

Júlio Maria Fonseca Chebli¹
 Raphael José da Silva¹
 Bruno Gomes Guércio¹
 Vitor Rocha Couto¹
 Maviel Sousa Pereira¹
 Isaac Nilton Fernandes Oliveira¹
 Gabriela Castro de Rezende¹
 Elaine Jéssica Laranjeira Lima¹

¹Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais, Departamento de Gastroenterologia, Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Julio Chebli**

Rua Maria Jose Leal, 296, Juiz de Fora, Minas Gerais
 CEP: 36036-247
 📧 isaac.nilton@live.com

Submetido: 21/10/2019
 Aceito: 04/11/2019

RESUMO

Introdução: A terapia biológica revolucionou o tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DII). Embora muito efetivas, as medicações biológicas colocam os pacientes em maior risco de desenvolvimento de reações infusionais e paradoxais, infecções e alguns tipos de câncer como linfomas, este último especialmente quando feita em combinação com tiopurinas. **Objetivo:** Revisar a melhor estratégia para mostrar uma visão atualizada das etapas imprescindíveis no preparo dos pacientes com DII para terapia biológica. **Material e Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, em fevereiro de 2018, utilizando os termos de pesquisa: "doença de Crohn", "doença inflamatória intestinal", "imunização", "imunossuppressores" e "terapia biológica", em língua inglesa e portuguesa. Foram incluídos apenas artigos originais e de revisão. **Discussão e Conclusão:** Uma história detalhada para excluir contraindicações destas medicações e um monitoramento baseado em diretrizes são passos importantes antes de iniciar a terapia. Biológicos devem ser considerados somente se uma avaliação confirmar que o paciente tem doença ativa. Até o momento, os agentes biológicos demonstraram um perfil de segurança favorável em pacientes com DII. No entanto, é importante que o início da terapia biológica seja discutido atentamente com os pacientes, explicando os riscos e benefícios do tratamento. Antes de iniciar o uso de biológicos, os pacientes necessitam ser rastreados para tuberculose latente, hepatites B e C, e infecção por HIV. Idealmente, o status vacinal deve ser verificado e atualizado antes do início da terapia imunossupressora. As diretrizes atuais recomendam aos pacientes adultos com DII o mesmo esquema de imunização de rotina da população geral, evitando as vacinas de agentes vivos durante a terapia imunossupressora.

Palavras-chaves: Doenças Inflamatórias Intestinais; Imunossuppressores; Terapia Biológica; Imunização.

ABSTRACT

Introduction: Biological therapy has revolutionized the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). Although greatly effective, these biologics put the patients at increased risk for developing infusions and paradoxical reactions, infections and some types of cancer as lymphomas, the latter one especially when on combination of biologics and thiopurines. **Objective:** To review a better strategy to show a detailed view of the essential steps in preparing IBD patients for biological therapy. **Material and Methods:** A systematic literature review was performed in February 2018 using the search terms: "Crohn's disease", "inflammatory bowel disease", "immunization", "immunosuppressants" and "clinical therapy" in English and Portuguese. Only original and review articles were included. **Discussion and Conclusion:** A comprehensive history to exclude contraindications to this kind of drugs and an emphatic monitoring on guidelines are meaningful steps before starting therapy. Biologics should only be considered if a current evaluation has assured that the patient has active disease. Nonetheless, it is paramount that in clinical practice, commencement of biological therapy be attentively discussed with the patients, widely explaining the potential benefits and risks of such treatment. Before starting biologics use, the patients need to be screened for latent tuberculosis, hepatitis B and C viruses, and HIV infection. Additionally, clinicians must stay vigilant about the risk of infectious tropical diseases reactivation during biological therapy in patients migrating or travelling from tropical endemic areas. Ideally, vaccination status should be checked and updated upon diagnosis of IBD previously immunosuppressant therapy. Current guidelines recommend to IBD adult patients the same routine immunization schedule as for healthy people, strictly avoiding live vaccines during immunosuppressive therapy. Our aim is to review the best strategy to provide an updated overview of important steps involved in the preparation of with IBD patients for biological therapy.

Key-words: Inflammatory Bowel Diseases; Immunosuppressive Agents; Biological Therapy; Immunization.

INTRODUÇÃO

Grandes avanços foram observadas na terapia das doenças inflamatórias intestinais (DII), notadamente durante as últimas duas décadas com os agentes biológicos sendo cada vez mais utilizados em períodos precoces da doença, especialmente no grupo de pacientes com doenças de fenótipo agressivo, estenosante e fistulizante.^{1,2} Existem evidências sugerindo que em pacientes apresentando DII de alto risco, o uso de terapia biológica em monoterapia ou terapia combinada com tiopurinas pode modificar o curso da doença, diminuindo as taxas de intervenção cirúrgica e hospitalização, bem como possibilitando a remissão clínica sem uso de esteroides.^{1,3} Entretanto, é importante considerar o custo e segurança dessas terapias, incluindo as potenciais complicações infecciosas e neoplásicas.

Apesar de haver diferenças nas vias e periodicidade de administração, o preparo do paciente para uso de agentes biológicos é similar para todos os pacientes.⁴ Para uma variedade de imunomoduladores (e.g., tiopurinas e metotrexate), considerações

semelhantes também são aplicáveis e o padrão discutido e proposto nesse trabalho pode ser extrapolado para o tratamento com estes medicamentos. Essa revisão objetiva prover uma abordagem atualizada das importantes etapas envolvidas na preparação dos pacientes com DII para terapia biológica (tabela 1), uma abordagem crítica que visa boas práticas no manejo de pacientes com DII a fim de se obter melhores resultados.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, em fevereiro de 2018, utilizando os termos de pesquisa: "doença de Crohn", "doença inflamatória intestinal", "imunização", "imunossuppressores" e "terapia biológica", em língua inglesa e portuguesa. Foram incluídos apenas artigos originais e de revisão. Os bancos de dados utilizados foram: Cochrane Banco de Dados de Revisões Sistemáticas, MEDLINE, Cochrane Registro Central de Ensaio Controlados, EMBASE, SciELO, LILACS e Scopus.

Tabela 1: Pontos importantes no preparo de pacientes com doenças inflamatórias intestinais para terapia biológica e imunossupressora.*

Identificar os pacientes apropriados para terapia biológica	Quais pacientes com DII são candidatos para o tratamento com biológicos?
	Confirmação da atividade de doença
	Exclusão de doenças gastrointestinais que mimetizam DII
	Avaliar cuidadosamente as contraindicações para a terapia biológica
Aconselhamento pré-terapia biológica	Discussão dos custos, prós e contras da terapia Cartilha de informação ao paciente
Rastreamento de infecções latentes	Tuberculose [PPD ou TST], radiografia torácica, ensaio de liberação de interferon gama), hepatite B (HBsAg, anti-HBc IgG, e anti-HBs quantitativo), hepatite C (anti-HCV), HIV (anti-HIV 1 e 2)
Exames laboratoriais basais	Hemograma completo, ureia, creatinina, transaminases, proteína C reativa e calprotectina fecal Avaliar títulos para sarampo (anti-sarampo IgG) na ausência de vacinação ou infecção para sarampo prévia, hepatite A (anti-HAV IgG), documentação de imunidade para varicela-zoster (diagnóstico prévio de varicela ou herpes zoster, documentação de vacinação, ou evidência sorológica de imunização como anti-VVZ IgG, e rastreamento para vírus Epstein-Barr (anticorpo contra o capsídeo viral e antígeno nuclear do Epstein Barr IgG).
Avaliação e atualização do cartão de imunizações	
Cuidados de saúde na manutenção durante o seguimento	Proteção solar, avaliação dermatológica anual, rastreamento de câncer de colo do útero anual para mulheres, manter atenção para sinais de reações adversas aos biológicos

*Ver texto para informações adicionais. DII: doenças inflamatórias intestinais; PPD: proteína derivada purificada; TST: teste cutâneo de tuberculina; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HAV: vírus da hepatite A; VVZ: vírus varicela-zóster.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Reconhecimento dos pacientes apropriados para terapia biológica

O processo de tomada de decisão para o início de biológicos em pacientes com DII baseia-se em vários aspectos, principalmente atividade e gravidade da doença, avaliação de risco individual, comorbidades e avaliação direta e indireta dos custos.⁵

Tradicionalmente, a terapia biológica é reservada para pacientes que falharam, na sequência, a corticosteroides e imunomoduladores. Entretanto, esta estratégia terapêutica não alterou o curso natural da doença e evidências crescentes corroboram para o conceito da terapia top-down de tratamento com melhores resultados que a abordagem step-up na doença de Crohn (DC).^{5,6} Portanto, um tratamento proativo e personalizado das DII baseado na atividade, gravidade e risco tem sido cada vez mais adotado na prática clínica. Assim, pacientes com DII classificados como de baixo risco podem ser conduzidos com o tratamento não biológico convencional, enquanto aqueles com alto risco de evolução grave devem ser tratados precocemente com imunomoduladores (tiopurina e metotrexate) e/ou agentes biológicos incluindo os inibidores de fator

de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α), anti-integrina (vedolizumabe) ou anti-IL 12/23 (ustequinumabe) (tabela 2).⁷

Confirmação da atividade de doença

É importante antes de se iniciar terapia biológica que seja realizada uma avaliação acurada da atividade de doença. Por exemplo, pacientes que apresentam dor abdominal, náuseas, vômito e até diarreia, podem ter estenoses fibróticas e não são apropriados para terapia biológica.¹⁰ Consequentemente, dependendo do contexto clínico, a atividade inflamatória associada a DII deve ser estabelecida por ileocolonoscopia, enterotomografia (enteroTC) ou enterorressonância (enteroRNM) e/ou marcadores não invasivos como calprotectina fecal (acima que 250 $\mu\text{g/g}$) ou nível sérico de proteína C reativa (PCR) ($>5 \text{ mg/L}$).¹¹ A ileocolonoscopia permanece como o padrão ouro para avaliação da atividade de doença das DII, enquanto um estudo por imagem radiológica é considerada sensível e específico para avaliação do intestino delgado na DC. Marcadores fecais, como a concentração de calprotectina fecal apresenta correlação significativa com os escores endoscópicos para avaliar a atividade de doença.^{11,12} Deve ser ponderado que aproximadamente

Tabela 2: Critérios e classificação de risco em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, para definição de tratamento.*

Baixo risco	Idosos
	Não fumantes (para DC)
	Atividade leve a moderada
	Extensão anatômica localizada
	Biomarcadores (calprotectina fecal; PCR) normais ou levemente aumentados
	Imagem radiológica normal
	Lesões endoscópicas mínimas
	Exame perianal normal (para DC)
	Reto normal (para DC)
Alto risco	Idade de início precoce (idade < 40 anos ou pacientes pediátricos)
	Necessidade de uso de corticoide para tratamento da primeira crise da doença
	Doença extensa
	Úlceras colônicas profundas na colonoscopia
	Anemia significativa
	PCR ou VHS muito elevados
	Fístula, abscessos ou fístulas perianais complexas (para DC)
	Doença retal grave (para DC)
	História de hospitalização ou cirurgia para DII
	Infecção por Clostridioides prévia

DC: doença de Crohn; DII: doença inflamatória intestinal; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

*Adaptado das referências 3, 7 e 20.

15% dos pacientes não apresentam aumento de PCR em paralelo à atividade de doença tornando esse marcador inflamatório impreciso em ocasiões.¹³

Exclusão de situações que mimetizam atividade de DII

Antes de iniciar a terapia biológica, outras condições que sobrepõem à apresentação clínica da DII ativa necessitam ser excluídas. É importante salientar que pacientes com DII em remissão, como sugerido por biomarcadores, achados endoscópicos e enteroTC ou enteroRNM normais, pode manter sintomas de dor ou distensão abdominal, diarreia e/ou constipação. Uma proporção significativa desses pacientes tem síndrome do intestino irritável (SII).¹⁴ De fato, uma meta-análise de pacientes com DII demonstrou que 25-46% dos pacientes em remissão clínica tem sintomas consistentes com SII.¹⁵ Esta condição deve ser contemplada em pacientes com DII se houver uma evidência mínima ou ausente de DII ativa.¹⁶ Consequentemente, dependendo da localização e extensão da DII, os níveis de biomarcadores devem ser aferidos, bem como avaliações endoscópica e radiológicas devem ser feitas para avaliar a relevância dos sintomas e o diagnóstico correto.¹⁷

Gastroenterites bacterianas podem simular DII ativa e em casos suspeitos, sugere-se realizar coprocultura para bactérias entéricas patogênicas.¹⁸ A incidência de infecção por *Clostridioides difficile* sintomática é maior na população com DII e tem aumentado dramaticamente na última década devido ao uso de drogas imunossupressoras, hospitalizações ou uso de antibióticos.^{19,20} Então, o rastreio deve ser feito com fezes diarreicas especialmente em DII colônica, utilizando-se a pesquisa de toxinas A e B e especialmente os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para *Clostridioides difficile*.¹⁹ A sensibilidade dos ensaios imunoenzimáticos para toxinas A e B são inferiores aos NATs. Entretanto, os testes de rastreio com ensaios imunoenzimáticos para presença de *Clostridioides difficile* com detecção de glutamato desidrogenase (GDH) seguida de um teste confirmatório imunoenzimático subsequente se mantém útil. A exclusão de superinfecção por citomegalovírus (CMV) é fortemente recomendada em pacientes com DII apresentando-se refratários aos corticoides, naqueles com colite moderada a grave ou com recente uso de imunossupressores (especialmente tiopurinas). Nesse contexto, biópsias colônicas de lesões ulceradas devem ser feitas para histologia e imunohistoquímica para CMV.²¹

Outras doenças que simulam atividade de DII devem ser excluídas e compreendem complicações das DII (exemplo: sintomas de suboclusão intestinal devido a estenoses ou presença de abscessos e fístulas em DC ou megacólon tóxico), diarreia por sais biliares (principalmente em pacientes com ressecção ileocecal prévia), supercrescimento bacteriano de intestino delgado, uso de anti-inflamatórios não esteroidais,

síndrome do intestino curto, outras condições sobrepostas como diverticulite, colite segmentar associada a diverticulose, colite isquêmica, doença celíaca, má-absorção de carboidratos, transtornos depressivos e câncer de cólon.²²

Contraindicações da terapia biológica

Primeiramente, uma história minuciosa deve ser coletada para avaliar a possibilidade de contraindicações à terapia biológica (tabela 3). Além disso, medicações anti-TNF- α devem ser usados com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca leve, bem como naqueles com neoplasias malignas prévias.²⁴

Aconselhamento pré-terapia biológica

Após decidir por prescrever terapia biológica a um paciente, é importante discutir todas as circunstâncias relacionadas a esse tipo de tratamento com o paciente ponderando as perspectivas de

Tabela 3: Sumário das contraindicações aos biológicos[§]

Infecções graves ativas
Tuberculose latente não tratada
Insuficiência cardíaca com classe funcional III ou IV ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo \leq 35%*
História de reação aguda grave à infusão ou injeção do agente biológico
Esclerose múltipla ou outra doença neurológica desmielinizante*
Neurite óptica*
Linfoma prévio*
Doença maligna atual
Doença hepática descompensada
Hepatite B crônica não tratada*
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em paciente com replicação viral descontrolada*
História de melanoma ou displasia cervical atual ⁺

*Contraindicações absolutas aos antagonistas do TNF- α ;

⁺Contraindicações relativas ao antagonista de TNF- α ; [§]Adaptado das referências 8, 23 e 24.

benefícios, custos e riscos. A educação do paciente deve incluir uma discussão presencial ou a recomendação de materiais educacionais com informações sobre a medicação.¹⁰ Quando indicados clinicamente, os benefícios dos biológicos usualmente sobrepõem aos riscos, mas isso pode ser avaliado e discutido individualmente com cada paciente.²⁵ Uma explicação detalhada dos riscos dessa terapia incluindo efeitos adversos incomuns e graves como infecções oportunistas e linfomas (particularmente quando em comboterapia com tiopurinas) deve ser exposta aos pacientes antes da terapia.⁸ Pacientes devem ser aconselhados que o tratamento a longo prazo com tiopurinas (principalmente acima de 2 anos) em monoterapia ou em comboterapia com medicações anti-TNF- α tem sido associada com um pequeno aumento do risco de linfoma, neoplasia de pele não-melanoma, neoplasia do trato urinário e, possivelmente, anormalidade do colo uterino.²⁶ Além disso, dados recentes sugerem que o risco de melanoma aumenta ligeiramente com a exposição a agentes anti-TNF- α . Por outro lado, novas terapias biológicas para DII (como vedolizumabe e ustekinumabe) não parecem ser associadas com aumento significativo do risco de câncer e infecção séria.²⁷ Pondera-se que esses riscos são baixos, particularmente se as medidas de rastreamento e profilaxias são usadas. Esses riscos devem ser ponderados também numa perspectiva de complicações e progressão das DII no caso do não uso desse tipo de tratamento.²⁸ Uma abordagem sugerida para reduzir o risco de linfoma e outras neoplasias malignas associados à terapia imunossupressora em pacientes com DII é apresentada na tabela 4.

Esses pacientes devem também ser instruídos que o uso de biológicos deve ser suspenso, seguido da procura por cuidado médico se algum dos seguintes sintomas surgirem: febre, sudorese excessiva, perda de peso, tosse persistente, urticária, sinais neurológicos ou articulares e outros sintomas inexplicados.¹⁰ Os pacientes devem ser desencorajados a fumar, devido aos efeitos negativos no curso, tratamento e complicações da DC.³⁰ É essencial a discussão sobre a manutenção do tratamento biológico, porque a terapia intermitente pode predispor à formação de anticorpos antidroga e aumentar a perda de resposta.⁸ Pacientes que também vão iniciar ou já estão em terapia biológica ou tem propósito de viajar para áreas endêmicas de doenças tropicais (onde há riscos de infecções como febre amarela ou malária) é necessário realizar aconselhamento pelo menos um mês antes da viagem, de preferência em uma clínica de medicina do viajante.³¹

Em particular, deve ser enfatizado o potencial dos biológicos para melhorar o controle da inflamação, induzir da remissão, prevenir recidiva, poupar esteroides, melhorar a qualidade de vida e reduzir hospitalizações, cirurgias, dano intestinal e sequelas.^{32,33} Por fim, uma educação apropriada é adequada e o entendimento

Tabela 4: Abordagem sugerida para reduzir o risco de linfomas e neoplasias relacionadas à imunossupressão em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.⁵

Seguimento para neoplasias clinicamente silenciosas pré-existentes em pacientes com mais de 50 anos, incluindo rastreamento de câncer de mama em mulheres e de próstata em homens

Uso de protetor solar, com fator protetor de 30 ou mais, evitar atividades expostas ao sol entre 10 h e 16 h e evitar atividade de bronzeamento artificial

Avaliação dermatológica anual

Considerar não usar comboterapia com tiopurinas e anti-TNF- α em pacientes jovens do sexo masculino (idade < 35 anos) devido ao risco de linfoma de células T hepatoesplênico, a menos que seja considerada a melhor abordagem para aquele paciente específico (nesse caso, limitar a duração da comboterapia a 2 anos)

Evitar o uso de tiopurinas em pacientes idosos (idade > 65 anos pelo maior risco de linfoma) e em homens jovens que são soronegativos para vírus Epstein-Barr (maior risco de linfoma pós-mononucleose)

Mulheres em terapia imunossupressora devem realizar rastreamento de câncer de colo uterino anual bem como se vacinar contra papilomavirus humano nas idades entre 9 e 26 anos, preferencialmente antes de iniciar o uso de imunossupressores

⁵Adaptado das referências 26 e 78.

correto dos riscos e benefícios dos biológicos pelos pacientes dependem sobretudo do que e como a informação é transmitida pela equipe multiprofissional.²⁸

Rastreamento de infecções latentes

O uso de biológicos tem sido associado com um aumento do risco de reativação de várias infecções latentes.^{29,31} Em particular, nós vamos abordar o rastreamento da tuberculose latente (ILT), hepatites virais e do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Pacientes migrantes ou viajantes de áreas tropicais endêmicas, incluindo América do Sul, África e Ásia, podem estar em alto risco de inúmeras infecções parasitárias e bacterianas como *Strongyloides stercoralis*, *Leishmania* spp, *Trypanosoma cruzi*, *Mycobacterium leprae*, entre outras. Então, os clínicos devem ser vigilantes sobre o risco de reativação das doenças infecciosas tropicais em pacientes migrantes ou viajantes que recebem tratamento imunossupressor ou biológico.³⁴

Tuberculose

O tratamento com agentes biológicos,

principalmente com os inibidores do TNF- α , aumenta o risco de reativação da tuberculose (TB) em 2 a 8 vezes quando comparado com a população em geral e piora os desfechos quando ocorre TB ativa.³⁵ O risco relativo é maior quando esses medicamentos são combinados com outros imunossupressores.^{35,36}

O rastreamento e o tratamento da infecção ativa ou latente pela TB (ILTB) são fundamentais e devem ser realizados em todos os pacientes, com indicação de terapia biológica,^{37,38} o que reduz em mais de 85% o risco de reativação da TB.³⁷ Apesar desses cuidados rigorosos, a TB ativa ainda ocorre em 1-2% desses pacientes,^{35,37} a qual ocorre principalmente nos 3 a 4 meses após início de terapia com anti TNF- α . Embora a triagem negativa não exclua a infecção por TB, todos os pacientes precisam ser monitorados de perto quanto a sua reativação.³⁵

O rastreio adequado para ILTB seguido de terapia profilática, reduz o risco de reativação da TB.^{39,40} Não há teste padrão ouro para o seu diagnóstico.³⁵ A triagem é realizada com dados epidemiológicos (contato com pacientes com TB, viagens para áreas endêmicas ou história de tratamento prévio); presença de sintomas de alta suspeição (tosse, febre, hemoptise, perda de peso) ou vacinação prévia para BCG; exame físico; radiografia de tórax (exclusão de TB ativa); teste tuberculínico (TT) e/ou, mais específico, teste de liberação de Interferon gama para Mycobacterium tuberculosis (IGRAs) (figura 1).^{35,39}

A radiografia de tórax é importante para excluir TB ativa e fornecer evidências adicionais de ILTB, pois 9% dos pacientes com triagem positiva foram diagnosticados exclusivamente devido a radiografia de tórax anormal.³⁷

Em pacientes que recebem imunossupressores, esses testes têm desempenho abaixo do ideal e podem estar associados a resultados falso-negativos; no entanto, os IGRAs são menos influenciados por esses medicamentos.^{35,41}

O TT é realizado de acordo com o método de Mantoux e uma endureção ≥ 5 mm ou uma conversão após um teste negativo inicial é considerada positiva. Em pacientes que tomam medicamentos imunossupressores por mais de 3 meses ou corticosteroides há mais de 1 mês ou, ainda, com desnutrição proteico-calórica significativa, esse teste pode mostrar resultados falso-negativos.^{37,40} Os IGRAs possuem sensibilidade e especificidade mais altas que o TT e não apresenta reação cruzada com a vacina BCG.³⁵

Em pacientes com DII que recebem terapia anti-TNF, a infecção por TB pode ser disseminada, severa e ocasionalmente fatal. Dessa forma, é necessário aumentar a sensibilidade para detectar ILTB. A sensibilidade desses testes depende de vários fatores, como incidência de TB no país, vacinação prévia e uso de drogas imunossupressoras.³⁹ As diretrizes americanas recomendam a substituição do TT pelo IGRA para melhorar a acurácia diagnóstica, no entanto, o teste IGRA ainda não está disponível em todos os países e o TT ainda é o mais frequentemente empregado por ser mais barato e mais acessível.^{39,41} Outros recomendam a realização primeiramente do TT, seguido de IGRAs em pacientes com alta probabilidade pré-teste de terem ILTB (histórico de contato com caso de TB ativa), vacinação prévia com BCG ou TT borderline ou suspeita de falso-negativo.^{35,36} Em pacientes em uso de drogas imunossupressoras, o TT e IGRAs podem

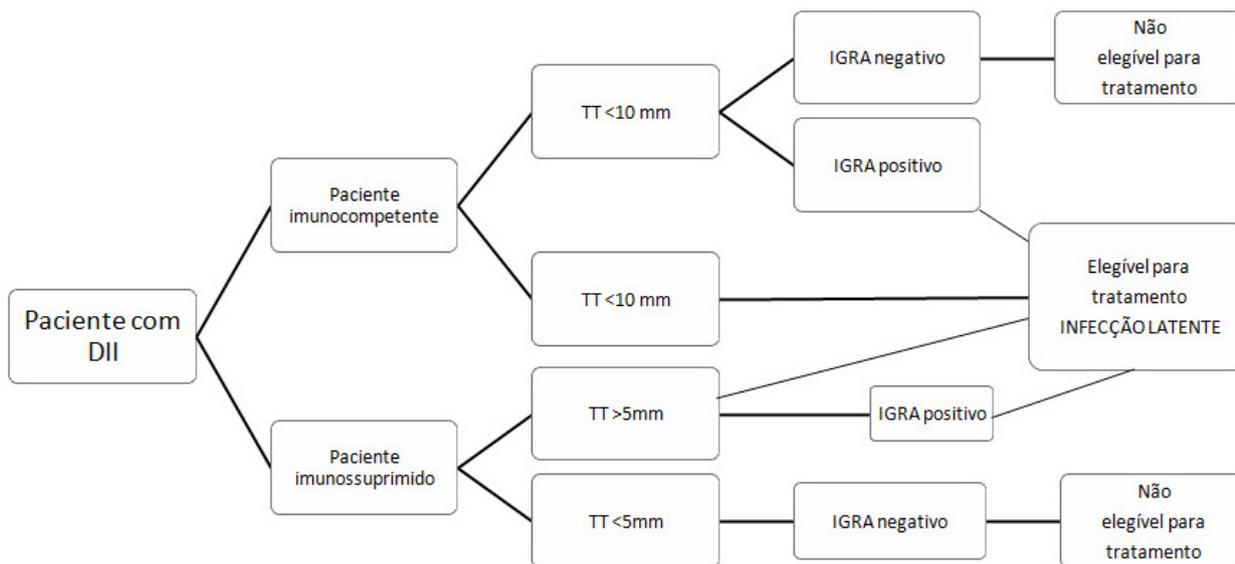


Figura 1: Fluxograma para tratamento da infecção latente por tuberculose na DII. Adaptado de referências 4 e 43. DII – Doença inflamatória intestinal; TT – teste tuberculínico; IGRA – ensaio de liberação de interferon-gama.

levar a resultados falso-negativos e alguns autores recomendam o uso de ambos os métodos para aumentar a sensibilidade.^{42,43} Qualquer teste positivo é um método válido para diagnosticar ILTB.³⁵

Se não tivermos condições de realizar o teste IGRA, podemos usar a história clínica e o exame físico, associados à radiografia de tórax e ao TT. TT \geq 5 mm em pacientes com HIV, transplantes de órgãos, usando corticoides ou outros imunossupressores, contato recente com TB ou radiografia de tórax compatível com TB anterior (opacidades lineares, espessamento pleural, calcificação > 5 mm ou fibronodularidades em lobo superior), sem tratamento anti-TB prévio, deve ser considerado como ILTB.^{44,45} As opções de tratamento para ILTB incluem isoniazida diária por 6 ou 9 meses, com taxas de proteção contra a infecção por TB entre 60% a 80% e 90%, respectivamente; ou rifampicina associada a isoniazida por 3 meses.³⁵ Não está definido quanto tempo é necessário para o tratamento com ILTB antes de iniciar a terapia anti-TNF- α . O tempo mínimo considerado é de 3 a 4 semanas. O benefício do tratamento anti-TNF- α precoce tem que ser ponderado pelo risco de reativação da TB.³⁶ O início simultâneo da terapia com ILTB e anti-TNF pode ser considerado em casos urgentes.³⁵

O screening para TB não pode prevenir completamente a ocorrência de TB doença.³⁷ Durante a terapia anti-TNF- α e pelo menos 6 meses após a interrupção do tratamento, todos os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas da doença.³⁶ Repetir anualmente a triagem para TB durante a terapia anti-TNF- α parece ser uma abordagem racional para minimizar esse problema.^{36,37} Esses pacientes devem ser testados com TT ou IGRA, se o teste for negativo anteriormente. Nos pacientes que tiveram esses testes positivos no início, esse resultado permanece positivo após o tratamento para ILTB e não é útil para avaliar o risco de nova infecção.

Hepatite B e C

Hepatite B: a reativação da replicação do HBV com aumento do DNA sérico e dos níveis de ALT foi relatada em 20% a 50% dos portadores da hepatite B submetidos a terapia imunossupressora ou quimioterapia contra câncer.⁴⁶⁻⁴⁹ Considerando que os pacientes com DII podem precisar de terapia imunossupressora em qualquer ponto do curso da doença, é necessário rastrear todos os pacientes quanto à infecção por HBV devido a possibilidade de reativação do HBV e descompensação hepática.^{50,51}

A avaliação sorológica para o HBV deve incluir HBsAg, anti-HBs e anti-HBc.⁵⁰ É imperativo vacinar pacientes que não possuem anti-HBs positivo (ou seja, \geq 10 U) antes da terapia biológica.^{46,50} Um curso completo de vacinação (0, 1 e 6 meses) para HBV é recomendado nestes casos e uma dose de reforço deve ser usada naqueles vacinados quando os níveis de anti-HBs estão

abaixo de 10 unidades. A resposta sorológica deve ser avaliada 1 a 2 meses após a conclusão da vacinação. Em pacientes não respondedores, um novo curso completo de vacinação deve ser recomendado com vacinação anti-HBV em esquema acelerado em dose dobrada (isto é, 0, 1 e 2 meses), preferencialmente antes de iniciar o tratamento imunossupressor.^{53,54}

Drogas análogos de nucleosídeo/nucleotídeo deve ser iniciada para todos os pacientes HBsAg positivos que precisarão de terapia imunossupressora. Essa estratégia deve ser adotada pelo menos 7 dias antes do início das tiopurinas e agentes biológicos e continuada por 6 meses a 1 ano após o término da terapia devido o risco de reativação do HBV mesmo após a retirada dos medicamentos.⁵⁵⁻⁶¹ O tenofovir/entecavir é preferido sobre a lamivudina como análogos de núcleos(t)ídeos devido ao seu melhor perfil de resistência.⁵⁹ A tabela 5 resume uma abordagem sugerida para o tratamento de pacientes com DII infectados pelo vírus da hepatite B ou C e que necessitam de imunossupressores ou terapia biológica.

Hepatite C: até o momento, não há informações conclusivas sobre a segurança dos medicamentos imunossupressores no HCV entre os pacientes com DII. Do ponto de vista clínico, o manejo desses pacientes é desafiador devido a várias razões: os medicamentos utilizados no tratamento da DII podem resultar em toxicidade hepática, levando a piora da doença hepática coexistente; esquemas imunossupressores usados para tratar a DII podem levar à reativação viral que pode progredir para insuficiência hepática em raros casos. Além disso, as interações medicamentosas entre terapias administradas para hepatite viral ou DII podem levar a taxas de resposta reduzidas ou eventos adversos inesperados.⁶³⁻⁶⁶

Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Um argumento interessante que favorece o uso de inibidores anti-TNF em pacientes infectados pelo HIV é a segurança de seu uso, uma vez que nenhum aumento na taxa de mortalidade foi registrado.^{67,68} Adicionalmente, foi relatado que os agentes anti-TNF são bem tolerados em pacientes com HIV, sem aumento da taxa de infecções oportunistas, a menos que eles tenham uma replicação não controlada contínua do HIV.^{69,70} A terapia anti-TNF pode ser usada para o tratamento da DII e de outras doenças auto-imunes em uma abordagem multidisciplinar durante a terapia, sem aumentar a viremia plasmática em pacientes cuja doença pelo HIV está sob controle pela terapia antirretroviral combinada.⁷¹ Atualmente, nenhum estudo ainda avaliou a segurança de novos produtos biológicos na população com DII.

Imunizações

O manejo de pacientes com DII deve começar

Tabela 5: Estratégias para o tratamento de pacientes com DII infectados pelo vírus da hepatite B ou C e que necessitam de imunossuppressores ou terapia biológica.[§]

Vírus da hepatite B (HBV)	
Antes do tratamento	<p>Triagem para hepatite B: HBsAg, anti-HBc e anti-HBs</p> <p>Pacientes HBsAg +: avaliar HBeAg, Anti-HBe e HBV-DNA</p> <p>Pacientes com HBV negativo: devem ser vacinados e verificados os níveis de anti-HBs 1-2 meses após a última dose da vacina.</p> <p>O título anti-HBs deve ser verificado novamente a cada dois anos após o início da terapia biológica</p>
Infecção ativa por HBV: (HBsAg +, HBeAg + ou Anti-HBe +, HBV-DNA +)	<p>Terapia antiviral com NA(s) de terceira geração com alta barreira à resistência ao HBV: ETV, TDF ou TAF</p> <p>O tempo da terapia será orientado pela resposta da doença hepática.</p>
Portador inativo do HBV: (HBsAg +, Anti-HBe +, ALT normal, HBV-DNA <2.000 UI/ml)	<p>Profilaxia antiviral empregando NA(s) com alta barreira à resistência ao HBV (ETV, TDF ou TAF)</p> <p>A terapia antiviral deve ser iniciada 1 a 3 semanas antes da terapia imunossupressora e continuar por 6 a 12 meses após a interrupção.</p>
Infecção oculta pelo HBV (HBsAg -, Anti-HBc +, anti-HBs ±)	<p>Monitorar HBsAg e HBV- DNA a cada 3-4 meses</p> <p>Em caso de soroconversão, deve ser iniciada terapia antiviral</p>
Vírus da hepatite C (HCV)	
Antes do tratamento	<p>Triagem para anti-HCV: se anti-HCV +, avaliar RNA do HCV</p> <p>O uso de imunomoduladores e biológicos será baseado na gravidade da doença hepática;</p>
Durante o tratamento	<p>A terapia anti-TNF-α é contraindicada na cirrose hepática descompensada (CHILD B e C).</p> <p>ALT, AST, albumina, bilirrubina e plaquetas devem ser monitorados a cada 3 meses</p>

NA(s) – análogos nucleósido/nucleotídeo; ETV – Entecavir; TDF – fumarato de tenofovir disoproxil; TAF – tenofovir alafenamida; IST – terapia imunossupressora. [§]Adaptado das referências 46, 57 e 58.

com estratégias de vacinação e imunização, sempre que possível no momento do diagnóstico.⁷²⁻⁷⁵ É esperada uma resposta adequada após a vacinação em pacientes com DII, mesmo na ausência de terapia imunomoduladora, uma vez que uma resposta exagerada a vários estímulos externos ocorre em pacientes com DII.⁷⁶ É necessário educar os pacientes e médicos sobre a importância da vacinação em pacientes com DII, a fim de aumentar sua taxa de vacinação, principalmente antes da terapia imunossupressora. Além disso, é

necessário avaliar ocupação, moradia e deslocamento para áreas endêmicas, riscos de exposição e cartão de vacinação atualizado, de acordo com as instruções gerais do cronograma de imunização recomendadas pelo Ministério da Saúde. Também deve ser enfatizado que a vacinação nesses pacientes não está associada à reativação da DII.^{73,78} No entanto, naqueles pacientes em uso de terapia imunossupressora, deve-se tomar muito cuidado antes da administração da vacina, uma vez que geralmente não é possível usar vacinas vivas, devido ao

risco de disseminação de agentes infecciosos.⁷⁶

Vacinas de microorganismos vivos

Um dos tópicos mais importantes na vacinação de pacientes com DII é considerar se o agente infeccioso está vivo/atenuado ou inativado. Consequentemente, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite (Sabin), febre amarela, varicela, BCG, febre tifóide oral não podem ser administrados a pacientes imunossuprimidos, incluindo aqueles em tratamento atual ou aqueles que recentemente (nos últimos 3 meses) receberam prednisona em doses ≥ 20 mg/dia ou equivalente por duas semanas ou mais, azatioprina, 6 mercaptopurina ou metotrexato, agentes biológicos ou pacientes com desnutrição grave.^{76,78} No caso de ser necessária vacinação com vírus vivo, deve-se aguardar, idealmente, pelo menos 4 semanas antes de se iniciar um imunossupressor.^{72,76}

É obrigatório avaliar o estado imunológico da varicela no momento do diagnóstico e antes de iniciar qualquer terapia imunossupressora em pacientes com DII. Aqueles que não têm histórico de varicela anterior, herpes zoster ou vacinação contra varicela, precisam ter avaliado seus títulos de anticorpos séricos IgG.^{54,72} A imunização com a vacina contra o vírus da varicela-zoster (VZV) deve ser realizada pelo menos 3 semanas antes do início de imunossupressores e, de preferência, no diagnóstico da DII, se o histórico médico de vacinação contra varicela, herpes zoster ou VZV for negativo.⁵⁰ Enquanto pacientes com mais de 50 anos em terapia com corticosteroides de curto prazo (≤ 2 semanas), em doses usuais de metotrexato, azatioprina ou 6-mercaptopurina podem receber a vacina para herpes zoster com segurança, a maioria dos especialistas recomenda cautela com outras vacinas vivas neste contexto.⁷⁹ Entretanto, a vacina para Zoster não deveria ser administrada a pacientes altamente imunocomprometidos (isto é, recebendo terapia diária de corticosteróide com uma dose ≥ 20 mg de prednisona ou equivalente por ≥ 14 dias; ou usando biológicos, como um bloqueador de TNF- α ou rituximabe).⁷⁷

Vacinas inativadas

As vacinas inativadas não contêm microorganismos vivos e, portanto, são bem toleradas por pacientes imunossuprimidos. No entanto, pode haver uma menor taxa de soroconversão satisfatória.⁷⁸ As vacinas que contêm agentes infecciosos mortos ou inativados incluem pneumococo, influenza, raiva, febre tifóide, hepatites A e B, HPV (vírus do papiloma humano), meningococo e tétano e difteria para adultos.^{54,73} Todos indivíduos com DII devem receber a vacina inativada contra influenza, anualmente, independentemente do status imunológico do paciente.⁵⁴ Além disso, pelo menos uma dose da vacina pneumocócica-23 deve ser administrada, com revacinação após 5 anos, a pacientes

com menos de 65 anos e/ou imunossuprimidos.^{75,77} Espera-se uma proteção mais ampla contra a doença pneumocócica através do uso de PCV13 e PPSV23 em série.⁸⁰

As vacinas contra tétano e difteria devem ser administradas a cada 10 anos e, pelo menos uma vez na vida, devem estar associadas à coqueluche. A vacina meningocócica pode ser administrada a pacientes com DII, principalmente aqueles com maior risco para essa infecção.^{75,81} Se houver urgência no início da terapia imunossupressora, é permitido encurtar o esquema vacinal para hepatite B, com doses em 0, 1 e 2 meses de intervalo, em vez do esquema convencional de 0, 1 e 6 meses.^{75-77,81} Nos casos de hepatite A, se não forem observados anticorpos séricos, a indicação é de 2 doses e um reforço após 10 anos.^{75,81}

A vacina contra o HPV é recomendada para ambos os sexos, entre 9 e 26 anos de idade, antes ou recém-iniciados em atividade sexual, bem como para pacientes com histórico de condiloma, infecção por HPV (teste de DNA positivo) ou com exame de Papanicolau anormal.^{54,75} Mulheres com DII com ou sem o uso de imunossupressor, independentemente da atividade sexual, também devem ser vacinadas porque são consideradas de alto risco. As estratégias gerais de vacinação estão listadas na tabela 6.

Vacinação de recém-nascidos

Mulheres com DII que usaram agentes biológicos durante a gravidez, especialmente durante o último trimestre da gravidez, devem ter seus recém-nascidos orientados quanto a vacinação. Desde que a presença de biológico circulante em recém-nascidos até seis meses após o parto é relatado, vacinas vivas como rotavírus e BCG não devem ser administradas neste período.^{82,83} Todas as vacinas com vírus mortos ou inativados podem ser administradas com segurança.^{83,84} Portanto, foi proposto que a terapia anti-TNF seja retirada durante o segundo trimestre em pacientes com DII estável.⁸⁶ Por outro lado, o certolizumab pegol é um fragmento Fab de anticorpo humanizado peguado contra o TNF e, como tal, não possui um receptor Fc e, portanto, pode não ser necessário interrompê-lo durante a gravidez.⁸⁶

Embora os biológicos tenham sido detectados no leite materno em pequenas quantidades, estudos recentes apoiam a segurança do uso de imunomoduladores e agentes anti-TNF durante a amamentação.^{82,87}

CONCLUSÃO

A seleção da droga, o aconselhamento e a educação adequada do paciente são questões importantes para o uso bem-sucedido de biológicos em pacientes com DII. Uma pedra angular no tratamento adequado com biológicos é confirmar que DII ativa está presente. Além disso, é fundamental que outras

Tabela 6: Estratégias e *check list* para a vacinação de pacientes com DII.*

Tópicos a serem verificados no diagnóstico da DII ou na primeira visita clínica	<p>1- Cartão de vacinação</p> <hr/> <p>2- Níveis de anticorpos sorológicos:</p> <p>Sarampo, Rubéola e Caxumba: quando a história de infecção documentada ou de vacinação pregressa é desconhecida.</p> <p>Varicela: se a infecção anterior e a vacinação pregressa são desconhecidas.</p> <p>Hepatite A: a menos que haja anticorpos protetores anti-HAV IgG nos 5 anos após a vacinação.</p> <p>Hepatite B: a menos que haja títulos de proteção anti-HBs nos 5 anos após a vacinação.</p>
Vacinas inativadas que devem ser oferecidas para pacientes com DII independentemente do grau de imunossupressão	<p>Gripe (somente injetável): anualmente.</p> <p>Pneumococo: Vacina Pneumococica Conjugada 13-Valente (VPC13) seguida por Vacina Polissacaridica Pneumococica 23-Valente (VPP23).**</p> <p>Tétano e difteria: a cada 10 anos; uma dose do esquema deve ser substituída, uma vez para a vacina adsorvida para difteria, tétano e coqueluche acelular</p> <p>Vírus do papiloma humano: vacina recombinante quadrivalente contra o HPV (tipos 6, 11, 16 e 18): pelo menos duas doses com separação de 6 meses entre elas para pacientes de ambos os sexos, de 9 a 26 anos.</p> <p>Hepatite A: pacientes não imunes devem receber duas doses da vacina, com intervalo de 6 a 12 meses, da primeira para a segunda dose.</p> <p>Hepatite B: pacientes não imunes devem receber três doses, em 0, 1 e 6 meses.***</p> <p>Meningococo: vacina conjugada quadrivalente meningocócica - duas doses para adolescentes com intervalo de 5 anos e apenas uma dose para adultos , dirigida a grupos específicos (recrutas, pessoas que vivem ou viajam para áreas endêmicas, bem como aquelas que vivem em aglomerações, com deficiência de complemento ou asplenia).</p>
Vacinas atenuadas para uso em DII se ainda não estiver planejado iniciar terapia imunossupressora dentro de 1 mês	<p>Vacina tríplice viral: duas doses com 30 dias de intervalo entre elas</p> <p>Varicela: duas doses em adultos, com 4 a 8 semanas entre elas, se os pacientes não forem imunes.</p> <p>Herpes zoster: uma dose em pacientes \geq 50 anos.</p> <p>Febre Amarela: uma dose se o paciente não tiver sido vacinado anteriormente.</p>

Idealmente, deve começar com a aplicação de VPC13 seguida de uma dose de VPP23 após 8 semanas em pacientes imunossuprimidos ou em 6 a 12 meses em imunocompetentes. Uma segunda dose de VPP23 deve ser administrada após 5 anos desde a primeira dose. *Se o uso de imunomodulador ou de terapia biológica for urgente, é possível diminuir o intervalo entre as doses para 0, 1 e 2 meses e avaliar o status anti-HBs após 1 a 2 meses da última dose para definir a imunoproteção; níveis séricos abaixo de 10 mUI/mL são considerados insuficientes e os pacientes precisam de outro esquema com dose dupla em cada aplicação. Alternativamente, nesta última circunstância, pode ser utilizada a vacina anti-HAV e anti-HBV associada. *Adaptado das referências 72, 75, 78 e 80.

condições com apresentações clínicas sobrepostas sejam excluídas, incluindo infecção bacteriana ou viral subjacente, entre outras doenças. Uma história detalhada deve ser coletada para avaliar contra-indicações à terapia biológica. Antes de iniciar o tratamento biológico, os pacientes precisam ser rastreados para ILTB, vírus da hepatite B e C e infecção pelo HIV. Além disso, os médicos devem permanecer vigilantes quanto ao risco de reativação de doenças tropicais infecciosas durante a terapia biológica em pacientes que migram ou viajam para áreas endêmicas tropicais. Preferencialmente, o status da vacinação deve ser verificado e atualizado após o diagnóstico de DII antes do uso de imunossuppressores. As diretrizes atuais recomendam que os adultos com DII sigam o mesmo esquema de imunização de rotina que o saudável, evitando vacinas vivas durante a terapia imunossupressora. Da mesma forma, pacientes que recebem vacinas vivas devem esperar pelo menos um mês para receber terapia biológica. Até o momento, os agentes biológicos demonstraram um perfil de segurança favorável em pacientes com DII, com benefícios geralmente superiores aos riscos, mas na prática clínica, esse problema deve ser avaliado e discutido caso a caso com cada paciente.

REFERÊNCIAS

- Park SH, Aniwan S, Loftus EV Jr. Advances in the use of biologics and other novel drugs for managing inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2017; 37:65-71. doi: 10.1016/j.coph.2017.09.007
- Souza GS, Vidigal FM, Chebli LA, Ribeiro TCR, Furtado MC, Pace FHL et al. Effect of azathioprine or mesalazine therapy on incidence of re-hospitalization in sub-occlusive ileocecal Crohn's disease patients. *Med Sci Monit*. 2013; 19:716-22. doi: 10.12659/MSM.889196
- Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(e17):348-54. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.001
- Santos JCD, Malaguti C, Lucca FA, Cabalzar AL, Ribeiro TCR, Gaburri PD et al. Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2017; 63:407-13. doi: 10.1590/1806-9282.63.05.407
- Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. Firstline therapy in adult Crohn's disease: who should receive antiTNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:345-51. doi: 10.1038/nrgastro.2013.31
- Pouillon L, Bossuyt P, Peyrin-Biroulet L. Considerations, challenges and future of anti-TNF therapy in treating inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16:1277-90. doi: 10.1080/14712598.2016.1203897
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11:3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
- Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA, Ribeiro TCR, Pinto AL, Ambrogini Júnior O, Damião AO. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- α therapy. *Med Sci Monit*. 2014; 20:487-98. doi: 10.12659/MSM.890331
- Lahiff C, Safaie P, Awais A, Akbari M, Gashin L, Sheth S et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37:786-94. doi: 10.1111/apt.12262
- Kane SV. Preparing for biologic or immunosuppressant therapy. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7:544-46.
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:332-41. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182810066
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:162-69. doi: 10.1038/ajg.2009.545
- Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N et al. C-Reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110:802-19. doi: 10.1038/ajg.2015.120
- Quigley EM. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less than meets the eye? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(2):199-212. doi: 10.1177/1756283X15621230
- Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1474-82. doi: 10.1038/ajg.2012.260
- Camilleri M. Managing symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011; 60: 425-8. doi: 10.1136/gut.2010.234583
- Meng J, Agrawal A, Whorwell PJ. Refractory inflammatory bowel disease-could it be an irritable bowel? *Nat Rev Gastroen-*

- terol Hepatol. 2013; 10:58-61. doi: 10.1038/nrgastro.2012.173
18. Chebli JM, Abreu NC, Chebli LA, Reboredo MM, Pinheiro HS. Intestinal spirochetosis: an unusual cause of IBD flare-up during anti-TNF therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31:745-46. doi: 10.1007/s00384-015-2240-8
19. Rao K, Higgins PD. Epidemiology, diagnosis, and management of clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22:1744-54. doi: 10.1097/MIB.0000000000000793
20. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis: Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017; 11:649-70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
21. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41:725-33. doi: 10.1111/apt.13124
22. Ricci Júnior JE, Chebli LA, Ribeiro TCR, Castro AC, Gaburri PD, Pace FHL et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with concurrent intestinal inflammation but not with systemic inflammation in Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52(6):530-36. doi: 10.1097/MCG.0000000000000803
23. Di Sario A, Bendia E, Schiada L, Sassaroli P, Benedetti A. Biologic drugs in Crohn's disease and ulcerative colitis: safety profile. *Curr Drug Saf.* 2016; 11:55-61. doi: 10.2174/157488631101160212171757
24. Cohn HM, Dave M, Loftus EV Jr. Understanding the cautions and contraindications of immunomodulator and biologic therapies for use in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23:1301-15. doi: 10.1097/MIB.0000000000001199
25. Siegel CA. Shared decision making in inflammatory bowel disease: helping patients understand the tradeoffs between treatment options. *Gut.* 2012; 61:459-65. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300988
26. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis.* 2015; 9:945-65. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141
27. Cosnes J. What should be done in inflammatory bowel disease patients with prior malignancy? *Dig Dis.* 2017; 35:50-5. doi: 10.1159/000449083
28. Siegel CA. Review article: explaining risks of inflammatory bowel disease therapy to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33:23-32. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04489.x
- Ardura SST, Monica I, Siegel JD, Lu Ying, Bousvaros A, Crandall W. NASPGHAN clinical report: surveillance, diagnosis, and prevention of infectious diseases in pediatric patients with inflammatory bowel disease receiving tumor necrosis factor-alfa inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63:130-55. doi: 10.1097/MPG.0000000000001188
29. Cosnes J. Smoking and diet: impact on disease course? *Dig Dis.* 2016; 34(1-2):72-7. doi: 10.1159/000442930
30. Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: a practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(12):1289-97. doi: 10.1016/j.dld.2017.09.002
31. Park SH, Aniwan S, Loftus EV Jr. Advances in the use of biologics and other novel drugs for managing inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 37:65-71. doi: 10.1016/j.coph.2017.09.007
32. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis.* 2017; 11:3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
33. Bartalesi F, Scirè C, Requena-Méndez A, Abad MA, Buonfrate D, Caporali R et al. Recommendations for infectious disease screening in migrants to Western Europe with inflammatory arthropathies before starting biologic agents: results from a multidisciplinary task force of four European societies (SIR, SER, SIMET, SEMTSI) facing the largest impact of the flow of migrants today. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35:752-65.
34. Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC et al. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment: part 1: risk assessment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33(1):20-9. doi: 10.1111/jgh.14019
35. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. *Microbiol Spectrum.* 2016; 4(6):1-10. doi: 10.1128/microbiolspec.
36. Abreu C, Afonso J, Camila Dias C, Ruas R, Sarmiento A, Magro F. Serial tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNFa therapy. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(10):1223-9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx080
37. Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22:403-9. doi: 10.1097/QCO.0b013e32832dda55
38. Abreu C, Almeida F, Ferraz R, Dias CC, Sarmiento A, Magro F. The tuberculin skin test still matters for the screening of latent Tuberculosis infections among inflammatory bowel disease

- es patients. *Dig Liver Dis.* 2016; 48:1438-43. doi: 10.1016/j.dld.2016.08.107
39. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1766-72. doi: 10.1002/art.21043
40. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest.* 2010; 137:952-68. doi: 10.1378/chest.09-2350
41. Cotter J, Rosa B. The importance of IGRA in patients candidates for biological therapy. *J Crohns Colitis.* 2013; 7:928-9. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.013
42. Duarte R, Campainha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port.* 2012; 37:253-9.
43. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:19-30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03553.x
44. Geiter LJ, Gordin FM, Hershfield E, Horsburgh CR, Jereb JA, Jordan TJ et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(3):S221-47. doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600
45. Degasperi E, Caprioli F, El Sherif O, Back D, Colombo M, Aghemo A. Challenges in treating patients with inflammatory bowel disease and concurrent viral hepatitis infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 10:1373-83. doi: 10.1080/17474124.2016.1246181
46. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int.* 2013; 33:137-50. doi: 10.1111/liv.12078
47. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Mínguez M, Merino O, Gisbert JP et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:57-63. doi: 10.1038/ajg.2008.4
48. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 45:507-39. doi: 10.1002/hep.21513
49. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(6):443-68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013
50. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut.* 2010; 59(10):1340-6. doi: 10.1136/gut.2010.208413
51. Loras C, Gisbert JP, Saro MC, Piqueras M, Sánchez-Montes C, Barrio J et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: multicenter prospective observational study (REPEN-TINA 3). *J Crohns Colitis.* 2014; 8(11):1529-38. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.009
52. Belle A, Baumann C, Bigard MA, Zallot C, Gizard E, Guéant JL et al. Impact of immunosuppressive therapy on hepatitis B vaccination in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(8):877-81. doi: 10.1097/MEG.0000000000000370
53. Farraye FA. Vaccination of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2017; 3:431-4.
54. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(42):7327-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7327
55. Seto WK, Wong DK, Chan TS, Hwang YY, Fung J, Liu KS et al. Association of hepatitis B core-related antigen with hepatitis B virus reactivation in occult viral carriers undergoing high-risk immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(12):1788-95. doi: 10.1038/ajg.2016.436
56. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2):370-98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
57. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Sánchez-Tembleque MD. Hepatitis B and inflammatory bowel disease: role of antiviral prophylaxis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19:1342-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i9.1342
58. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33:619-33.
59. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008; 49(4):652-7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.014
60. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis.* 2013; 33:167-77. doi: 10.1055/s-0033-1345722

61. Allen AM, Kim WR, Larson J, Loftus EV Jr. Efficacy and safety of treatment of hepatitis C in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:1655-60. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.014
62. Sansone S, Guarino M, Castiglione F, Rispo A, Auriemma F, Loperto I et al. Hepatitis B and C virus reactivation in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(13):3516-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3516
63. Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13:191-2.
64. European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016; 66:153-94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001
65. Peyrin-Biroulet L, Cadranet JF, Nousbaum JB, Oussalah A, Seddik M, Canva V et al. Interaction of ribavirin with azathioprine metabolism potentially induces myelosuppression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(8):984-93. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03812.x
66. Pasquereau S, Kumar A, Herbein G. Targeting TNF and TNF receptor pathway in HIV-1 infection: from immune activation to viral reservoirs. *Viruses*. 2017; 9(4):pii: E64. doi: 10.3390/v9040064
67. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol*. 2006; 45:689-92.
68. Gaylis, N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol*. 2003; 30:407-11.
69. Gallitano SM, McDermott L, Brar K, Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74:974-80. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.043
70. Wangsiricharoen S, Ligon C, Gedmintas L, Dehrab A, Tung-siripat M, Bingham C et al. The rates of serious infections in HIV-infected patients who received tumor necrosis factor (TNF)- α inhibitor therapy for concomitant autoimmune diseases. *Arthritis Care Res*. 2016; 69:449-52. doi: 10.1002/acr.22955
71. Long MD, Gulati A, Wohl D, Herfarth H. Immunizations in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease: a practical case-based approach. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(8):1993-2003. doi: 10.1097/MIB.0000000000000395
72. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:277-85. doi: 10.1038/nrgastro.2013.28
73. Kantsø B, Simonsen J, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Petersen AM, Jess T. Inflammatory bowel disease patients are at increased risk of invasive pneumococcal disease: a nationwide Danish cohort study 1977-2013. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110:1582-7. doi: 10.1038/ajg.2015.284
74. Reich J, Wasan SK, and Farraye FA. Vaccination and health maintenance issues to consider in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 13(12):717-24.
75. Melmed GY. Vaccination strategies for patients with inflammatory bowel disease on immunomodulators and biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:1410-6. doi: 10.1002/ibd.20943
76. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816
77. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112:241-58. doi: 10.1038/ajg.2016.537
78. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57(RR-5):1-30.
79. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63:822-5.
80. Dipasquale V, Romano C. Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2017; 35(45):6070-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.031
81. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:1426-38. doi: 10.1038/ajg.2013.171
82. Lu Y, Bousvaros A. Immunizations in children with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 10:355-63.
83. Veereman-Wauters G, Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(6):830-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824d1438
84. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Sie-

gel CA et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(3):286-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011

85. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017; 152(2):451-62. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.013

86. Gaidos JK, Kane SV. Managing IBD therapies in pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017; 15(1):71-83. doi: 10.1007/s11938-017-0123-5