



## Infliximab para tratamento da Doença de Crohn: da descoberta aos tempos atuais

### Infliximab for the treatment of Crohn's disease: the current times the discovery

Recebido em 02/05/2012

Aceito em 01/07/2012

Talita Odriane Custodio Leite<sup>1\*</sup> & Maria Eline Matheus<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pós-graduação em Farmacologia da Associação Brasileira de Farmacêuticos (ABF)

<sup>2</sup>Docente orientadora, Programa de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

#### RESUMO

A Doença de Crohn é uma patologia crônica inflamatória que atinge a região do trato gastrointestinal, em especial o íleo (intestino). Desde o seu descobrimento, o tratamento estava relacionado somente à remediação dos sintomas. Porém, a terapia com Fator de Necrose Anti-Tumoral (anti-FNT), principalmente o Infliximab, primeiro fármaco com este direcionamento aprovado para tratamento desta doença, tornou-se uma revolução para os pacientes, sendo responsável pela melhora da qualidade de vida dos mesmos por todos esses anos. O objetivo deste trabalho é o de revisar e analisar o andamento da utilização deste medicamento de acordo com dados publicados em literatura, além da eficácia e da segurança proporcionadas pelo fármaco.

**Palavras chave:** Doença de Crohn, intestino, inflamação, imunossupressão

#### ABSTRACT

Crohn's Disease is a chronic inflammatory pathology that affects the gastrointestinal tract, especially the ileum (bowel). Since its discovery, the treatment was related to the remediation of the symptoms only. However, therapy with anti-Tumor Necrosis Fator (anti-TNF), specially the Infliximab, first approved drug for this disease treatment, has become a revolution for the patients, and is responsible for their quality of life improvement for all these years. The aim of this paper is to review and analyze the progress of this medication utilization according to data published in the literature as well as its efficacy and safety.

**Keywords:** Crohn's Disease, bowel, intestine, inflammation, immunosuppression

#### INTRODUÇÃO

Na Doença de Crohn (DC) muitos danos são causados pelas células imunológicas que afetam a região do tubo digestivo desde a boca até o ânus, sendo a região mais afetada a do íleo, de acordo com a Associação Americana de Gastroenterologia (*American Gastroenterological Association* ou AGA). Ocorre, posteriormente, a formação de granulomas e inflamação em regiões distintas por um período, intercaladas por outros completamente saudáveis (Baumgart & Sandborn, 2007). Os sintomas são variados, sendo os mais comuns, dor abdominal, diarreia, vômito, com posterior perda de peso. Pode ocorrer eliminação de sangue, muco ou pus nas fezes. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extra-intestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas. O maior número de

casos surge tipicamente na segunda e terceira década de vida, ocorrendo outro pico entre os 60 e 80 anos, mais frequente em mulheres (Fauci *et al.*, 2008). Ela é de gênese desconhecida, com provável causa na interação entre imunologia, ambiente – como vírus ou bactéria que afete a região, causando reação inflamatória descontrolada – e suscetibilidade individual, e inicialmente foi considerada uma doença autoimune (Torres & Ríos, 2008).

Esta patologia é subdividida em três fenótipos: inflamatória, fistulosa e fibroestenose. O desenvolvimento da inflamação ocorre na maioria dos pacientes, causando posteriormente complicações na estruturação e na penetração pela inflamação não controlada (Hyllenius *et al.*, 2004).

O perfil da doença está relacionado a níveis elevados de

\* Contato: Talita Odriane Custodio Leite, Av. Athos da Silveira Ramos, 149, bloco A, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 21949-909, Brasil: +55 (21) 2562-7246 Fax.: +55 (21) 2562-7559, E-mail: talitacustodio@gmail.com

interleucina-12 (IL-12), interferon  $\gamma$  e fator de necrose tumoral alfa (Brunton *et al.*, 2006), sendo o último o mais importante na terapêutica. De acordo com a análise genética, em 1996, Hugot *et al* relataram pela primeira vez a existência de uma mutação no gene denominado Domínio 2 de Oligomerização da Ligação dos Nucleotídeos (NOD2, ou então CARD15) com localização no locus IBD1 do cromossoma 16, com estudos posteriores realizados, permitindo confirmar os achados dos cientistas e também descobrir novos loci (data cerca de 9 – IBD1-9) associados à doença. O gene encontrado está relacionado a produção de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, manutenção da homeostasia intestinal/tolerância oral e produção de defensinas – funções importantes na regulação da imunidade inata, integridade da barreira epitelial e eliminação microbiana (Sartor, 2006; Brunton *et al.*, 2006).

A doença é caracterizada por duas fases, uma ativa e outra silenciosa. Na primeira, os portadores geralmente diminuem a quantidade de alimento ingerido pela presença dos sintomas como náuseas, cólicas e distensão abdominal, com possível aparecimento de fístulas, diarreia e fadiga. Já a segunda está relacionada ao portador com remissão da doença ou quando ela se encontra farmacologicamente controlada. Esta fase é muito importante para o paciente, pois faz com que a tensão emocional seja diminuída, minimizando a probabilidade de aparecimento da fase ativa (Sarlo *et al.*, 2008).

Devido à etiologia desconhecida e a falta de uma cura, o tratamento clínico da DC é, em grande parte, empírico, visando redução da inflamação (Feagan *et al.*, 1994; Santos Jr, 1999). A terapêutica convencional consiste, em primeira linha, no ácido 5-aminosalicílico, antibióticos e corticosteroides. Estes fármacos, especialmente os últimos citados, promovem a melhoria dos sintomas sem modificar o curso da doença em longo prazo (Sarlo *et al.*, 2008). A utilização prolongada dos corticoides, primeiros medicamentos utilizados para o tratamento, associa-se a efeitos adversos graves, por vezes irreversíveis (Pereira *et al.*, 2007). Quanto à antibioticoterapia, o metronidazol é eficaz no tratamento da doença perianal, e a sua eficácia é tão efetiva quanto à sulfassalazina (Irvine *et al.*, 1994). A manutenção do tratamento em longo prazo tende a ser necessária, pela frequente recidiva após sua interrupção. Entretanto, o uso prolongado desses fármacos está relacionado a riscos de neuropatia periférica (Sarlo *et al.*, 2008). Nos doentes refratários os quais as terapias de primeira linha falharam, utiliza-se imunossupressão com azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (MP) ou metotrexato (MT), com uso limitado por possuir eficácia moderada, lento início de ação e efeitos secundários, portanto, tratamentos alternativos são cruciais a fim de permitirem a redução de complicações, cirurgias e mortalidade (Rutgeerts *et al.*, 2004). Com os insucessos dos fármacos anteriormente utilizados, verificou-se a necessidade de outros esforços para a restauração da função normal do intestino, a partir da supressão da inflamação e na indução da cicatrização da mucosa, que está associada com redução de complicações graves (hospitalização e cirurgia), tornando-se um diferencial para um tratamento adequado (Schinzler *et al.*, 2009).

O Fator de Necrose Tumoral ou FNT (do inglês *Tumoral*

*Necrosis Fator* ou TNF) é um mensageiro químico (citocina) importante para várias vias pró-inflamatórias e proliferativas da doença inflamatória intestinal, que está presente em concentrações elevadas no sangue, mucosa e fezes dos doentes. Ele é uma das principais citocinas encarregadas de mediar a resposta imune  $T_H1$ , característica da Doença de Crohn (Brunton *et al.*, 2006). Com este objetivo, foram pesquisados fármacos que pudessem atuar em uma inflamação de causa imunológica. Dois fármacos anti-FNT estão disponíveis no mercado para a DC: Infliximab e Adalimumab. O mais utilizado é o primeiro, devido às evidências clínicas encontradas nos últimos dez anos, além de uma elevada aprovação para o tratamento de Doenças Inflamatórias Intestinais, apesar de sua administração ser intravenosa. O segundo, administrado por meio de injeção subcutânea, encontra-se no mercado norte americano e europeu desde 2007, limitando a sua utilização pelos poucos dados publicados em literatura.

O Infliximab é um anticorpo artificial originalmente desenvolvido em ratos, posteriormente transformado em humanizado (denominado quimérico). Por ter sido desenvolvido a partir de uma única célula produzida por clones, o fármaco é, então, chamado de anticorpo monoclonal que compreende regiões constantes humanas e regiões variáveis murinas que reconhecem o fator de necrose tumoral com afinidade muito elevada, neutralizando a sua atividade biológica (Franks & Teich, 1990; Mahadevan & Sandborn, 2004). Em estudos controlados, foi evidenciada a eficácia do infliximab na indução e manutenção da remissão em pacientes com a DC ativa com resposta inadequada à terapêutica convencional (Schinzler *et al.*, 2009). No entanto, têm sido descritos efeitos adversos, sendo pouco frequentes, porém algumas vezes graves, como infecções e alterações auto-ímmunes (Travis *et al.*, 2006).

Os objetivos deste trabalho consistem em avaliar a eficácia e a segurança do infliximab no tratamento da Doença de Crohn crônica, analisando sua utilização até o momento na prática clínica de acordo com dados reportados na literatura.

### 1.1. FARMACOCINÉTICA DO INFLIXIMAB

Os dados sobre a cinética deste fármaco são pouco divulgados na literatura. As administrações de perfusões intravenosas únicas de 1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg de Infliximab provocaram aumentos lineares dose-dependentes das concentrações séricas máximas ( $C_{max}$ ) e da área sob a curva (Regueiro *et al.*, 2007). O volume de distribuição no estado de equilíbrio ( $V_d$  entre 3,0 e 4,1L) foi independente da dose administrada e indicou que o infliximab se distribui predominantemente no compartimento vascular. Não se observou uma farmacocinética dependente do tempo. Em doses únicas de 3, 5 ou 10 mg/kg, os valores medianos da  $C_{max}$  foram de 77, 118 e 277 mg/mL, respectivamente, com tempo de meia-vida variando entre 8 a 10 dias (Co & Queen, 1991).

### 1.2. FARMACODINÂMICA DO INFLIXIMAB

O infliximab é uma imunoglobulina quimérica (25% de sequência murina e 75% de sequência humana) que se liga ao FNT $\alpha$  fixado à membrana, podendo provocar a

destruição dessas células por citotoxicidade mediada por células ou induzida por anticorpo. Desse modo, o fármaco pode reduzir populações específicas de células inflamatórias subepiteliais (Sousa *et al.*, 2006; Brunton *et al.*, 2006). Além disso, ele é responsável pela redução da frequência das exacerbações agudas em aproximadamente 66% em pacientes com DC moderada a grave, e facilita o fechamento das fístulas enterocutâneas associadas a essa doença. Evidências sugerem que o fármaco também é eficaz para manter a remissão e evitar recidivas das fístulas (Brunton *et al.*, 2006).

## 2. METODOLOGIA DE ANÁLISE

Os dados para a realização deste artigo foram coletados da literatura utilizando *websites* como “*Web of Science*”, “*Scielo*”, “*Sci Finder*” e “*Pubmed/Medline*”. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram <Crohn's Disease> OR <Crohn> AND <Treatment> AND <Infliximab>. Os resultados foram selecionados em termos de data, autores dos artigos científicos, instituições e países onde a pesquisa científica foi realizada.

## 3. RESULTADOS

Na última década, a eficácia dos anti-FNT foi demonstrada em vários grupos de pacientes, incluindo pacientes com doença de diferentes durações e de diferentes exposições às terapias convencionais (Hyams *et al.*, 2007; Feagan *et al.*, 2008; D'Haens *et al.*, 2008). Com os estudos realizados e os excelentes resultados obtidos, atualmente se considera que o tratamento da DC deve ir além do simples fornecimento do controle sintomático, destinando-se à modificação do curso da doença, e levantaram conhecimento e expectativas das metas de tratamento que podem ser realizadas: indução de resposta rápida e controle da remissão por esteróides; alcançar e controlar o tratamento da mucosa; melhorar a qualidade de vida do paciente; evitar riscos de hospitalização e cirurgia; prevenir mortalidade relacionada à doença; e evitar morbidade/mortalidade relacionada ao tratamento (Panaccione *et al.*, 2008).

A cura da mucosa está se tornando um parâmetro cada vez mais importante, como alguns estudos têm demonstrado sua vinculação à reduções nas hospitalizações e cirurgias, assim como remissão em longo prazo. Alcançar estes objetivos exigirá controle rápido e sustentável da inflamação e gestão adequadas com uso mais intensivo e mais cedo de terapia biológica na maioria dos pacientes.

## 4. TERAPIA COM INFLIXIMAB

Apesar de bons resultados, como o determinado por estudo o qual demonstrou que a monoterapia com Infliximab ou a combinação de Infliximab com AZA é superior ao tratamento com AZA em pacientes que nunca tiveram contato com imunossuppressores, fato importante para a análise de pacientes virgens de tratamento com AZA e com DC moderada a severa, a preferência deles em relação ao modo de administração do fármaco pode desempenhar um papel crucial na seleção de Adalimumab como terapia inicial anti-FNT (Colombel *et al.*, 2010). Há um consenso que informa que todas as terapias anti-FNT possuem eficácia e segurança similares, porém esta

informação deve ser bem analisada devido ao fato de o Adalimumab estar no mercado há muito menos tempo que o Infliximab, possuindo assim poucos dados no estudo de Fase IV ideal para continuidade de sua comercialização. Porém, a utilização subcutânea acaba sendo preferencial à intravenosa, especialmente no âmbito não-ambulatorial do primeiro, sendo um fator determinante na utilização desta classe de fármacos (Danese *et al.*, 2011).

## 5. TRATAMENTO EM PACIENTES COM DOENÇA PROGRESSIVA

A estratégia de tratamento da doença deve ser analisada de acordo com alguns fatores determinantes para diagnóstico, como idade e enfermidades perianais, a fim de prever a sua progressão (Dignass *et al.*, 2010), sendo estes dados determinantes para a diminuição da eficácia do tratamento. Um dos grandes problemas desta doença está relacionado ao aparecimento de fístulas perianais – simples/superficiais ou complexas –, nome dado a um trajeto (um túnel) composto de um orifício externo localizado na pele da região perianal e um orifício interno localizado no canal anal, responsáveis pela diminuição efetiva da qualidade de vida e pelo aumento dos riscos de ressecção total, representadas por abscessos, fístulas, fissuras, úlceras, hemorroidas e plicomas perianais (Teixeira *et al.*, 1987).

Estudos mostraram a capacidade do Infliximab de tratar a fistulização causadas pela DC (Lichtenstein *et al.*, 2005). Neste estudo, dos pacientes que são portadores da DC com uma ou mais drenagem abdominal ou fístula perianal de pelo menos três meses de duração, a maioria (69%) teve resposta positiva ao tratamento. Com a ocorrência das doses de manutenção com doses cruzadas de placebo e Infliximab, os pacientes que receberam o fármaco tiveram um tempo maior até o início da tolerância quando comparado aos do primeiro grupo. Da mesma forma, a diminuição das fístulas foi maior no grupo do anti-FNT do que no grupo controle. Este mesmo estudo ainda demonstrou a diminuição de 50% das taxas de hospitalização e de cirurgias em pacientes com fístulas provocadas pela doença.

Devem-se analisar corretamente os riscos da severidade da doença em cada paciente a fim de determinar a melhor linha de tratamento e é necessário que haja estabelecimento de preditores clínicos, sorológicos e genéticos para a identificação da sua progressão. Por exemplo, de acordo com Beaugerie *et al* (2006), a incapacitação causada pela doença deve possuir a presença de ao menos uma destas características: curso de esteróides, dependência de esteróides, hospitalização, sintomas crônicos (acima de 12 meses de duração), necessidade de imunossuppressores ou de cirurgia. Ainda de acordo com eles, outros fatores também devem ser considerados, como a necessidade inicial de esteróides, idade acima de 40 anos e a presença de doença perianal. Através de experiências clínicas, outras características encontradas em pacientes, como doença extensa do intestino delgado, doença grave do trato GI superior, doença retal grave, idade mais jovem e lesões perianais também devem ser consideradas.

Já no caso de DC luminal, estudos demonstram que, para tratá-la, deve-se iniciar com 5-ASA e depois progredir



malformações em um estudo, assim como em outras séries de estudos com 4, 32 e 10 gestantes, nenhuma delas apresentou malformações nos recém-nascidos. Mesmo assim, não se pode afirmar a presença ou ausência de risco ao feto com a utilização do medicamento, sendo o seu uso não recomendado para gestantes.

## 10. MALIGNIDADE

Precauções devem ser tomadas quando forem utilizados em pacientes com histórico clínica de doenças malignas ou quando for considerado manter o tratamento em doentes que desenvolvam uma doença maligna. Não se pode excluir o possível desenvolvimento de linfoma hepatoesplênico de linfócitos T nos usuários de Influximab, principalmente quando a terapêutica é concomitante à azatioprina ou 6-mercaptopurina (Shitashige *et al.*, 2008).

## 11. MECANISMOS DE FALHA DE TRATAMENTO

Ocasionalmente, alguns pacientes podem desenvolver a perda da resposta ao fármaco ou tolerância pela sua utilização por um longo período. Para reverter o processo, pode-se aumentar a dose administrada do próprio Influximab ou trocá-lo por outro mais efetivo (D'Haens *et al.*, 2011). Inicialmente o mais recomendado é o primeiro, pois a resposta é muito mais interessante ao paciente. Isto porque, de acordo com Schnitzler *et al.* (2009), a continuidade da utilização deste fármaco, mesmo com o aumento da dose ou interrupção por tolerância, permitiu que a maioria dos pacientes voltassem a utilizar as doses iniciais de 5 mg/Kg após certo tempo. Caso haja necessidade de interrupção do Influximab para troca de terapia, a utilização do Adalimumab mostra-se uma opção válida, apesar da possibilidade de ausência de resposta (por se tratar de fármacos da mesma família), por isso só deve ser realizada quando não há outra possibilidade de tratamento (Allez *et al.*, 2010).

## 12. INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Esta situação deve ser considerada quando há instabilidade na remissão, gravidez, pacientes com DC luminal tratados por um ano ou que receberam combinação de Influximab mais imunossuppressores pelo mesmo tempo que estão livres de remissão por esteróides. Mesmo que haja recidiva, o retorno do tratamento com este anti-FNT $\alpha$  continua sendo eficaz (D'Haens *et al.*, 2011).

## 13. CONCLUSÕES

Desde a sua descoberta há 400 anos atrás, do início das pesquisas na década de 1950 até a década passada, a Doença de Crohn possuía tratamento limitado, com poucos dados e pesquisas desenvolvidas. Apesar da publicação de um número cada vez maior de trabalhos de pesquisa sobre a DC, esta doença continua a ser um desafio, pois ainda pouco se sabe sobre a sua etiologia e patogênese. Porém, uma das maiores descobertas nesta área foi de fato o Influximab, no mercado há aproximados 10 anos e com resultados extremamente interessantes, tanto na eficácia quanto na segurança. A possibilidade do desenvolvimento de estudos marcantes nesta área fez com que se desenvolvesse uma linha de tratamento para os pacientes

com melhores resultados, causando maior desenvolvimento do paciente. Foi previamente comprovado, por exemplo, que um tratamento baseado inicialmente no Influximab promove um melhor desfecho (Colombel *et al.*, 2010), além de beneficiar o tratamento das fístulas da DC e DC luminal com fatores de risco.

De acordo com os dados analisados ao longo do artigo, a partir da detecção eficaz e rápida da doença, a utilização do Influximab pode ser determinante para o aumento da qualidade de vida dos pacientes que sofrem com a Doença de Crohn, e mostram um excelente caminho para o desenvolvimento de novos fármacos para esta área, com a possibilidade de se aumentar a resposta e diminuir os eventos adversos.

## REFERÊNCIAS

- Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther.* 31: 92–101, 2010.
- Baumgart DC & Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet.* 369 (9573): 1641–57, 2007.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 130: 650–6, 2006.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. California: Mac Graw Hill, 2006. 909 p.
- Co MS & Queen C. Humanized antibodies for therapy. *Nature.* 351:501–2, 1991.
- Colombel J-F, Sandborn WJ, Reinisch W. Influximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 362: 1383–95, 2010.
- Danese S, Colombel JF, Reinisch W, Rutgeerts PJ. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment – shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 33: 857–869, 2011.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn's Colitis.* 4: 28–62, 2010.
- D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: when to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? *Am J Gastroenterol.* 106: 199–212, 2011.
- D'Haens G, Baert F, van Assche G. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet.* 371: 660–7, 2008.
- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 17. ed. Nova York: McGraw Hill, 2008.
- Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D. Low-dose cyclosporine for the

- treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med.* 330 (26): 1846-51, 1994.
- Feagan BG, McDonald J, Ponich T, et al. A randomized trial of methotrexate (MTX) in combination with infliximab (IFX) for the treatment of Crohn's Disease (CD). *Gastroenterology.* 134 (Suppl. 1): 682c, 2008.
- Franks LM & Teich N. Introdução à Biologia Celular e Molecular do Câncer. 1. ed. São Paulo: Roca, 1990.
- Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, Naom I, Dupas JL, Van Gossum A, Orholm M, Bonaiti-Pellie C, Weissenbach J, Mathew CG, Lennard-Jones JE, Cortot A, Colombel JF, Thomas G. "Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16". *Nature.* 379 (6568): 821-3, 1996.
- Hyams J, Crandall W, Johans J. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 132: 863-73, 2007.
- Hylenius S, Andersen AMN, Hviid TV. Association between HLA-G genotype and risk of preeclampsia: a case-control study using family triads. *Mol Hum Reprod.* 4: 237-46, 2004.
- Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology.* 106 (2): 287-96, 1994.
- Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol.* 99: 2385-92, 2004.
- Levy RA. O uso de drogas anti-reumáticas na gravidez. *Rev Bras Reumatol.* 45 (3): 124-33, 2005.
- Lichtenstein GR, Yan S, Bala M. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology.* 128: 862-9, 2005.
- Mahadevan U & Sandborn WJ. Clinical pharmacology of inflammatory bowel disease therapy. In: Sartor RB, Sandborn WJ, eds. *Kirsner's inflammatory bowel diseases.* 6. ed. Philadelphia: Saunders, 2004. 484-502 p.
- Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 28: 674-88, 2008.
- Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. *Med Cutan Iber Lat Am.* 35 (1): 35-50, 2007.
- Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab Dose Intensification in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 13, 9, 2007
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 126: 1593-610, 2004.
- Santos Jr, JC. Doença de Crohn – Aspectos clínicos e diagnósticos. *Ver Bras Coloproct.* 19 (44): 276-285, 1999.
- Sarlo RS, Barreto CR, Domingues TAM. Compreendendo a vivência do paciente portador de doença de Crohn. *Acta Paul Enferm.* 21 (4): 629-35, 2008.
- Sartor RB. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature.* 3 (7): 390-407, 2006.
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M. Mucosal healing predicts long-term outcome for maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 1295-301, 2009.
- Shitashige M, Satow R, Honda K, Ono M, Hirohashi S, Yamada T. Regulation of Wnt Signaling by the Nuclear Pore Complex. *Gastroenterology.* 134 (7): 1961-71, 2008.
- Sousa HT, Portela F, Ferreira M, Andrade P, Leitão MC, Freitas D. Eficácia e segurança do Infliximab no tratamento da Doença de Crohn – Experiência de um centro português. *J Port Gastroenterol.* 13: 75-81, 2006.
- Teixeira MG, Brunetti C, Rosoky RM, Habr-Gama A, Pinotti HW. Tratamento da Doença de Crohn perianal. *Ver Bras Colo-Proct.* 7(3): 91-3, 1987.
- Travis SP, Stange EF, Le'mann M. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut.* 55 (Suppl. 1): i16-35, 2006.
- Torres MI & Ríos A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol.* 14 (13): 1972-80, 2008.