

---



---

**Artigo Original / Original Article**


---

## INFLIXIMAB NA DOENÇA DE CROHN: ESTUDO DE 800 INFUSÕES EM 136 DOENTES

H. CARDOSO, F. MAGRO, F. AZEVEDO, H. QUEIROZ, A. C. R. NUNES, A. SOUSA MACHADO,  
F. TAVARELA VELOSO

### Resumo

**Objetivos:** Avaliar a eficácia clínica e os efeitos adversos do infliximab no tratamento da doença de Crohn na prática clínica.

**Material e Métodos:** Estudo observacional retrospectivo de 136 doentes com doença de Crohn tratados com infliximab entre Março de 1999 e Outubro de 2005. Os doentes eram 72 do sexo feminino e 64 do sexo masculino, a idade média era de 33,5 ( $\pm$  11) anos. A resposta clínica foi definida como completa, parcial e ausência de resposta.

**Resultados:** Foram efectuadas 800 infusões com média de 5,9 ( $\pm$  6,1) infusões por doente. As indicações para terapêutica com infliximab foram: doença luminal crónica activa em 74, doença fistulizante em 51 e manifestações extraintestinais refractárias em 11 doentes. A resposta completa foi observada em 90 doentes, resposta parcial em 26 e ausência de resposta em 20. A doença luminal apresentou resposta mais elevada que a doença fistulizante ( $p=0,031$ ). A duração média de *follow-up* foi 38,1 ( $\pm$  22,3) meses. Ocorreram efeitos adversos graves em 21 doentes.

**Discussão:** A terapêutica com infliximab foi eficaz na doença de Crohn luminal crónica activa e penetrante, sendo superior na doença luminal. A ocorrência de efeitos adversos, pouco frequentes mas graves, torna necessária uma vigilância clínica próxima durante e após o tratamento.

### Summary

**Aim:** Evaluate the clinical efficacy and adverse events of infliximab in patients with Crohn's disease in clinical practice.

**Material and Methods:** Retrospective observational study of 136 patients with Crohn's disease treated with infliximab between March 1999 and October 2005. The patients were 72 females and 64 males, the mean age was 33.5 ( $\pm$  11) years. Clinical response was classified as complete, partial and no response.

**Results:** A total of 800 infusions were done, with a mean of 5.9 ( $\pm$  6.1) infusions per patient. Indications for infliximab therapy were: chronic active luminal disease in 74, fistulising disease in 51 and refractory extraintestinal manifestations in 11 patients. Complete response was observed in 90 patients, partial response in 26 and no response in 20. Response rates were higher in luminal disease than in fistulising disease ( $p=0.031$ ). Mean follow-up was 38.1 ( $\pm$  22.3) months. Serious adverse events occurred in 21 patients.

**Discussion:** Infliximab therapy was effective for chronic active luminal and penetrating Crohn's disease; response rates were higher in luminal disease. The occurrence of infrequent but serious adverse events highlights the importance of close clinical monitoring during and after treatment.

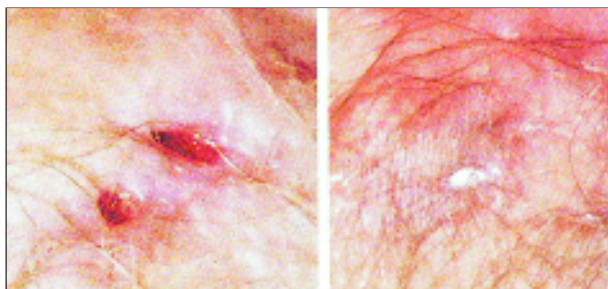
GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 214-219

## INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crónica do intestino que pode envolver qualquer parte do tubo digestivo. O curso clínico é variável e caracteriza-se por períodos de remissão e de recidiva. A ocorrência de complicações incluindo abscessos, estenoses e fístulas leva à necessidade frequente de cirurgias com ressecção intestinal. A doença apresenta-se, principalmente, em adultos jovens durante os seus anos mais produtivos, prejudicando a sua qualidade de vida (1,2).

A terapêutica convencional consiste, em primeira linha, no ácido 5-aminosalicílico, antibióticos e corticosteróides.

Estes fármacos, especialmente os corticosteróides, promovem a melhoria dos sintomas sem modificar o curso da doença a longo prazo. A utilização prolongada dos corticóides associa-se a efeitos adversos graves, por vezes irreversíveis (3). Nos doentes refractários ou recidivantes é utilizada imunossupressão com azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato. No entanto o seu uso é limitado pela eficácia moderada, início de acção lento e efeitos secundários (1). Estas limitações tornam necessários tratamentos alternativos que permitam a indução da remissão a curto e longo prazo, com redução do número de complicações, cirurgias e da mortalidade. O factor de necrose tumoral é uma citocina primordial



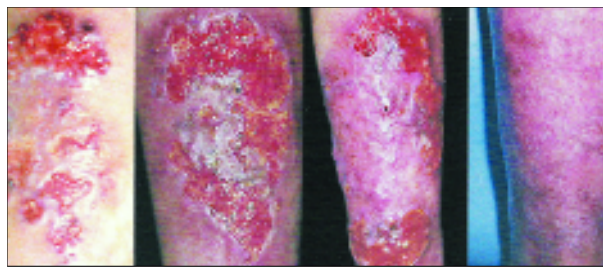
**Figura 1 - Orifícios externos de fístula na região peri-vaginal, antes e após tratamento com infliximab.**

envolvida em múltiplas vias pró-inflamatórias e proliferativas da doença inflamatória intestinal, que está presente em concentrações elevadas no sangue, mucosa e fezes dos doentes. O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico, que compreende regiões constantes humanas e regiões variáveis murinas que reconhecem o factor de necrose tumoral  $\alpha$  com afinidade muito elevada, neutralizando a sua actividade biológica (1,4).

Em estudos controlados evidenciou-se a eficácia do infliximab, na indução e manutenção da remissão, em doentes com doença de Crohn activa com resposta inadequada à terapêutica convencional (5-8). No entanto, têm sido descritos efeitos adversos, pouco frequentes mas por vezes graves, incluindo complicações infecciosas, alterações autoimunes e reacções de perfusão (9). Os objectivos deste trabalho consistiram em avaliar a eficácia clínica e a segurança do infliximab no tratamento da doença de Crohn crónica activa, fistulizante e manifestações extra-in-testinais refractárias na prática clínica.

## MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo foram incluídos todos os doentes com doença de Crohn submetidos a tratamento com infliximab durante um período de 80 meses, entre Março de 1999 e Outubro de 2005. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo. As infusões de infliximab foram administradas a doentes no internamento ou no ambulatório do hospital. Utilizaram-se os registos da farmácia hospitalar para identificar todos os doentes tratados durante o período do estudo, com idade superior a 12 anos. O diagnóstico de doença de Crohn foi estabelecido de acordo com os critérios sugeridos por Lennard-Jones (10). Os processos clínicos da consulta de doença inflamatória intestinal foram revistos para recolher a seguinte informação: género, idade, localização da doença, pa-



**Figura 2 - Pioderma gangrenoso, antes, durante e após tratamento com infliximab.**

drão de comportamento da doença, medicação concomitante, intervenções cirúrgicas, indicação para infliximab, número de infusões, duração do tratamento, resposta clínica e efeitos adversos. Para a localização e padrão de comportamento da doença foi utilizada a classificação de Viena (11).

O infliximab foi administrado na dose de 5 mg/Kg em perfusão intravenosa durante duas horas, sob vigilância clínica. O número de infusões aplicadas a cada doente foi diferente, dependendo da indicação terapêutica, resposta clínica, tolerância e experiência do médico assistente.

A resposta clínica ao tratamento foi classificada em três 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, e a resposta parcial como encerramento de pelo menos metade das fístulas e diminuição de drenagem pelas mesmas. Nos doentes com doença luminal crónica activa foram utilizados os critérios clínicos do Índice de Harvey-Bradshaw (HBI): sensação de bem estar, presença de dor abdominal, número de dejectões diárias, presença de massa abdominal e manifestações extra-intestinais associadas (12). A resposta completa foi definida como cessação dos sintomas clínicos ( $HBI \leq 4$ ) permitindo a redução da corticoterapia e a resposta parcial como melhoria dos sintomas sem aumento dos corticóides. Os outros resultados clínicos foram classificados como ausência de resposta.

Os efeitos adversos graves foram definidos como sinais e sintomas clínicos que obrigaram a tratamento farmacológico específico e/ou hospitalização.

A análise estatística foi realizada com o teste  $\chi^2$  de Pearson para as variáveis categóricas. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Características dos Doentes (Quadro 1)

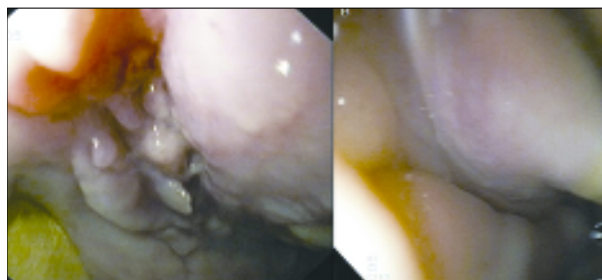
Foram estudados 136 doentes, 72 do sexo feminino e 64

**Quadro 1 - Características dos doentes**

<b>Número de doentes</b>	136
<b>Género</b>	
Feminino	72
Masculino	64
<b>Idade (anos)</b>	33,3 ± 11 (13-80)
<b>Localização da doença</b>	
Íleo terminal	39
Cólon	50
Ileocólon	42
Gastrointestinal superior	5
<b>Padrão da doença</b>	
Inflamatório	50
Penetrante	77
Estenosante	9
<b>Antecedentes cirúrgicos</b>	57
<b>Indicação terapêutica</b>	
Doença crónica activa	74
Doença penetrante	51
Espondilite anquilosante	4
Artrite periférica	3
Pioderma gangrenoso	1
Granulomatose orofacial	1
Eritema nodoso	1
Lesão oral ulcerada	1

do sexo masculino, com idade média de 33,3 (± 11) anos, entre 13 e 80 anos. A doença de Crohn tinha localização no cólon em 50 (36,8%), íleo terminal em 39 (28,7%), ileocólica em 42 (30,9%) e gastrointestinal superior em cinco doentes (3,7%). O padrão de comportamento da doença de Crohn era penetrante em 77 (56,6%), inflamatório em 50 (36,8%) e estenosante em nove doentes (6,6%). Um total de 57 doentes (41,9%) foram submetidos previamente a uma ou mais intervenções cirúrgicas: ileocolectomia em 38 (27,9%), cirurgia anal em 12 (8,8%), colectomia total em três (2,2%), colostomia de protecção em três (2,2%) e colectomia total com ileostomia em um doente. Dois doentes apresentavam envolvimento de bolsa ileo-anal com fístulas peri-anais.

As indicações para o tratamento com infliximab foram doença luminal crónica activa em 74 (54,4%), doença fistulizante em 51 (37,5%) e manifestações extra-intestinais em 11 doentes (8,1%). As manifestações extraintestinais, refractárias a terapêuticas prévias, que motivaram terapêutica com infliximab foram: espondilite anquilosante em quatro, artrite periférica em três, granulomatose orofacial em um, pioderma gangrenoso em



**Figura 3 - Lesão em pedra de calçada do vestíbulo oral, antes e após tratamento com infliximab.**

um, eritema nodoso refractário em um e lesão oral ulcerada num doente.

Os doentes efectuavam concomitantemente corticoterapia (61,8%), terapêutica imunossupressora (58,1%) e antibioterapia (19,1%).

## RESULTADOS

### Tratamento com Infliximab

Um total de 800 infusões foram administradas, com média de 5,9 (± 6,1) por doente, entre 1 e 30 infusões. A duração média do *follow-up* foi de 38,1 (± 22,3) meses. Quando a indicação para o tratamento foi doença luminal crónica activa ou manifestações extra-intestinais, os doentes receberam uma a três infusões como terapêutica de indução durante oito semanas. A terapêutica de manutenção nestes doentes foi episódica ou programada. Na doença luminal 29 doentes receberam a terapêutica de indução (39,2%), 22 doentes fizeram a terapêutica de manutenção episódica (29,7%) e 23 doentes a manutenção programada (31,1%). Nas manifestações extra-intestinais em cinco doentes foi utilizada apenas terapêutica de indução e em seis terapêutica de manutenção episódica.

Nos doentes tratados por doença fistulizante foi utilizado o esquema de indução às zero, duas e seis semanas. A terapêutica de manutenção foi episódica, sempre que o doente apresentava recidiva sintomática ou reabertura das fístulas com drenagem, ou programada de oito em oito semanas. A terapêutica de indução isolada foi utilizada em 31 doentes (60,8%), a manutenção episódica em 13 (25,5%) e manutenção programada em sete (13,7%).

### Resposta Clínica

Em termos globais 90 (66,2%) apresentaram resposta completa, em 26 (19,1%) a resposta foi parcial e em 20

doentes (14,7%) houve ausência de resposta ao infliximab.

Nos doentes com doença luminal crónica activa obteve-se resposta clínica em 67 (90,5%) doentes, sendo completa em 55 (74,3%) doentes, parcial em 12 (16,2%) e em sete doentes (9,5%) não se obteve resposta clínica. Os resultados da terapêutica de manutenção episódica foram semelhantes aos da manutenção programada. Neste grupo de doentes 25 realizavam concomitantemente corticoterapia, 10 terapêutica imunossupressora e 35 ambas as terapêuticas. Nos doentes com resposta clínica foi possível diminuir/suspender a dose de corticóides.

Nos doentes em que a indicação foi doença fistulizante, 28 (54,9%) obtiveram remissão clínica com encerramento de todas as fístulas. Em 11 (21,6%) a resposta foi parcial e em 12 (23,5%) não houve resposta clínica ao tratamento. Nos doentes que fizeram terapêutica de manutenção, a remissão clínica foi mais frequente no grupo da manutenção programada (71,5%) do que no da manutenção episódica (61,5%). Neste grupo de doentes 10 estavam a realizar corticoterapia, 22 terapêutica imunossupressora e 10 ambas as terapêuticas.

Verificou-se uma taxa de resposta superior na doença luminal quando comparada com a doença fistulizante ( $p=0,031$ ).

Nos 11 doentes em que a indicação principal para o tratamento foi a existência de manifestações extra-intestinais refractárias, obteve-se resposta completa no doente com pioderma gangrenoso, no caso de eritema nodoso, na lesão oral ulcerada, nos doentes com artrite periférica e num doente com espondilite anquilosante, resposta parcial em três casos de espondilite anquilosante e no doente com granulomatose orofacial não se obteve resposta clínica.

### Efeitos Adversos (Quadro 2)

Observaram-se efeitos adversos graves em 21 doentes, que motivaram tratamento farmacológico específico e/ou hospitalização, correspondendo a 2,6% do total das infusões. Estes efeitos adversos levaram à suspensão do tratamento com infliximab.

Os efeitos adversos graves mais frequentes foram as reacções agudas de perfusão, que ocorreram durante as duas horas de infusão do infliximab. Sete doentes apresentaram reacções anafiláticas, em cinco com edema da glote. Todos os doentes recuperaram com suspensão da perfusão e terapêutica farmacológica, com anti-histamí-

**Quadro 2 - Efeitos adversos graves**

Reacções anafiláticas de perfusão	7
Reacções de hipersensibilidade retardada	5
Tuberculose pulmonar	4
Abcessos das partes moles	3
Abcesso abdominal	1
Hepatotoxicidade	1

nicos, corticóides e utilização de adrenalina nos casos de edema da glote. As reacções ocorreram na segunda infusão em três casos, na terceira em dois casos e na quarta e décima infusões em um caso.

Em cinco casos ocorreram reacções de hipersensibilidade retardada. Quatro doentes apresentaram sintomas típicos de doença do soro, com artralguas, mialgias e febre, na semana seguinte à infusão. Os doentes recuperaram dos sintomas com corticoterapia. Estas reacções ocorreram após a terceira infusão em dois casos e após a quinta e sexta infusões em um caso. Num outro caso, em que ocorreu dispneia e febre após a infusão, foi diagnosticada pneumonia de hipersensibilidade. As reacções ocorreram apesar do uso concomitante de azatioprina.

Quatro doentes apresentaram tuberculose pulmonar associada à terapêutica com infliximab. Os casos de tuberculose ocorreram nos primeiros meses após início da terapêutica e corresponderam provavelmente a reactivação de tuberculose latente. Os doentes responderam favoravelmente aos antituberculostáticos. Ocorreram três casos de abcessos das partes moles e um abcesso abdominal.

Verificou-se ainda um caso de hepatotoxicidade com elevação das transaminases (aproximadamente 10 vezes o normal).

### DISCUSSÃO

A terapêutica médica da doença de Crohn, antes do advento da terapia biológica e utilização alargada dos imunossuppressores, era claramente insuficiente. A maioria dos doentes sofriam de doença activa progressiva, o que resultava numa proporção elevada de complicações e necessidade de cirurgia (1,2). O infliximab tem mudado o tratamento da doença de Crohn, em estudos clínicos controlados foi demonstrada eficácia na indução e manutenção da remissão clínica. Nos estudos com dose única de 5 mg/kg de infliximab verificou-se resposta clínica em 81%, superior à obtida com placebo (5). Nos

ensaios controlados com infliximab em manutenção observou-se uma proporção maior de doentes em remissão clínica, comparada com a manutenção com placebo (6). Na doença fistulizante, o primeiro ensaio com indução de três doses de 5 mg/kg de infliximab revelou resposta, com encerramento de pelo menos metade das fístulas, em 68% dos doentes (13). Nos estudos com infliximab em manutenção, de oito em oito semanas, observou-se que os doentes mantinham o encerramento das fístulas por um período maior de tempo, comparado com o placebo (7). Noutro estudo verificou-se uma diminuição do número de hospitalizações e cirurgias nos doentes com doença fistulizante tratados com infliximab em manutenção (8).

Neste estudo foi avaliada a eficácia clínica e segurança do infliximab em 136 doentes com doença de Crohn, submetidos a tratamento durante um período de 80 meses. A taxa de resposta foi elevada, verificando-se resposta completa em 66% dos doentes. Em apenas 15% ocorreu ausência de resposta clínica à terapêutica com infliximab. No grupo da doença luminal crónica activa, a resposta foi superior ao grupo da doença fistulizante, com significado estatístico. Na doença fistulizante observou-se uma tendência para a terapia de manutenção programada ser mais eficaz que a manutenção episódica. O infliximab também demonstrou eficácia elevada nas manifestações extraintestinais, nomeadamente nos casos de pioderma gangrenoso, eritema nodoso, artrite periférica e espondilite anquilosante.

Durante o estudo verificaram-se reacções anafiláticas em sete doentes (5,1%) que obrigaram à suspensão da administração do fármaco e instituição urgente de terapêutica, com recuperação do estado clínico. Cinco doentes (3,7%) apresentaram reacções de hipersensibilidade retardada. A frequência das reacções de hipersensibilidade com gravidade foi semelhante à descrita num estudo recente (9). Estas reacções têm sido associadas a uma elevação marcada de anticorpos contra o infliximab, com possível perda da eficácia terapêutica. A utilização concomitante de agentes imunossuppressores parece reduzir a frequência de anticorpos contra o infliximab e as reacções de perfusão, no entanto o risco não desaparece completamente. Vários métodos têm sido propostos para reduzir a frequência das reacções de perfusão como infusões sistemáticas à zero, duas e seis semanas, utilização de imunossuppressores e pré-medicação com corticóides (9).

Ocorreram quatro casos de tuberculose pulmonar devidos provavelmente a reactivação de tuberculose laten-

te. O facto do rastreio prévio com radiografia torácica e prova de tuberculina ter sido negativo pode traduzir anergia cutânea pela medicação concomitante. Em doentes com risco de infecção, o infliximab só deve ser utilizado após avaliação cuidadosa e eventual terapêutica. Outras complicações infecciosas observadas foram abscessos, dois na região da coxa, outra na região nadegueira e um abdominal, possivelmente em consequência do encerramento rápido de trajectos fistulosos. Nestas situações, um tratamento combinado com drenagem cirúrgica, antibióticos, imunossuppressores e infliximab podem controlar o encerramento das fístulas e tratar a infecção bacteriana local, diminuindo assim a formação de novos abscessos.

Em conclusão, neste estudo a terapêutica com infliximab na doença de Crohn crónica activa, penetrante e manifestações extra-intestinais refractárias foi eficaz na maioria dos doentes, sendo de uma forma geral bem tolerada. No entanto, a ocorrência de efeitos adversos, pouco frequentes mas graves, acentua a importância da vigilância clínica durante e após o tratamento.

#### *Correspondência:*

Helder Cardoso  
Serviço de Gastrenterologia  
Hospital S. João  
Alameda Professor Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto  
Tel.: 916022457  
Fax: 225500315  
*e-mail:* hc@sapo.pt

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-1610.
2. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 306-313.
3. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 803-823.
4. Mahadevan U, Sandborn WJ. Clinical pharmacology of inflammatory bowel disease therapy. In: Sartor RB, Sandborn WJ, eds. *Kirsner's inflammatory bowel diseases*. Philadelphia: Saunders; 6<sup>th</sup> edition; 2004. p. 484-502.

5. 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: 1029-1035.
6. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-1549.
7. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey W, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885.
8. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-869.
9. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126: 19-31.
10. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 699-706.
11. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of working party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
12. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
13. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.