
Artigo Original / Original Article

INFLIXIMAB NA DOENÇA DE CROHN: ANÁLISE DE 50 DOENTES

S. BARROSO¹, L. BARROS², C. BRANDÃO³, F. AZEVEDO⁴, H. QUEIRÓZ⁵, F. TAVARELA VELOSO⁶

Resumo

Objectivos: Avaliar a eficácia clínica e tolerância do Infliximab no tratamento da doença de Crohn activa, severa e no da doença de Crohn penetrante.

Material e Métodos: Durante 57 meses, foram tratados 50 doentes com idade média de 35,3 anos. A resposta clínica foi classificada como: resposta completa, resposta parcial, e ausência de resposta. As indicações para tratamento com Infliximab foram: doença crónica activa em 23, doença penetrante em 19 *pouchitis* em 2 e outras em 6.

Resultados: Foram efectuadas 210 infusões, na dose de 5 mg/Kg. O tratamento da doença penetrante e *pouchitis* seguiu um esquema de indução de 0, 2 e 6 semanas e posteriormente *on demand*. Nos doentes com doença activa a duração média entre infusões foi de 9 semanas. Vinte e três doentes tiveram resposta completa, 19 parcial e 8 ausência de resposta. Houve perda de resposta ao tratamento em 3. No início do tratamento, 20 doentes efectuavam tratamento concomitante com imunossuppressores. Verificou-se redução e/ou suspensão de corticoterapia em 29/36 doentes. A duração média do *follow-up* foi de 11,5 meses. As reacções de perfusão foram observadas em 24% dos doentes.

Conclusões: A administração de Infliximab foi eficaz no tratamento da doença de Crohn crónica activa e penetrante e conduziu a elevada taxa de diminuição/suspensão da corticoterapia. A possibilidade de ocorrência de reacções adversas graves impõe a necessidade de vigilância clínica rigorosa durante o tratamento.

Summary

Objective: The aim of this study is to report on the efficacy and tolerance of Infliximab in the treatment of severely active and fistulising Crohn's disease.

Materials and Methods: Over a period of 57 months, a total of 50 patients were treated. Clinical responses were classified as: complete response, partial response and no response. Indications for Infliximab therapy were: active luminal disease (n=23), fistulising disease (n=19), pouchitis (n=2) and others (n=6).

Results: A total of 210 infusions of 5mg/Kg were administered. In patients with fistulising disease and pouchitis, Infliximab infusions were administered at weeks 0, 2 and 6, and then on demand. In patients with active luminal disease, the mean length of time between infusions was 9 weeks. Twenty-three patients had complete response, 19 had a partial response and 8 had no response. Three patients showed loss of response after repeated administrations of Infliximab. A total of 20 patients received concomitant treatment with immunosuppressants. In 29 of 36 patients, it was possible to taper off or suspend steroid treatment. Mean follow-up time was 11.5 months. Adverse events and infusion-related reactions were observed in 24% of patients.

Conclusions: Infliximab was effective for both luminal and fistulising Crohn's disease, and had high steroid-sparing efficacy. However, the development of severe adverse events during Infliximab infusions highlights the importance of close clinical monitoring during Infliximab treatment.

GE - J Port Gastroenterol 2005, 12: 198-203

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crónica com curso clínico variável, que se caracteriza por períodos de remissão e de recidiva.

O objectivo da terapêutica consiste em induzir a remissão e mantê-la pelo maior período de tempo, com o mínimo de efeitos laterais. O 5-ASA e os corticóides são o tratamento de 1ª linha na doença de Crohn inflamatória, e os antibióticos na doença de Crohn penetrante e perianal. Apesar da elevada eficácia da corticoterapia no alívio sintomático, o seu uso encontra-se limitado pelos

efeitos a curto e longo prazo. Os doentes refractários a estes agentes de 1ª linha são candidatos aos imunossuppressores, como a 6-mercaptopurina, a azatioprina, o metotrexato e raramente a ciclosporina. No entanto, o seu uso é limitado pela eficácia baixa a moderada, início de acção lento, necessidade frequente de reajuste das doses e efeitos secundários (1,2).

Estas limitações levam à necessidade de tratamentos opcionais que controlem, rapidamente, as recidivas e promovam a manutenção da remissão a longo prazo.

O Factor de Necrose Tumoral (TNF) α é uma potente citocina pró-inflamatória que tem um papel primordial

(1) Serviço de Gastroenterologia, H. Guimarães, Guimarães, Portugal.

(2) Serviço de Gastroenterologia, H.Vale do Sousa, Penafiel, Portugal.

(3) Serviço de Gastroenterologia, I.P.O, Porto, Portugal.

(4) Serviço de Gastroenterologia, H. de São João, Porto, Portugal.

(5) Serviço de Gastroenterologia, H. de São João, Porto, Portugal.

(6) Serviço de Gastroenterologia, H. de São João, Porto, Portugal.

Recebido para publicação: 07/12/2004

Aceite para publicação: 25/07/2005

na patogénese da DC (3-6). O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico, IgG1 compreendendo 75% sequências humanas e 25% sequências murinas, que apresenta alta especificidade para o TNF α , ao qual se liga com grande afinidade neutralizando a sua actividade biológica (3,7). Quando administrado na dose de 5 mg/kg/ev, induz a remissão clínica, cicatrização de lesões e permite reduzir a dose ou suspender os corticóides (2,3,8,10).

O objectivo deste trabalho consistiu na avaliação da eficácia clínica e tolerância do Infliximab no tratamento da DC penetrante e DC crónica activa resistente ao tratamento médico conservador.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados prospectivamente, todos os doentes com o diagnóstico de doença de *Crohn* seguidos em consulta de Doença Inflamatória Intestinal, submetidos a tratamento com Infliximab, num período de 57 meses. A história clínica dos doentes e as terapêuticas realizadas foram revistas a partir dos processos clínicos existentes na consulta.

Infliximab

Todos os doentes foram tratados com Infliximab na dose de 5 mg/Kg, administrado por via endovenosa, durante 2 horas. Os sinais vitais foram registados a cada 30 minutos. As reacções adversas e as medidas terapêuticas foram registadas no processo clínico do doente.

Doentes

Foram estudados 50 doentes - Quadro 1, vinte e quatro do sexo feminino e vinte e seis do sexo masculino, com idade média de 35,3 anos (13-60) anos.

A indicação para o tratamento com Infliximab foi a existência de doença crónica activa, resistente ao tratamento médico conservador, em 23 doentes; doença penetrante, submetida a antibióterapias prévias e/ou imunossupressão, em 19 doentes; *pouchitis* com fístulas perianais em 2. Nos restantes 6 doentes, que apresentavam doença activa, a indicação major para o tratamento foi a presença de manifestações extraintestinais graves, refractárias a terapêuticas prévias (granulomatose orofacial 1, pioderma gangrenoso 1, artrite das tibio-társicas 1, e espondilite anquilosante em 3 doentes). No início do tratamento 40% dos doentes efectuavam terapêutica concomitante com imunossupressores e 72% com corticoterapia - Quadro 2. Durante este estudo, mais 40% dos doentes iniciaram imunossupressão, perfazem-

do um total de 80%.

A resposta clínica ao tratamento foi avaliada às 4, 8 e 12 semanas após o tratamento, e foi classificada em 3 categorias: resposta completa, resposta parcial e ausência de resposta. A resposta completa para os doentes com doença penetrante foi definida como o encerramento completo de todas as fístulas. A resposta parcial foi definida como encerramento de pelo menos 50% das fístulas e diminuição de drenagem pelas mesmas.

Nos doentes com doença crónica severa foram utilizados os critérios clínicos de *Harvey-Bradshaw*. Esta, é uma classificação essencialmente clínica e simplificada do CDAI, utilizada nos Protocolos de Qualidade de Vida da Doença de *Crohn*. Os parâmetros utilizados foram a presença de dor e/ou massa abdominal, nº de dejectões diárias, sensação de bem estar e manifestações extraintestinais associadas.

Outros resultados clínicos foram classificados como ausência de resposta.

Foi efectuada a prova de Mantoux e Rx do tórax em 45 doentes, antes do início do tratamento com Infliximab, para despiste de tuberculose latente.

Quadro 1 - Características dos doentes avaliados no estudo

Nº doentes	50
Idade (anos)	35,3 (13-60)
Sexo ♀/♂	24/26
Duração da doença (anos)	10,2 (1-33)
Localização da doença	
Ileal	20
Cólica	15
Ileocólica	8
Tubo digestivo superior	5
<i>Pouchitis</i>	2
Padrão da doença	
Inflamatório	22
Estenosante	7
Penetrante	21
Duração do <i>follow-up</i> (meses)	11,5 (1-42)
Antecedentes cirúrgicos	19
Drenagem de abscessos abdominais e perianais	16
Manifestações extra-intestinais associadas	
Artrite	11
Eritema nodoso	3
Pioderma gangrenoso	1
Uveíte	1
Estomatite aftosa	1
Fumadores	17

Quadro 2 - Terapêutica concomitante no início do tratamento

5- ASA + Antibiótico	6
5- ASA + Corticosteróides	16
5- ASA + Azatioprina + Antibiótico	3
5- ASA + Azatioprina + Corticosteróides	6
5- ASA + Corticosteróides + Metotrexato	2
Corticosteróides	6
Corticosteróides + Azatioprina	3
Corticosteróides + Metotrexato	2
Azatioprina + Antibiótico	5
Sem medicação	1

Nota: Aos 21 doentes que realizavam terapêutica com imunossuppressores associaram-se mais 20 doentes que iniciaram imunossupressão com azatioprina, durante o tratamento com Infliximab.

RESULTADOS

Foram administradas 210 infusões em 50 doentes, na dose de 5 mg/Kg, no período de 57 meses.

A média do número de infusões por doente foi de 4,2, variando entre uma e dezassete infusões.

Nos doentes com doença crónica activa que receberam mais de uma perfusão, o intervalo médio entre infusões foi de 9 semanas.

Nos doentes com doença penetrante e nos doentes com *pouchitis* foi utilizado o esquema de indução às 0, 2 e 6 semanas. A terapêutica de manutenção foi efectuada em esquema *on demand*, isto é, sempre que o doente apresentava recidiva sintomática ou reabertura das orifícios fistulosos com drenagem.

Nos 6 doentes em que a indicação principal para o tratamento foi a presença de manifestações extra-intestinais o esquema utilizado foi o mesmo do grupo com DC activa. A duração média do *follow-up* foi de 11,5 meses.

Resposta ao Infliximab

Em termos globais 46% dos doentes apresentaram resposta clínica completa; em 38% dos doentes a resposta foi apenas parcial, e em 16% não houve resposta clínica ao tratamento com Infliximab. Tanto a resposta inicial ao Infliximab como a duração desta foi inferior nos fumadores.

Nos doentes com doença crónica activa severa, obteve-se resposta clínica em 22 (95,6%) doentes, sendo registada resposta completa em 14 (60,8 %) doentes, resposta parcial em 8 (34,7%) e num doente (4,3%) não se obteve resposta clínica. Neste grupo de doentes com doença crónica activa, 11 realizavam concomitantemen-

te corticoterapia, 6 terapêutica imunossupressora e 4 ambas as terapêuticas. Em todos os doentes que faziam corticoterapia foi possível diminuir a dose de corticóide em 70% e suspender em 30%.

Nos 19 doentes com doença penetrante que receberam terapêutica com Infliximab, 7 (36,8%) obtiveram remissão clínica com encerramento de todas as fistulas. Em 8 (42,1%) obteve-se, apenas, resposta parcial e em 4 (21%) não houve resposta clínica ao tratamento. Neste grupo de doentes com doença penetrante, 8 encontravam-se a realizar corticoterapia e 7 terapêutica imunossupressora e corticóides. Verificou-se uma diminuição/suspensão da terapêutica corticóide em 13 (86,6%), dos quais 6 efectuavam apenas corticoterapia e 7 terapêutica combinada com imunossuppressores.

Nos 6 doentes em que a indicação principal para o tratamento foi a existência de manifestações extra-intestinais graves e refractárias aos esquemas terapêuticos previamente instituídos, obteve-se resposta completa no doente com pioderma gangrenoso e artrite da tibio-társica (Figuras 1, 2), resposta parcial nos 3 casos de espondilite anquilosante e, no doente com granulomatose orofacial, não se obteve resposta clínica.

Em 3 doentes com doença crónica severa verificou-se perda de resposta clínica após benefício inicial com infusão de Infliximab. Um doente obteve benefício clínico, apenas durante 4 semanas após a primeira infusão e os restantes dois, não obtiveram resposta após a segunda infusão com Infliximab. Estes três doentes eram grandes fumadores.



Figura 1 - Resposta ao Infliximab - Pioderma Gangrenoso.



Figura 2 - Resposta ao Infiximab - Eritema Nodoso. 2a) Antes do Tratamento (dia 0); 2b) Após 1ª Infusão (dia 7).

Durante o estudo 2 doentes que não melhoraram foram submetidos a ressecção intestinal (ileocelectomia com ileostomia definitiva).

Resposta das Manifestações Extra-Intestinais Durante o Tratamento com Infiximab

No início do estudo observaram-se manifestações extra-intestinais concomitantes em 12 doentes - Quadro 1. A maioria destes doentes apresentava simultaneamente mais de uma manifestação extra-intestinal. Verificou-se resposta clínica completa com regressão das manifestações em 4 doentes, obtendo-se resposta parcial em 7 casos (Figura 3). Num doente não se observou resposta clínica.



Quadro 3 - Efeitos adversos/Reacções de perfusão

Efeitos adversos	
Tuberculose pulmonar	3
Abcesso das partes moles	2
Elevação das transaminases (10 x N)	1
Reacção de hipersensibilidade retardada	1
Reacções de perfusão	
Anafilaxia com edema da glote	4
Rigidez da articulação temporo-mandibular	2
Febre	2
Hipotensão	2
Cefaleias	1
Rash urticariforme	1
Dispneia	1

Reacções de Perfusão / Efeitos Adversos

Observaram-se efeitos adversos e/ou reacções de perfusão em 24% dos doentes, correspondendo a 9% do total das infusões - Quadro 3.

Todos os efeitos adversos descritos na Quadro 3 levaram à suspensão do tratamento com Infiximab. De realçar três casos de tuberculose pulmonar (6%) que motivaram a instituição de terapêutica específica com tuberculostáticos. Havia história prévia de tuberculose pulmonar tratada em 2 doentes e história negativa num. O rastreio da tuberculose com prova de Mantoux e RX do tórax, foi efectuado em dois destes doentes, antes do tratamento, e foi negativo - possível anergia cutânea pelo facto de fazerem corticoterapia?



Figura 3 - Resposta ao Infiximab - Doença Penetrante. 3a) Antes do tratamento (dia 0) (semana 6). 3b) Após a 3ª infusão (dia 7).

As reacções de perfusão, geralmente de intensidade ligeira/moderada, cederam com a diminuição do ritmo de infusão e/ou terapêutica médica instituída, excepto em 4 doentes (8%) em que ocorreu anafilaxia e edema da glote, o que motivou a suspensão do tratamento com Infliximab. Estes 4 doentes responderam à medicação prontamente instituída, sem necessidade de suporte ventilatório. Dois dos doentes apresentavam história prévia de reacções alérgicas a outros fármacos e os restantes dois, tinham tido reacções de perfusão ligeiras em infusões anteriores.

DISCUSSÃO

A eficácia clínica e a segurança do Infliximab foi avaliada em 50 doentes com DC severa e DC penetrante, submetidos a tratamento com Infliximab num período de 57 meses.

A taxa de resposta clínica foi elevada, verificando-se melhoria clínica em 84% dos doentes. Em apenas 16% não se verificou qualquer resposta clínica ao tratamento com Infliximab.

No grupo de doentes com doença crónica activa, 22 (95,6%) doentes beneficiaram com o tratamento, tendo sido a resposta completa, em mais de metade (60,8%) dos doentes. Neste grupo com DC, 65,2% dos doentes efectuavam, concomitantemente, terapêutica com corticosteróides. Durante o período em que decorreu o estudo foi possível diminuir a dose de prednisolona em 70% dos doentes e suspender a dose em 30% dos doentes que efectuavam corticoterapia.

Nos doentes com doença penetrante, obteve-se resposta clínica em 79%. Em 36,8% ocorreu encerramento completo de todas as fistulas. Destes doentes com doença penetrante, 78,9% encontravam-se a realizar concomitantemente corticoterapia, tendo-se conseguido em 86,6% dos casos diminuir e/ou suspender a dose de corticóide prévia ao início do tratamento com Infliximab.

Durante o estudo verificaram-se 4 casos de anafilaxia grave com edema da glote, que motivaram a suspensão imediata da administração do fármaco e instituição urgente de terapêutica médica. Em todos os doentes foi possível reverter o quadro clínico, e nenhum deles voltou a receber infusão com Infliximab. É interessante realçar, que todos estes doentes apresentavam história prévia de reacções alérgicas a outros fármacos ou história de reacções de perfusão ligeiras, em tratamentos anteriores com Infliximab. A pré-medicação com anti-histamínico e corticóide deverá ser ponderada, pelo menos, neste sub-grupo de doentes com história positiva para reacções alérgicas (1).

As restantes reacções de perfusão foram consideradas

reacções *minor*, tendo respondido à diminuição do ritmo de infusão e/ou à terapêutica médica sintomática instituída, não sendo necessário em nenhum dos casos suspender a infusão do fármaco.

Apesar da tuberculose ser muito mais prevalente em doentes do foro reumatológico a efectuar tratamento com Infliximab (16), neste estudo, verificou-se a sua ocorrência em três doentes (6%), o que motivou imediata suspensão do tratamento e consequente início de terapêutica tuberculostática. Devido à associação existente entre o tratamento com Infliximab e a reactivação da tuberculose, a relação risco-benefício para os doentes com elevado risco de infecção deve ser cuidadosamente ponderada antes de iniciar este tratamento. A todos os doentes deve ser efectuado o rastreio, com prova de Mantoux e RX do Tórax, no sentido de despistar tuberculose latente e tratá-la de acordo com os *guidelines*, se o rastreio for positivo.

Em 2 doentes (4%) com doença penetrante verificou-se o aparecimento de abscessos das partes moles, um na região da coxa e outro na região nadegueira, provavelmente em consequência do encerramento rápido dos tractos fistulosos. Nestas situações um tratamento combinado com cirurgia perianal (seton, drenagem cirúrgica), antibióticos, imunomoduladores e Infliximab na DC penetrante pode diminuir a formação de novos abscessos controlando o encerramento da fístula e tratando a infecção bacteriana local.

Em todos os doentes em que ocorreram efeitos adversos graves, procedeu-se à suspensão do esquema terapêutico com Infliximab.

Da mesma forma dos resultados publicados noutros estudos (1,2,6,11-15,17), os efeitos adversos ocorreram em menor número e/ou gravidade entre os doentes que receberam terapêutica concomitante com imunomoduladores.

CONCLUSÃO

Em conclusão, neste trabalho a terapêutica com Infliximab na doença de *Crohn* crónica activa e penetrante foi eficaz na maioria dos doentes. Em ambos os grupos, obteve-se uma elevada taxa na redução e/ou suspensão da terapêutica corticóide instituída previamente ao início do tratamento.

No entanto, a ocorrência de reacções de perfusão e/ou efeitos adversos graves sugere a necessidade de vigilância clínica rigorosa durante a perfusão e durante o *follow-up* do doente.

Correspondência:

Sónia Maria Costa Fernandes Alvim Barroso
 Serviço de Gastroenterologia
 Hospital Senhora da Oliveira SA
 Rua dos Cutileiros
 Creixomil
 4800-055 Guimarães
E-mail: soniabarroso@sapo.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3469-77.
2. Cohen RD. Efficacy and safety of repeated infliximab infusions for Crohn's disease: 1-year clinical experience. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7 (Suppl 1): S17-S22.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
4. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, Hamling J, Koop I, Groessner B, et al. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet* 1999; 353: 459-61.
5. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 635-43.
6. Hommes DW, van de Heistee BH, van der Spek M, Bartelshman JF, van Deventer SJ. Infliximab treatment for Crohn's disease: one-year experience in a Dutch academic hospital. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 81-6.
7. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993; 30: 1443-53.
8. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
9. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 722-9.
10. Kinney T, Rawlins M, Kozarek R, France R, Patterson D. Immunomodulators and "on demand" therapy with infliximab in Crohn's disease: clinical experience with 400 infusions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 608-12.
11. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994; 344: 1105-10.
12. Hanauer SB, Shaible TF, Dewoody KL, et al. Long-term follow-up of patients treated with Infliximab in clinical trials. *Gastroenterol* 2000; 118: A2961
13. Schaible TF. Long term safety of infliximab. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (Suppl C): 29C-32C.
14. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
15. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
16. Baker D, et al. Tuberculosis occurring in patients receiving the anti-TNF agent Infliximab. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl): S105
17. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.