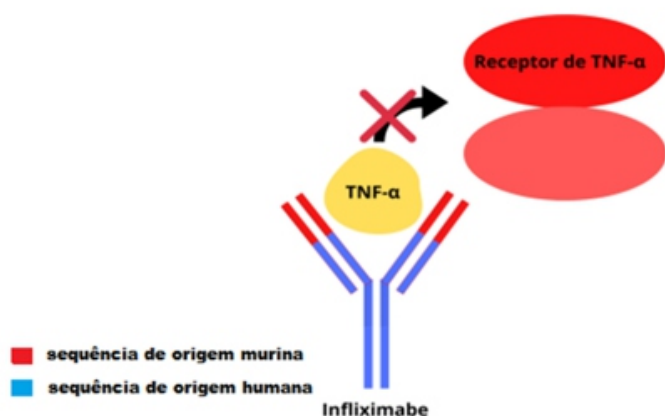
Fonte: Aloï et al.⁽¹¹⁾ - Adaptado.

Embora a etiologia da DC ainda seja desconhecida, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foi reconhecido como essencial na fisiopatologia dessa doença inflamatória, esse conhecimento levou ao desenvolvimento de terapias biológicas como os anticorpos monoclonais anti-TNF- α que, em comparação a terapêutica convencional, apresentam maiores taxas de indução e manutenção da remissão em pacientes com DC⁷.

O Infiximabe (IFX) é um anticorpo quimérico do isotipo IgG1 produzido por recombinação do DNA humano e murino, através de culturas celulares de ovários de camundongos e proteína humana. A porção de camundongo contém o sítio de ligação para o TNF- α , e a parte humana é responsável pela função efetora⁶.

O infliximabe se liga às formas monomérica, trimérica e transmembranar do TNF- α e forma complexos indissociáveis, impedindo que o fator de necrose tumoral se ligue com seus receptores, como apresentado na figura 3. Dessa forma, não ocorre o sinal celular e nem as funções biológicas mediadas por ele, que incluem inflamação, ativação, proliferação e recrutamento celular, produção de quimiocinas, angiogênese e degradação da matriz extracelular¹².

Figura 3. Mecanismo de ação do Infiximabe.



Fonte: Neto, Souza, Andrade⁽¹²⁾ - Adaptado

O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) é uma citocina responsável por promover a resposta inflamatória. Quando ocorre um desequilíbrio que resulta na superprodução desta citocina por monócitos, macrófagos e células T, há como resultado uma série de complicações que influenciam o surgimento de diversas doenças autoimunes como a Doença de Crohn¹³.

A partir da análise da tabela 1, é possível verificar que diversos estudos corroboram com a eficácia e eficiência do Infiximabe no tratamento da indução e na manutenção da remissão da Doença de Crohn.

O uso do Infiximabe está indicado para indivíduos que possuem a DC moderada, grave e fistulizante. Esta droga tem meia-vida de 9,5 dias, e sua posologia recomendada é cerca de 5 mg/kg, administrada via intravenosa (IV), nas semanas

0, 2 e 6 de tratamento como método de indução. Para a manutenção, utiliza-se a dose de 5 mg/kg a cada 8 semanas²⁰.

Singh e colaboradores¹⁵ e Mao e colaboradores¹⁶, destacaram que houve uma redução do número de hospitalizações, assim como ressaltaram Zaltman e colaboradores¹⁸ e Yang e colaboradores¹⁹, e no número de cirurgias com o uso do Infiximabe em pacientes diagnosticados com a Doença de Crohn moderada, grave e fistulizante. As intervenções cirúrgicas servem para extrair as zonas afetadas do intestino por estenoses, abscessos e fístulas que não cicatrizam.

Dretzke e colaboradores¹⁴, Sobrado, Leal, Sobrado⁷ e Zaltman e colaboradores¹⁸, descreveram que este agente biológico apresentou eficácia na cicatrização da mucosa, pois atua neutralizando o TNF- α circulante.

Ainda segundo Dretzke e colaboradores¹⁴, um dos benefícios do Infiximabe é o fechamento das fístulas na mucosa causadas pela grande extensão da lesão na DC, caracterizada pela formação de canais anormais de conexão do intestino com a pele ou outros órgãos. Singh e colaboradores¹⁵, destacou o uso deste agente biológico como a primeira escolha para a indução da remissão desta doença, devido a um maior número de evidências da sua eficácia. Mesmo diante da possibilidade de outras terapias para o tratamento da DC, a monoterapia com infliximabe resulta em taxas significativamente maiores de remissão clínica entre os pacientes com a Doença de Crohn moderada a grave²⁰.

Sobrado, Leal, Sobrado⁷, ressaltam que os pacientes tratados com esta terapia biológica apresentaram uma alta resposta inicial durante o tratamento, com ação na redução dos sintomas e da inflamação decorrente da Doença de Crohn. Entretanto, um número significativo de pacientes, cerca de 30%, perde resposta ao longo do tempo. No resultado a longo prazo, 40% não apresentam benefício sustentado com esta terapia. As principais causas para a falta de resposta incluem: dose insuficiente (baixos níveis séricos da droga) e o desenvolvimento de anticorpos contra a droga²¹.

Apesar de a terapia monoclonal ser um grande avanço para a indução e manutenção da remissão da DC, seu uso pode apresentar algumas complicações, pois, quando a resposta imune é suprimida em função do tratamento, as infecções são mais comuns de ocorrer. Suas possíveis complicações estão relacionadas a uma importante desordem imunológica, levando ao aparecimento de reações alérgicas, neoplasias, infecções fúngicas, virais e, principalmente, bacterianas como a tuberculose e pneumonia^{14,17,18,19}.

A inibição do TNF- α pelo infliximabe gera o risco de desenvolvimento de infecções oportunistas, pois, a citocina quando em concentrações normais, desempenha diversas funções no controle de infecções no organismo. O TNF- α aumenta a fagocitose dos agentes patogênicos por parte dos macrófagos e sua

TABELA 1. Estudos que evidenciam a eficácia e eficiência do uso de medicamentos biológicos anti-TNF na Doença de Crohn.

TÍTULO/ AUTORES	TIPO DE ESTUDO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	CONCLUSÃO
A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor -alpha (TNF - α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. Dretzke et al. ⁽¹⁴⁾	Revisão sistemática	1A	Boa resposta durante indução e manutenção do tratamento terapêutico; Alta remissão clínica; Fechamento de fístulas; Cicatrização da mucosa intestinal; Baixa incidência de efeitos colaterais/reações adversas. Reação aguda atribuída à infusão do medicamento; Risco de infecções oportunistas como Tuberculose e Pneumonia.
Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis Singh et al. ⁽¹⁵⁾	Revisão sistemática	1A	Agente mais eficaz para indução em pacientes virgens de biológico. Redução das taxas de hospitalização.
Therapies for Crohn's disease: a clinical update Sobrado, Leal, Sobrado ⁽⁷⁾	Estudo retrospectivo	2A	Cicatrização da mucosa; Indução e manutenção da remissão.
Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. Mao et al. ⁽¹⁶⁾	Revisão sistemática	1A	Significante redução no número de hospitalizações e cicatrização da mucosa; Eficaz na obtenção de resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão.
Risk for overall infection with anti-TNF and anti-integrin agents used in IBD: a systematic review and meta-analysis Shah et al. ⁽¹⁷⁾	Revisão sistemática	1A	Eficaz na remissão e manutenção com menor probabilidade de desenvolver infecções em relação aos pacientes que faziam uso do placebo como terapia ativa. Risco de infecções oportunistas.
Crohn's disease-treatment with biological medication. Zaltman et al. ⁽¹⁸⁾	Estudo retrospectivo	2A	Promove a cicatrização da mucosa; Indução e manutenção da remissão; Redução da necessidade de procedimentos cirúrgicos. Risco de neoplasias, infecções fúngicas e bacterianas.
Efficacy and safety of adalimumab in comparison to infliximab for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis Yang et al. ⁽¹⁹⁾	Revisão sistemática	2A	Reduz a necessidade de tratamento cirúrgico; Indução da remissão e manutenção. Propensos a ter reações alérgicas e de infusão do medicamento.

Fonte: Elaborada pelos autores.

sua produção é crucial para a formação dos granulomas, os quais realizam a captura e previnem a sua disseminação²².

Zaltman e colaboradores¹⁸, Colombel e colaboradores¹⁹, relatam interações medicamentosas do infliximabe com agentes imunomoduladores como Azatioprina e Metotrexato, como também, estes autores descrevem que a associação destes medicamentos com o infliximabe, resultam na potencialização da ação e uma possível melhora do quadro clínico do paciente. Contudo, segundo Costa de Assunção e colaboradores⁸, não há aumento significativo da resposta terapêutica com o uso da terapia combinada com outros imunossupressores na remissão da DC, quando comparado à monoterapia com o infliximabe.

Jacomini e Silva²⁴ identificaram que o uso concomitante do infliximabe com outros agentes biológicos como Abatacept, Anakinra e Rilonacept não é recomendado devido ao aumento da imunossupressão e o risco de infecções graves.

Os anticorpos monoclonais anti-TNF- α são contraindicados para pacientes com infecções ativas ou com alto risco de desenvolvê-las, indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva moderada ou grave, gestantes ou lactantes, diagnóstico atual ou precedente de neoplasia, infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla, artrite séptica nos últimos doze meses, úlcera crônica dos membros inferiores, hipersensibilidade a proteínas murinas ou qualquer elemento presente na composição da droga²⁵.

Ainda de acordo Mota e colaboradores²⁵, a administração de vacinas com componentes vivos atenuados devem ser realizadas de três a quatro semanas antes do início da terapia biológica com Infliximabe, a fim de garantir que a replicação viral seja concluída antes da alteração imunológica causada pelo uso do agente biológico. Caso contrário, em vigência ao tratamento, é necessário o adiamento vacinal por, pelo menos, o tempo correspondente a quatro meias-vidas séricas da droga.

Segundo Cha²³, é possível diminuir a possibilidade de uma complicação se o Infliximabe for utilizado de maneira adequada. É importante identificar quais pacientes possuem potencial em sofrer mais danos do que benefícios com a imunossupressão causada pela ação do Infliximabe e promover a escolha da terapia de acordo com as características de cada paciente. Nesse sentido, o uso do infliximabe, ainda que seguro e eficaz, requer o monitoramento, principalmente, em pacientes com quadro clínico grave³.

Instruir e monitorar os pacientes em potencial é uma vigilância clínica que deve ser mantida durante e após o tratamento com Infliximabe, visto que, apesar de possuir uma baixa incidência dessas complicações, ainda há um risco eminente e preocupante, por isso, é necessária uma atenção rigorosa quanto aos aspectos clínicos individuais e acompanhamento dos pacientes em uso desta terapia¹⁴. Todos devem ser devidamente

advertidos para evitar a exposição aos possíveis fatores de risco.

Conclusão

O infliximabe foi o primeiro anticorpo monoclonal usado como terapia biológica, possui grande importância para a indução e manutenção da remissão de formas moderada, grave e fistulizante desta doença, assim como, redução no número de hospitalizações, cirurgias e um comprovado aumento de casos de cicatrização da mucosa. Ele age bloqueando o fator de necrose tumoral que é o responsável por promover a ação inflamatória e está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Apesar de eficaz e seguro, seu uso deve ser monitorado, pois, pode levar ao aparecimento de algumas complicações relacionadas à imunossupressão, tendo como consequência o surgimento de infecções oportunistas. O diálogo e a comunicação aberta entre a equipe multiprofissional e o paciente são necessários para garantir que qualquer decisão tomada sobre a prescrição, ou não, desse agente seja respeitada. Isso pode promover a adesão e estimular a aceitação do tratamento, além da melhora do resultado terapêutico.

Assim, para fornecer aos pacientes um curso de tratamento adequado e seguro, é imprescindível que os profissionais que atuam na assistência à saúde estejam cientes de todos os riscos e benefícios que o Infliximabe pode causar. O farmacêutico possui um importante papel na educação terapêutica sobre o tratamento, orientando o paciente acerca das possíveis reações adversas e interações medicamentosas, contribuindo para uma melhor adesão ao tratamento.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuições dos autores: Todos os autores realizaram a pesquisa bibliográfica e contribuíram para coleta, análise e interpretação de dados, redação, revisão do manuscrito, criação de figuras e tiveram a responsabilidade final pela decisão de enviar para publicação.

Referências

1. Sindhu RK, Goyal A, Das J, Neha, Arora S. Crohn's disease: symptoms, diagnosis, management by medical and alternative treatment. *Pharmaceutical Sciences Asia. Mahidol University - Faculty of Pharmacy*; 2021 (48):204–23.
2. da Silva AL, Silva RG, Rodrigues BDS. Doença de Crohn. *Rev Bras Med*. 1996 jul;53(7):575–94.
3. Trindade M, Carolyne Pontes Morcerf C, Lozano Espasandin V. Terapia biológica na doença de Crohn: quando iniciar? *Rev Soc Bras Clin Med*. 2019 (17).

4. de Vos M, Dhooghe B, Vermeire S, Louis E, Mana F, Elewaut A, et al. Efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate to severe inflammatory bowel disease who failed at least two TNF antagonists. *United European Gastroenterol J*. 2018 abr 1;6(3):439–45.
5. Moreira Amorim G, Nascimento Saporiti L. Avaliação da resposta terapêutica ao infliximabe em pacientes com Doença de Crohn. *GED gastroenterol endosc.dig*. 2011;30(3):96–102.
6. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Montoiro-Allué R, López-Del Val A. Cost-effectiveness analysis of infliximab, adalimumab, golimumab and vedolizumab for moderate to severe ulcerative colitis in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2018 maio 4;18(3):321–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1411193>
7. Sobrado CW, Leal RF, Sobrado LF. Therapies for Crohn's disease: a clinical update. *Arq Gastroenterol*. 2016 jul 1;53(3):206a–211.
8. Santos MCDA, Oliveira FDA, Andrade LD, Mariano VD, Pimentel AM, Surlo VC, et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com Doença de Crohn em uso de terapia biológica de um centro de referência em Salvador, Bahia. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(3):32489–502.
9. Neri de Novais Silva I, Gomes Nóbrega viviane, Silva J, Silva Brto Beatriz, et al. Manifestações do trato gastrointestinal superior em pacientes com doença inflamatória intestinal atendidos em serviço de referência em Salvador-BA. *GED gastroenterol endosc dig*. 2017;36(2):39–44.
10. Ke M, Andrade. Aspectos sociodemográficos e clínicos relacionados à Doença de Crohn em adolescentes. *Enfermagem em foco*. 2021;12(5):957–63.
11. Aloï M, Lionetti P, Barabino A, Guariso G, Costa S, Fontana M, et al. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(4):597–605.
12. Neto AV de S, Souza M de O, Andrade GF. Biofármacos usados para o tratamento de artrite reumatoide: uma revisão de literatura. *Health and Biosciences*. 2022 nov 22;3(1):1–25.
13. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. *Immune Network. Korean Association of Immunologists*; 2017(17):25–40.
14. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor- α inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. 15, *Health Technology Assessment*. 2011 (15): 1–250.
15. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Hassan Murad M, Loftus Jr. E v. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2014 dez 1;89(12):1621–35. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.019>.
16. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2017 (45): 3–13.
17. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for overall infection with anti-TNF and anti-integrin agents used in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017 (23): 570–7.
18. Zaltman C, Amarante H, Brenner MM, Magalhaes Costa MH, Flores C, Franco Leal R, et al. Crohn's disease - treatment with biological medication. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(4):554–67.
19. Yang HH, Huang Y, Zhou XC, Wang RN. Efficacy and safety of adalimumab in comparison to infliximab for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2022 jun 26;10(18):6091–104.
20. Frédéric Colombel J, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease abstract. 2010.
21. Sobrado CW, Leal RF, Sobrado LF. Terapia farmacológica em portadores de doença de Crohn: uma atualização clínica. *Arq Gastroenterol*. 2016 jul 1;53(3):206b–211.
22. Lopes DM de A, Pinheiro VGF, Monteiro HSA. Impacto do diagnóstico e tratamento de tuberculose latente em pacientes submetidos à terapia imunobiológica: experiência de quatro anos em área endêmica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2019;45(6).
23. Cha JM, Park D il, Park SH, Shin JE, Kim WS, Yang SK. Physicians should provide shared decision-making for anti-TNF therapy to inflammatory bowel disease patients. *JKorean Med Sci*. 2017;32(1):85–94.
24. Jacomini LCL, Silva NAD. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossuppressores sintéticos e biológicos. *Brazilian Journal of Rheumatology*. 2011;51(2):161–174.
25. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GDRC, Laurindo IMM, et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento da artrite reumatoide e espondiloartrites. *Brazilian Journal of Rheumatology*. 2015;55(3):281–309.