

Caso Clínico / Clinical Case

ADALIMUMAB - UMA NOVA OPÇÃO NA DOENÇA DE CROHN?

H. T. SOUSA¹, F. PORTELA¹, P. ANDRADE¹, A. P. PINA², M. C. LEITÃO¹, D. FREITAS¹

Resumo

Jovem de 15 anos portadora de doença de Crohn do cólon, não penetrante e não estenosante, com 1 ano de evolução. Trata-se de doente cortico-dependente e refractária à azatioprina, tendo a remissão sido obtida com infliximab, que foi descontinuado após reacção grave à 3ª infusão. Perante a reactivação da doença, apesar do tratamento com metotrexato e corticosteróides, obteve-se aprovação para o uso do adalimumab, conseguindo-se a redução do metotrexato, a suspensão da corticoterapia e a remissão clínica completa.

Este caso ilustra os resultados promissores recentemente apresentados sobre o uso do adalimumab na doença de Crohn e, em particular, a sua segurança em doentes intolerantes ou com perda de resposta ao infliximab. A este propósito, os autores fazem uma revisão da literatura sobre esta provável nova opção no tratamento da doença de Crohn.

Summary

Fifteen-year-old female with non stenotic and non fistulizing Crohn's colitis for one year. We report a steroid dependent and refractory to azathioprine patient, in whom disease remission was obtained with infliximab, which sought to be discontinued after severe acute reaction to third infusion. Treatment with steroids and methotrexate was established, but effective control of the disease was not achieved. We then obtained permission for the use of adalimumab, which allowed methotrexate reduction, steroid postponement and complete disease remission.

This case illustrates the recently presented promising results regarding the use of adalimumab on Crohn's disease, and on the particular setting of patients with intolerance or loss of response to infliximab. We briefly review the existing literature on this probable new therapeutic option for the treatment of Crohn's disease.

GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 229-232

INTRODUÇÃO

O factor de necrose tumoral (TNF) desempenha um importante papel na patogénese de doenças inflamatórias crónicas como a artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase e doença de Crohn (DC) (1). Os seus níveis encontram-se elevados nas fezes, mucosa e sangue dos doentes com DC (2,3), tendo sido demonstrado que a inibição do TNF é eficaz no tratamento desta doença (2,4).

O infliximab (Remicade[®], Centocor B.V., Leiden, Holanda) foi o primeiro produto anti-TNF comercialmente disponível para o tratamento da DC (5), sendo ainda o único tratamento biológico aprovado nesta patologia (6). Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico, do grupo das IgG1, em que 75% da molécula é humana, e os restantes 25%, que incluem a fracção reconhecadora do antígeno, de origem murina (3,5) (Fig. 1). Os anticorpos anti-infliximab serão dirigidos contra estas sequências murinas da molécula, e serão responsáveis pelas reacções de hipersensibilidade ao fármaco (6,7).

O adalimumab (Humira[®], Abbott Laboratories Ltd.,

Kent, R.U.) é um anticorpo monoclonal anti-TNF, também do tipo IgG1, mas com composição molecular 100% humana. Por ter um mecanismo de acção semelhante ao do infliximab, inicialmente usado na artrite reumatóide e depois também na DC, pensou-se que o adalimumab, actualmente aprovado apenas na primeira, poderia também ser eficaz no tratamento da DC. Além disso, poderia, ainda, ser aplicável em doentes intolerantes ao infliximab, visto não conter sequências murinas na sua estrutura molecular (6). Num recente ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado (CLASSIC) o adalimumab foi eficaz na indução de resposta clínica e remissão na DC inflamatória activa (8,9). A eficácia e o perfil de segurança a curto prazo na DC foi avaliado em doentes intolerantes e/ou com perda de

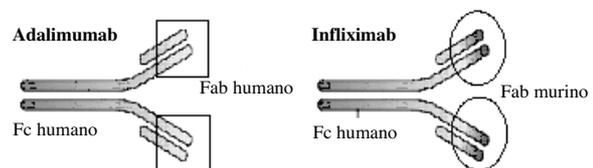


Figura 1 - Representação esquemática das estruturas moleculares dos anticorpos monoclonais anti-TNF adalimumab e infliximab.

(1) Serviço de Gastroenterologia.

(2) Serviço de Farmácia.

Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Recebido para publicação: 14/09/2005
Aceite para publicação: 22/06/2006

resposta ao infliximab (6,7), não tendo ocorrido, em nenhum deles, reacções de hipersensibilidade atribuíveis ao adalimumab.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 14 anos, portadora de colite de Crohn, não penetrante e não estenosante, com 2 meses de evolução, insatisfatoriamente controlada com 5-ASA, que é internada pela primeira vez no nosso hospital em Janeiro de 2004 por agudização da doença, caracterizada por diarreia sem sangue, muco ou pús e dor abdominal na fossa ilíaca esquerda (FIE). Ao exame objectivo apresentava-se apirética, emagrecida (peso: 36,5 Kg; Figura 2) e pálida. O exame abdominal revelava dor à palpação da FIE, sem empastamento ou plastron. Analiticamente destacava-se uma anemia microcítica (Hb: 8,7 g/dl (N: 11,5-16,5 g/dl), VGM 69,6 fl (N: 76-96 fl) e uma proteína C reactiva (PCR) de 4,9 mg/dl (N: <0,5 mg/dl; Figura 2). A ecografia abdominal evidenciou um espessamento heterogéneo de todo o cólon e a colonoscopia total mostrou ulcerações profundas, intervaladas por mucosa macroscopicamente normal, no cólon, recto e canal anal, não havendo lesões no íleon terminal. Os exames culturais e parasitológicos das fezes excluíram a presença de agentes patogénicos. Foi instituída corticoterapia endovenosa com prednisolona na dose diária de 40mg (1,1 mg/Kg/dia), azatioprina por via oral na dose diária de 75mg (2,1 mg/Kg/dia) e metro-

nidazol por via oral. A resposta à terapêutica permitiu a alta após 10 dias de internamento com diminuição gradual da corticoterapia oral. Dois meses depois, uma nova agudização coincidente com a redução da prednisolona para 15mg diários (PCR 10,9 mg/dl), leva a novo ciclo de corticosteróides e à elevação da azatioprina para 2,3mg/Kg/dia. A resposta foi incompleta mantendo a doente várias dejecções diarreicas diárias e ausência de aumento ponderal (peso: 38,5 Kg e PCR 8,0 mg/dl; Figura 2). Após 3 meses de terapêutica imunossupressora, iniciou tratamento com infliximab (5 mg/Kg), tendo-se conseguido, pela primeira vez, a remissão clínica da doença (peso: 41 Kg e PCR 1,2 mg/dl; Figura 2) e a suspensão da corticoterapia. Alguns minutos após o início da 3ª infusão a doente iniciou quadro de dispneia, cianose e hipotensão, que, para além da suspensão da infusão, requereu a administração de adrenalina por via subcutânea, metilprednisolona e fluídos por via endovenosa, e O₂ por sonda nasal. O quadro foi interpretado com uma reacção aguda de hipersensibilidade ao infliximab cuja gravidade contra-indicava uma nova administração da droga. Em Junho de 2004, oito meses após o diagnóstico, a doença encontrava-se em actividade (peso: 38,5 Kg e PCR 9,3 mg/dl; Figura 2) e refractária à prednisolona (40mg/dia) e azatioprina (125 mg/dia; 3,3 mg/Kg/dia), a qual se substituiu por metotrexato injectável, na dose de 20mg semanal. A resposta foi insatisfatória, sem que tenha sido possível a suspensão dos corticosteróides. Após onze meses de corticoterapia, a doente evidenciava sinais de toxicidade,

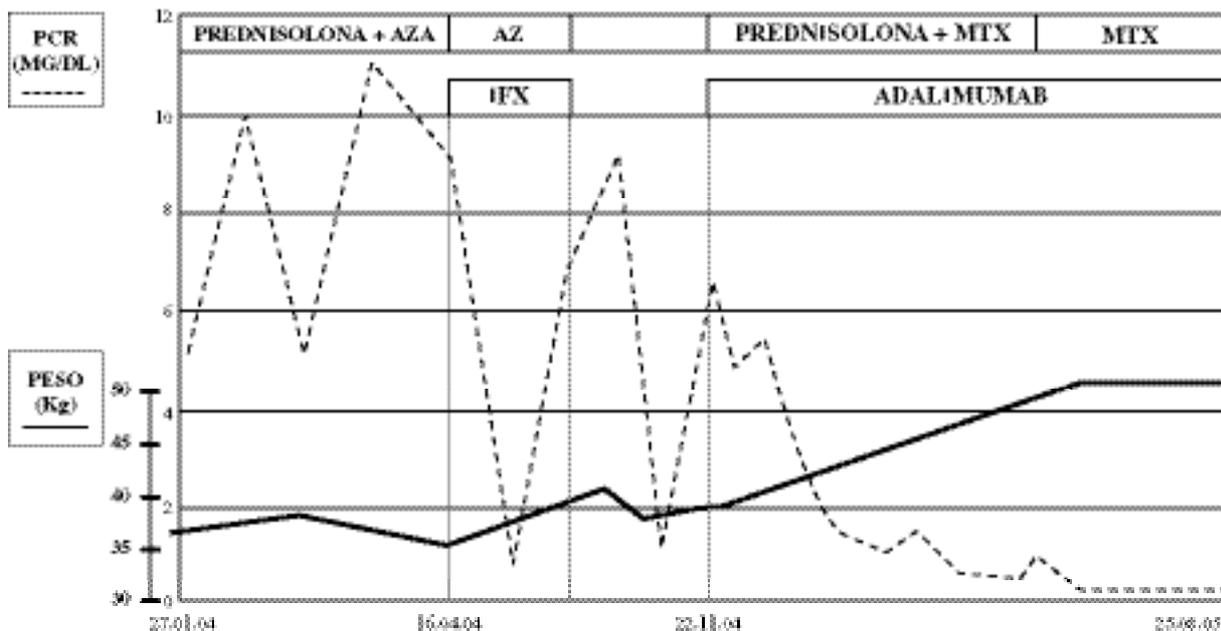


Figura 2 - Representação gráfica da variação dos valores da proteína C reactiva (PCR) e do peso, em função do tempo e da terapêutica em curso.

com facies cushingóide e atrofia muscular, o que associado a uma persistência quase contínua de actividade da doença, estava subjacente à paragem do crescimento e do desenvolvimento pubertário da doente. Dado que a opção cirúrgica disponível implicava a construção de uma ileostomia, foi, com o acordo dos pais da jovem, solicitada à Direcção Clínica dos HUC a aprovação para o uso do adalimumab nesta doente, apresentando como suporte os estudos recentes sobre a sua eficácia e segurança na doença de Crohn (8,9), nomeadamente em doentes resistentes ou intolerantes ao infliximab (6,7). A doente iniciou o tratamento com adalimumab em Novembro de 2004, com uma dose inicial de 80mg s.c., seguida da administração quinzenal de uma dose de 40mg s.c., estando inicialmente medicada com prednisona 10mg p.o. id e metotrexato 20mg i.m. semanal. Verificou-se uma melhoria clínica e laboratorial logo à segunda dose (Figura 2), tendo sido possível a suspensão da corticoterapia e a redução da dosagem do metotrexato para 15mg por semana e, posteriormente, a sua passagem à via oral. Em Setembro de 2005, após 22 doses, a doente está em remissão completa (peso: 51 Kg e PCR 0,1 mg/dl), tendo retomado o desenvolvimento pubertário normal para a idade. Não ocorreram efeitos adversos atribuíveis ao adalimumab.

DISCUSSÃO

Demonstrou-se que a inibição do TNF é eficaz no tratamento da DC (2,4), sendo que diferentes tipos de inibição poderão explicar as diferenças entre os agentes anti-TNF (3,5).

As primeiras estratégias anti-TNF envolveram o aperfeiçoamento de anticorpos monoclonais quiméricos (5), conseguindo-se moléculas cada vez mais "humanizadas". O infliximab foi o primeiro, e até hoje único, produto anti-TNF aprovado para o tratamento da DC (5,6). Estruturalmente é um anticorpo monoclonal quimérico, cuja fracção de origem murina (Figura 1) constitui o alvo dos anticorpos anti-infliximab (ATI), os quais se associam à ocorrência de reacções de hipersensibilidade aguda e retardada (6) e à perda de resposta ao fármaco (7). As taxas de reacções agudas variaram de 4% a 16% (10, 11), sendo mais frequentes a urticária, dispneia e hipotensão arterial. A sua ocorrência foi independente da dose, mais frequente nas re-infusões e conduziu ao abandono da droga em 2% dos casos (12). A prevenção destes eventos passa pelas estratégias que visam a diminuição do aparecimento dos ATI: esquema triplo de indução e esquema de manutenção a cada 8 semanas; uso concomitante de imunossuppressores; pré-medicação - anti-histamínicos, paracetamol e/ou corticosteróides -

em doentes com história de reacção à infusão ou com muito tempo passado desde a última infusão (13); menor imunogenicidade das moléculas anti-TNF. Esta "humanização" conduziu a estruturas com apenas 5% de origem murina, como o CDP571 e o CDP870 (5), e a moléculas de composição 100% humana, como o etanercept, o onercept e o adalimumab (2,5). Destes últimos, só o adalimumab parece promissor na DC, estando em curso estudos de fase III para a avaliação da eficácia e segurança a longo prazo (5,6).

O adalimumab é um anticorpo monoclonal molecularmente 100% humano (Figura 1). Possui um mecanismo de acção idêntico ao infliximab, isto é, liga-se ao TNF- α livre impedindo a interacção com os receptores membranares (1,6) e tem a capacidade de fixar o complemento e induzir a apoptose das células que expressam o TNF- α (2,5), razão pela qual poderia ser eficaz no tratamento da DC. As vantagens do adalimumab residiriam na administração subcutânea e na possibilidade de uso em doentes alérgicos ao infliximab (6).

Apresentamos o caso de uma adolescente portadora de doença de Crohn de difícil controlo com as terapêuticas de primeira, segunda e terceira linhas, com excepção do infliximab, com o qual se conseguiu a remissão da doença. A ocorrência de uma reacção grave de hipersensibilidade ao infliximab obrigou à sua suspensão, continuando a verificar-se, posteriormente, um deficiente controlo da doença com a associação de corticosteróides e imunossuppressores. Tratava-se, pois, de uma doente que à actividade persistente da doença, associava uma excessiva toxicidade da corticoterapia e um atraso do desenvolvimento normal para a idade. Na decisão terapêutica da doente foram pesados estes factores, bem como as consequências de uma opção cirúrgica e do recurso a um tratamento experimental. Com base nos dados descritos abaixo, considerou-se o tratamento com adalimumab, tendo-se obtido o consentimento dos pais da jovem e da Direcção Clínica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Num recente ensaio clínico randomizado e controlado (CLASSIC), o adalimumab foi eficaz na indução da remissão na DC inflamatória activa (8,9). Neste estudo, que englobou doentes refractários mas naïve para agentes anti-TNF, foram administradas 2 doses (semanas 0 e 2) e avaliada a resposta à 4ª semana, verificando-se taxas de resposta e remissão de 25% e 12% (placebo), 34% e 18% (40/20mg), 40% e 24% (80/40mg) e 50% e 36% (160/80mg). Não existem dados relativos à segurança na DC, estando descritos apenas no seu uso na artrite reumatóide (2). Nesta, a taxa de formação de anticorpos anti-adalimumab foi de 5%, sendo menor nos doentes sob metotrexato (1% vs 12%) (1,2) e nos submetidos a injecções semanais (1). Os efeitos adversos

mais frequentes foram as reacções no local da injeção (20% vs 14%). Outros efeitos incluem o lúpus, doença desmielinizante, um possível aumento do risco de linfoma e infecções oportunistas e/ou graves (1,2). A segurança a curto prazo na DC foi avaliado em dois pequenos estudos piloto. Num estudo prospectivo e não controlado, da Clínica Mayo e Universidade de Chicago (7), avaliaram-se 24 doentes com intolerância ou perda de resposta ao infliximab. Após 80 mg seguidos de 40 mg quinzenalmente, verificaram-se, às 4ª e 12ª semanas, taxas de resposta de 41% e 59%, e de remissão clínica de 12% e 29%. Em termos de fístulas activas, houve resposta em 44% e 56% e remissão em 33% e 33% dos doentes. Não ocorreram reacções de hipersensibilidade atribuíveis ao adalimumab. O mesmo foi encontrado num estudo retrospectivo do grupo de M.T. Abreu (6), em 7 doentes alérgicos ao infliximab. Parece, pois, ser segura a administração do adalimumab a doentes intolerantes ao infliximab devido a hipersensibilidade (6,7). Um caso semelhante ao descrito neste trabalho, foi relatado por Stallmach et al. com 40 mg bissemanal (14). Na DC a dosagem óptima não foi ainda definida (1), mas tem sido preconizada uma primeira dose de 80 mg seguida da administração quinzenal de 40 mg. De igual modo, não foi estabelecida uma duração máxima desejável para o tratamento com este fármaco, o mesmo acontecendo, aliás, para o infliximab.

A doente evidenciou uma resposta clínica surpreendente logo após a 2ª dose, tornando possível a redução do imunossupressor e a suspensão da corticoterapia. Não se registaram efeitos adversos atribuíveis ao adalimumab. Foi conseguida a remissão clínica da doença e a retoma do desenvolvimento adequado à idade.

A remissão endoscópica e histológica não foi ainda confirmada. Os conhecimentos actuais sobre o impacto da doença no aumento estatural e ponderal dos portadores de DC pediátrica, sugerem uma concentração do esforço terapêutico na remissão clínica e laboratorial, por forma a obter a normalização do desenvolvimento da criança. Por outro lado, o impacto da avaliação endoscópica/histológica na estratégia terapêutica individual não está ainda completamente definida.

Sabemos hoje quais são os potenciais efeitos adversos a curto prazo dos agentes anti-TNF (5). Apesar dos resultados promissores referidos acima e ilustrados no caso clínico aqui apresentado, o adalimumab deverá ser usado com especial precaução nos doentes alérgicos ao infliximab (1). Devido ao potencial de complicações graves associado a esta classe terapêutica, o uso do adalimumab deve continuar a ser reservado aos doentes nos quais os benefícios sejam claramente superiores aos riscos associados à modulação da resposta biológica TNF (1).

Correspondência:

Helena Tavares de Sousa
Serviço de Gastreenterologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
3000-075 Coimbra - Portugal
Tel.: 239 400 483
e-mail: helenatsousa@netcabo.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Baker DE. Adalimumab: Human recombinant immunoglobulin G1 anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: 196-210.
2. Sandborn WJ. New concepts in anti-tumour necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5: 10-18.
3. Sandborn WJ. Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD. *Best Pract & Clin Gastroenterol* 2003; 17: 105-117.
4. Targan SR, Hanauer SB, vanDeventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumour necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
5. Hanauer SB. Efficacy and safety of tumour necrosis factor antagonists in Crohn's disease: Overview of randomized clinical studies. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4(suppl 3): 18-S24.
6. Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 333-338.
7. Sandborn WJ, Hanauer SB, Loftus EV, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1984-1989.
8. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D, Sandborn W, Paradowski L, Dite P, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF-alpha monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127: 332.
9. Macintosh D, Lukas M, Sandborn W, Hanauer S, Paradowski L, Dite P, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical assessment of adalimumab safety and efficacy studied as an induction therapy in Crohn's disease. *Gut* 2004; 53 (Suppl VI) A47.
10. 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: 1541-1549.
11. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterol* 2004; 126: 402-413.
12. Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S177-S186.
13. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2962-2972.
14. Stallmach A, Giese T, Schmidt C, Meuer SC, Zeuzem SS. Severe anaphylactic reaction to infliximab: successful treatment with adalimumab - report of a case. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 627-630.