

## Avaliação da resposta terapêutica ao infliximabe em pacientes com Doença de Crohn

### Evaluation of infliximab treatment for Crohn's Disease patients

GUSTAVO MOREIRA AMORIM<sup>1</sup>, LUCIANO NASCIMENTO SAPORIT<sup>2</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** Infliximabe representa grande avanço no tratamento da Doença de Crohn refratária, demonstrada em ensaios clínicos, tanto no regime de indução quanto em manutenção. **Objetivo:** Avaliar o tratamento com Infliximabe, estudando sua eficácia, apontando possíveis fatores preditivos de resposta e, por fim, descrevendo possíveis reações adversas registradas. **Resultados:** Após a indução, 86,1% dos pacientes responderam ao tratamento; na 54ª semana de manutenção, 88,9%. Descontinuaram corticosteroides, 83,4%. Ao final da avaliação, 83,4% estavam em remissão de doença. **Discussão:** As frequências de resposta foram maiores em relação aos ensaios clínicos, no entanto, semelhantes em relação aos trabalhos mais recentes, retrospectivos e prospectivos. Não foram encontrados fatores preditivos de resposta. As respostas de pacientes com Doença de Crohn ativa e fistulizante foram semelhantes. Um pequeno número de pacientes (05) apresentou efeitos adversos atribuíveis ao medicamento, porém nenhum precisou interromper ou suspender tratamento. **Conclusão:** O infliximabe foi efetivo e seguro entre os pacientes com Doença de Crohn ativa e fistulizante.

**Unitermos:** Doença de Crohn, Fator de Necrose Tumoral Alfa, Terapia Biológica.

#### SUMMARY

**Introduction:** Infliximab represents a great advance in refractory Crohn's Disease treatment, showed in clinical trials, for induction as well as for maintenance therapy.

**Aim:** Evaluate the infliximab treatment, studying its efficacy, pointing possible predictive factor of response, and describing register collateral effects. **Results:** After induction, 86,1% of the patients improved with the treatment; 88,9% improved with maintenance therapy at week 54. 83,4% were able to discontinue corticosteroids. By the end of the evaluation, 83,4% were in clinical remission. **Discussion:** However, the response was superior when compared to the clinical trials, it was similar to more recent studies. It was not found any predictors of response to infliximab. A small number of patients reported side effects possibly associated with the drug, but none of them needed to discontinue treatment. **Conclusion:** The infliximab was effective and safe among patients with active and fistulizing Crohn's Disease.

**Keywords:** Crohn's Disease, Tumor Necrosis Factor Alpha, Biologic Therapy.

#### INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma enfermidade crônica e recidivante, com evolução pouco previsível, sem etiologia conhecida, que conta atualmente com tratamentos eficazes, mas não curativos. Caracteriza-se por apresentar um processo inflamatório transmural, com lesões salteadas, entremeadas por áreas livres da doença. Acomete, com maior frequência, as regiões do íleo terminal e cólon, expressando-se por atividade inflamatória com dores abdominais e diarreia, ou estenosante com quadros obstrutivos ou com a presença de fístulas, além das manifestações extraintestinais<sup>1-3</sup>.

Fica assim evidente, portanto, o impacto que a doença tem sobre o paciente, especialmente na qualidade de vida,

**1.** Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Pedra Branca, Palhoça, Santa Catarina, Brasil. **2.** Médico, Especialista em Clínica Médica, Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Professor das Disciplinas de Semiologia I e II e Sistema Digestório da Universidade do Sul de Santa Catarina. **Endereço para correspondência:** Gustavo Moreira Amorim - Rua Dr. Armínio Tavares, nº 111, apto. 501 - Centro - Florianópolis - SC - CEP 88015-250. **Recebido em:** 24/11/2010. **Aprovação em:** 15/2/2011.

interferindo no âmbito social, psicológico e sócio-profissional<sup>4</sup>. A DC vem sendo cada vez mais diagnosticada. Em nível nacional, apresenta uma incidência e prevalência de 3,5 casos/100.000 e 5,65/100.000 habitantes, respectivamente<sup>5</sup>; é mais comum em adultos jovens, pacientes de zona urbana e etnia branca<sup>6</sup>. A DC ainda carece de tratamento curativo<sup>7,8</sup>. Os objetivos da terapia atual são: induzir e manter a remissão sem corticosteroide (CE), fechar as fístulas, cicatrizar a mucosa e evitar complicações, internações e cirurgias<sup>9</sup>.

Avanços no campo da imunobiologia molecular constataram que o fator necrose tumoral alfa (TNF-alfa)<sup>10</sup> desempenha importante papel na ativação e perpetuação do processo inflamatório inerente à DC. Estudos mostraram aumento no número de células produtoras de TNF-alfa na mucosa dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII), quando comparados ao grupo controle<sup>11-13</sup>, elevadas concentrações de TNF-alfa foram encontradas nas fezes de crianças com doença ativa<sup>14</sup>. Além disso, os níveis séricos dos receptores de TNF-alfa solúvel elevam-se em pacientes com DC como resultado da ativação da célula T<sup>15</sup>. Neste contexto, surgem as drogas anti-TNF alfa, englobados no que se chama de terapia biológica. Os medicamentos biológicos apresentam-se como uma alternativa terapêutica para o tratamento da DC moderada a grave, com resultados extremamente promissores<sup>2,16</sup>.

Atualmente, a recomendação da literatura para o uso do infliximabe (IFX) é realizar uma fase de indução, com 5 mg/kg da droga, nas semanas zero, dois e seis, seguida pela fase de manutenção com infusões a cada oito semanas<sup>8</sup>.

Tendo em vista a importância inerente à DC, definida por sua grande prevalência, significativa morbidade e mortalidade justifica-se a necessidade de atualização dos conhecimentos nessa área.

O presente estudo tem por objetivo avaliar o tratamento com IFX (anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF alfa) como terapia de indução e manutenção para pacientes com DC, em nosso meio, estudando a efetividade do tratamento, apontando possíveis fatores preditivos de resposta e, por fim, descrevendo possíveis reações adversas registradas durante o tratamento.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, de delineamento transversal, desenvolvido a partir da revisão de prontuários de pacientes atendidos em serviço ambulatorial de gastroenterologia. Participaram do estudo, prontuários de indivíduos portadores de DC, tratados com IFX, entre janeiro de 2005 e julho de 2010, selecionados conforme critérios

de inclusão: idade (entre 10 e 70 anos), acompanhamento mínimo (54 semanas). Foram excluídos prontuários com preenchimento insuficiente. No total, participaram do estudo 36 prontuários.

As variáveis dependentes utilizadas foram: resposta à indução, resposta laboratorial à indução, resposta à manutenção, resposta laboratorial à manutenção, descontinuação de CE e remissão de doença. A efetividade foi estudada em dois momentos distintos do tratamento: após a indução (infusões nas semanas zero, dois e seis; com avaliação na décima semana) e na manutenção (regime contínuo de tratamento, com infusões de oito em oito semanas, considerando como ponto de análise a 54ª semana).

### Anexo 1: Crohn's Disease Activite Index (CDAI)

Item	Factor
Number of liquid stools*	X 2
Abdominal pain* (0 = no; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe)	X 5
General web being* (good: 0; acceptable: 1; bad: 2; very bad: 3; terrible: 4)	X 7
Number of these clinical manifestations	
Arthritis/artralgia	
Iritis/uveitis	
Eritema nodosum/pyoderma/afetae	
Anal fissure/fistulae/abcess	
Other fistulae	X 20
Fever > 38.5 oC in the previous week	X 30
Intake of antidiarrhoeics (no: 0; yes:1)	X 6
Hematocrite (47: males) (43: females)	
% under the ideal weight	X 1
<i>*In the 7 previous days.</i>	

Fonte: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study<sup>17</sup>

Para a classificação da resposta, foi utilizado o Crohn's Disease Activite Index (CDAI, Anexo 1)<sup>17</sup> para DC luminal ativa, que classifica a resposta ao tratamento como total ou parcial. A total é observada quando ocorre redução no escore de, pelo menos, 70 pontos, ou 25% em relação ao inicial; e parcial com redução de 50 pontos. Para a DC fistulizante, a resposta total pode ser definida pela ausência de drenagem de todas as fístulas, e parcial pela redução da drenagem em 50% das fístulas. Quanto à resposta laboratorial, foram classifica-

dos como respondedores os pacientes que tinham atividade laboratorial evidenciada por exame de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) elevados, e que apresentaram normalização dos exames. A descontinuação de CE e a remissão de doença (definida como CDAI menor de 150) <sup>18</sup> foram avaliadas na 54ª semana.

Em relação às variáveis independentes, foram avaliados: gênero, idade, tabagismo, tempo de diagnóstico, presença de fístula, cirurgia e internação prévias, escore prévio (CAI), atividade laboratorial (VHS e PCR), uso atual de CE ou azatioprina (AZA) e, finalmente, a indicação do tratamento. Foram descritas eventuais reações adversas relatadas nos prontuários dos pacientes durante o tratamento com IFX.

Quaisquer efeitos colaterais desencadeados imediatamente pela administração do medicamento foram definidos como reações agudas, sendo classificadas quanto à gravidade de acordo com a necessidade ou não de tratamento (leves, as que não necessitam de qualquer tipo de medicação, moderadas, àquelas controladas facilmente com sintomáticos e graves, as que exigem uma abordagem terapêutica mais incisiva, determinando a descontinuidade da infusão do IFX), o surgimento ou não de infecções oportunistas e ainda a instalação ou não de processos neoplásicos.

Os dados selecionados foram reunidos em planilhas impressas e digitalizadas, utilizando o programa Excel 2003. Com o auxílio do programa SPSS 16.0, os dados foram analisados estatisticamente. A análise inicial foi processada de forma descritiva. As variáveis quantitativas foram analisadas por intermédio do teste *T-student* após análise de normalidade. O estudo de associação entre as variáveis dependentes e independentes foram acessados por intermédio do teste Exato de Fischer, com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). O projeto de pesquisa foi submetido à análise do CEP-UNISUL, sendo aprovado em 24.06.10, sem pendências, sob o código: 09.506.4.01.III.

## RESULTADOS

A Tabela 1 tem o propósito de caracterizar a população de estudo, envolvendo aspectos inerentes ao paciente, a especificação de sua doença, com enfoque especial em características que pudessem dar ideia de gravidade de doença.

No total, 36 prontuários de pacientes foram elegíveis para o estudo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Em sua grande maioria, eram do sexo feminino (25), predominantemente adultos jovens: média de idade de 32,3 anos; com desvio padrão (DP) de 13,5, porém já há algum

**Tabela 1 – Caracterização da população de estudo quanto a aspectos demográficos, gravidade e atividade de doença; tratamento concomitante e indicação do IFX**

Sexo	Masculino	Feminino
Idade *	Média	Mediana
	32,36 (13,5)	29 (13 – 70)
Tabagismo	Sim	Não
	06 (16,7%)	30 (83,3)
Tempo de Diagnóstico**	Média	Mediana
	77,3 (48,5)	66,0 (16 – 219)
Fístula	Sim	Não
	11 (30,6)	25 (69,4)
Cirurgia Prévia	Sim	Não
	20 (55,6)	16 (44,4)
Internação Prévia	Sim	Não
	26 (72,2)	10 (27,8)
Escore de Atividade***	Média	Mediana
	331,5 (105,3)	321,5 (170 – 569)
Atividade Laboratorial	Sim	Não
	07 (19,4)	29 (80,6)
Em uso de CE	Sim	Não
	18 (50)	18 (50)
Em uso de AZA	Sim	Não
	32 (88,9)	04 (11,1)
Indicação do Tratamento	Inflamação	Fístula
	26 (69,4)	10 (27,8)

*Os resultados são apresentados em números absolutos e percentuais, entre parênteses. As variáveis: Idade, Tempo de Diagnóstico e Escore de Atividade, nas quais foram calculados a média e a mediana, são apresentadas com o desvio padrão e os extremos do intervalo, respectivamente. \* em anos; \*\* em meses; \*\*\* CDAI.*

tempo convivendo e tratando sua doença (tempo médio de diagnóstico: 77,3 meses DP±48,59). Entre os pacientes, predominaram aqueles com doença luminal ativa (25). Consoante à indicação do tratamento com IFX para pacientes com doença de atividade moderada a grave, o escore médio de atividade, anterior ao tratamento, foi de 331,5 DP±105,3.

As frequências de resposta são apresentadas na Tabela 2, de maneira geral e com a diferenciação entre doença luminal e doença fistulizante. Na resposta clínica, embasada na queda do escore de atividade prévio, 05 (13,9%) não tiveram resposta ao final da etapa de indução, enquanto que 31 pacientes (86,1%) puderam ser classificados como respondedores; entre eles, 12 responderam (33,3%) parcialmente e

**Tabela 2 – Apresentação não analítica das frequências de resposta de maneira geral e com diferenciação entre pacientes com DC luminal ou fistulizante**

Resposta – Indução	Não Respondeu	Resposta Parcial	Resposta Total
Total	05 (13,9)	12 (33,3)	19 (52,8)
DC luminal	04 (16,0)	04 (16,0)	17 (68,0)
DC fistulizante	01 (09,1)	08 (72,7)	02 (18,2)
Resposta Laboratorial – Indução	Sim	Não	
Total	11 (37,9)	18 (62,1)	
DC luminal	09 (40,9)	13 (59,1)	
DC fistulizante	02 (28,6)	05 (71,4)	
Resposta – Manutenção	Não Respondeu	Resposta Parcial	Resposta Total
Total	04 (11,1)	01 (02,8)	31 (86,1)
DC luminal	03 (12,0)	01 (04,0)	21 (84,0)
DC fistulizante	01 (09,1)	0	10 (90,9)
Resposta Laboratorial – Manutenção	Sim	Não	
Total	17 (58,7)	12 (47,3)	
DC luminal	13 (61,9)	09 (38,1)	
DC fistulizante	04 (72,7)	03 (27,3)	
Descontinuação de CE	Sim	Não	
Total	15 (83,4)	03 (16,6)	
DC luminal	13 (92,8)	01 (07,2)	
DC fistulizante	02 (50,0)	02 (50%)	
Remissão de Doença	Sim	Não	
Total	30 (83,4)	06 (16,6)	
DC luminal	21 (84,0)	04 (16,0)	
DC fistulizante	09 (81,8)	02 (18,2)	

Os resultados são apresentados em números absolutos e percentuais, entre parênteses.

19 totalmente (52,8%). Já na manutenção, último ponto de avaliação, 04 pacientes (11,1%) não responderam, 01 paciente (2,8%) obteve resposta parcial e os demais 31 responderam (86,1%) ao infliximabe. O tratamento de manutenção possibilitou que 83,4% dos pacientes (15) que utilizavam CE previamente pudessem interromper seu uso. Além disso, na 54ª semana, estavam em remissão de doença 83,4% dos pacientes (30).

Em análise bivariada, cruzando as variáveis dependentes: resposta na indução e resposta na manutenção (respondedores x não-respondedores, respondedores parciais x respondedores totais), além de descontinuação de CE e remissão de doença; com as variáveis independentes levantadas no estudo, não se obteve nenhuma associação com significância estatística.

Em relação a possíveis reações adversas ao tratamento registradas nos prontuários dos pacientes, 04 (11,1%) pacientes apresentaram reação aguda: 03 (75%) foram

leves e 01 (25%) foi moderada, não ocorrendo nenhuma grave. Foi registrado 01 (2,8%) caso de infecção oportunista (candidíase esofágica), não ocorrendo nenhum caso de neoplasia. Nenhum dos 36 pacientes teve seu tratamento suspenso.

## DISCUSSÃO

O perfil epidemiológico da população de estudo apresentou uma maior prevalência do sexo feminino (25 mulheres/ 36 pacientes; 69,4%). Este achado é, de certa forma, conflitante na literatura. Estudo epidemiológico nacional, ao realizar um levantamento retrospectivo de mais de 20 anos, demonstrou uma equivalência entre os sexos nos pacientes com DII<sup>6</sup>; enquanto estudo mais recente demonstrou uma incidência significativamente maior no sexo feminino<sup>5</sup>. No entanto, avaliando estudos em populações específicas em uso de terapia biológica, verifica-se resultados de equivalência<sup>19,20</sup> e outros de maior prevalência de mulheres, portadoras de DC, em

tratamento com IFX3, <sup>20,21</sup>. Já no caso da idade, este estudo encontrou uma média de 32,3 anos, DP±13,5, estando dentro do esperado já que a faixa etária de apresentação mais comum da DC são os pacientes adultos jovens <sup>5,6</sup>. Entretanto, chama a atenção a heterogeneidade, já que a mediana da idade é de 29 anos, sendo 13 e 70 anos os extremos neste intervalo.

O tempo de diagnóstico foi avaliado, tendo sido encontrada uma média de 77,3 meses, com DP±48,5. Nos ensaios clínicos que avaliaram o IFX <sup>20,21</sup>, encontrou-se tempo médio de doença sensivelmente maior; já um ensaio clínico randomizado observou quase o dobro (média de 147,6 meses) <sup>21</sup>. Isto pode ser explicado pela consolidação do uso do IFX na DC e pela demonstração dos dados de segurança, quase oito anos após estes ensaios clínicos, que resultaram em uma indicação mais precoce deste tipo de terapia aos pacientes elegíveis para tratamento.

Com enfoque na classificação do nível de atividade da doença, a média do escore prévio (331,5; DP±105,3) reflete bem a gravidade da doença dos pacientes avaliados no estudo e corrobora com os achados nos ensaios clínicos que avaliaram o tratamento. O primeiro considerou elegíveis para tratamentos pacientes com DC refratária de intensidade moderada a grave, com escore de atividade (IADC) entre 220 a 400; neste mesmo estudo, o escore médio encontrado foi de 297 (260 – 342) <sup>20</sup>. À semelhança deste resultado, a maioria dos estudos demonstra populações com escores médios de atividade nestes níveis <sup>3,22,23</sup>, reforçando a gravidade da doença destes pacientes e a indicação precisa do tratamento com IFX.

Outros dados que fornecem ideia de gravidade foram os percentuais de hospitalização (72,2%) e cirurgias prévias (55,6%) em virtude da DC. Estima-se que a incidência anual de hospitalizações seja em torno de 20%, e cerca de 50% dos pacientes com DC, em 10 anos de doença, já foram submetidos a algum tipo de tratamento cirúrgico <sup>24</sup>. Um estudo espanhol, multicêntrico, retrospectivo demonstrou um percentual ainda maior de pacientes com cirurgia prévia (67%) <sup>19</sup>, enquanto que outros estudos encontraram valores próximos, entre 51% e 55%, respectivamente <sup>20,21</sup>.

Já em relação a hospitalizações prévias, não encontramos outro estudo na literatura para comparação. No entanto, consideramos como uma característica importante, pois além de expressar a gravidade da enfermidade em determinado paciente, pode ser útil posteriormente para avaliação da eficácia do tratamento. Uma avaliação retrospectiva de pacientes que participaram de um ensaio clínico demonstrou que o tratamento de manutenção com IFX para DC fistulizante reduz

o número de hospitalizações e de procedimentos cirúrgicos <sup>25</sup>, enquanto outro ensaio clínico sugeriu que IFX posteriormente à ressecção ileal reduz a frequência de recorrências <sup>26</sup>. Consoante a estes achados, artigo publicado recentemente, embasado em dados obtidos a partir de ensaios clínicos, afirma que o IFX altera curso da DC, promovendo cicatrização da mucosa intestinal, reduzindo necessidade de cirurgia e a recorrência de doença após tratamento cirúrgico <sup>16</sup>.

Nos 36 pacientes analisados neste estudo, 26 (72,2%) receberam indicação de tratamento com IFX por atividade luminal moderada a severa da doença. O restante dos pacientes (10; 27,8%) apresentou fístulas. Nesta população, não foi indicado tratamento para manifestações extraintestinais de DC. Em uma coorte sueca com 614 pacientes portadores de DC que receberam tratamento com IFX3, em concordância ao presente estudo, a maioria dos pacientes iniciou tratamento com biológico em virtude de intensa atividade luminal (420 pacientes, 68%); a segunda maior indicação foi doença fistulizante (170 pacientes; 28%) e apenas uma minoria teve seu tratamento indicado por DC extraintestinal (24 pacientes; 4%). A efetividade global do tratamento baseou-se na avaliação dos pacientes em dois momentos: o final da indução, na 10ª semana, e a avaliação da manutenção, na 54ª semana. Avaliando os pacientes de maneira conjunta, 86,1% dos pacientes haviam respondido a indução e 88,9% dos pacientes mantiveram resposta na 54ª semana de tratamento.

O primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou o IFX para DC, em curto prazo, demonstrou um percentual de cerca de 80% de respondedores ao final da indução, na qual quase 50% já se encontravam em remissão clínica <sup>27</sup>. A taxa de resposta inicial de 90,1% (547 de 614 pacientes), demonstrada em estudo de coorte <sup>3</sup>, ficou bastante próxima da encontrada na população avaliada neste estudo. Outro estudo, multicêntrico, retrospectivo, encontrou uma taxa global de resposta de cerca de 90% no período de indução e 78% ao final de 28 meses de avaliação <sup>19</sup>.

Diferenciando os pacientes portadores de DC luminal, 84% (16% resposta parcial e 68% resposta total) responderam ao final da indução, e 88% (4% parcialmente e 84% resposta total) eram respondedores na última etapa de avaliação da fase de manutenção. Já entre os pacientes com DC fistulizante, 90,9% responderam a indução (parcial: 72,7%; total: 18,2%) e a manutenção (todos os 90,9% responderam totalmente). Quando comparadas estas frequências aos ensaios clínicos que comprovaram a eficácia da droga para DC luminal e fistulizante, os resultados do atual estudo foram superiores, já que nestes estudos em torno de 40% de portadores de DC luminal responderam na 54ª semana de manutenção e 36% dos pacientes demonstravam total ausência de

drenagem por suas fístulas na 54<sup>a</sup> semana de tratamento<sup>20,21</sup>. Um estudo prospectivo encontrou após indução 92,8% de respondedores portadores de doença luminal e 77,3% entre pacientes com fístula; concluiu, com esses resultados, que a seleção criteriosa dos pacientes (doença moderada a grave, refratária) melhora os índices de resposta ao tratamento<sup>28</sup>. Outro estudo demonstrou 88% de respondedores em tratamento de manutenção para DC fistulizante<sup>29</sup>.

Quanto à resposta laboratorial, na indução verificou-se a normalização das provas inflamatórias (VHS e PCR) em apenas 37,9% dos pacientes com DC. Já, na manutenção, 58,7% dos pacientes apresentavam exames normais. Fica clara a disparidade da resposta laboratorial em relação à resposta clínica, com avaliação de queda de escore de atividade, sendo significativamente menos frequente a normalização laboratorial. Resultado semelhante foi encontrado em estudo sueco, na qual 46,4% dos pacientes apresentaram normalização da PCR no período inicial do tratamento, apesar de 89,1% terem respondido clinicamente<sup>3</sup>.

Uma recente revisão de coortes de base populacional demonstrou que cerca de 1/3 dos pacientes portadores de DC evoluem para corticodependência<sup>24</sup>. O Consenso Europeu de 2010, sobre o manejo da DC, define a terapia biológica como primeira escolha para pacientes com doença refratária, cortico-dependente<sup>7</sup>. Do total de 36 pacientes, 18 estavam em uso de CE; destes, 15 (83,4%) puderam descontinuar a medicação com o tratamento com IFX, e se mantiveram sem na 54<sup>a</sup> semana. Os pacientes com DC luminal descontinuaram em maior proporção (92,8%), em relação aos pacientes com DC fistulizante (50%).

A remissão de doença foi atingida por 83,4% dos pacientes na última etapa de avaliação, correspondendo a 84% dos pacientes sem doença fistulizante e 81,8% dos pacientes portadores de fístula. Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, verificou-se percentuais menores de remissão clínica e desmame de CE: 37,3% na 10<sup>a</sup> semana e 34,9% na 50<sup>a</sup> semana, com terapia isolada com IFX, e 46,7% e 46,2%, respectivamente, com IFX associado à azatioprina<sup>30</sup>.

Uma revisão de 16 estudos, avaliou 2.236 pacientes que, apesar da remissão clínica de sua doença com tratamento de manutenção com IFX, demonstrou que o percentual médio de perda de resposta é de 37%, sendo que o risco anual de perda de resposta com consequente reativação clínica é de 13%<sup>31</sup>. Levando em conta estes dados, se programado um tempo de acompanhamento além da 54<sup>a</sup> semana, a frequência de remissão da doença entre os pacientes estudados seria menor, possivelmente devido à perda de resposta. Não foi possível apontar fatores preditivos de res-

posta, já que, em análise bivariada, não se atingiu valor de “p” com significância estatística em nenhum dos cruzamentos. A população reduzida contribuiu para a falta de associação estatística significativa, podendo ser considerada uma importante limitação deste estudo. Diversos efeitos colaterais são associados ao uso de terapia biológica e ao IFX, em específico. O presente estudo não tinha por objetivo avaliar a segurança do tratamento, tendo em vista a complexidade deste tipo de análise.

No entanto, foram descritos efeitos colaterais atribuíveis ao medicamento, registrados nos prontuários. Vários estudos buscaram acessar a segurança do tratamento com infliximabe para pacientes com DC, considerando o tratamento seguro<sup>3,16,20,21</sup>. Dos 36 pacientes, 04 (11,1%) desenvolveram reação aguda atribuída à infusão do remédio, onde 03 (75%) apresentaram remissão espontânea e foram graduadas como leves; apenas 01 (25%) foi considerada moderada e medicada com CE endovenoso. Não ocorreu nenhuma reação aguda grave. Dentro da população, 01 paciente (2,8%) apresentou um quadro de candidíase esofágica, podendo estar associada ao uso do IFX, sendo classificada como infecção oportunista.

Existe ainda uma preocupação com relação à possibilidade de desenvolvimento de neoplasias associadas ao tratamento com medicações anti-TNF. Estudo de revisão de 2010 refere o uso de terapia biológica não parece aumentar o risco de câncer; no entanto, pacientes com história prévia e familiar devem ser submetidos a uma avaliação com oncologista antes do início do medicamento<sup>32</sup>.

Nenhum caso foi observado nesta população, no período estudado. Uma coorte de 217 pacientes portadores de DII (destes, 191 com DC), em uso de infliximabe, avaliou a segurança do tratamento<sup>33</sup>. Foram relatadas 34 reações adversas graves em pacientes com DC, sendo que destes, 04 estavam relacionadas a procedimentos cirúrgicos; 03 casos de linfoma e 07 casos de infecção. Ocorreram 03 mortes: 02 por linfoma e 01 por sepse.

A conclusão do estudo foi de que o tratamento, apesar de eficaz e seguro, deve ser monitorado com rigor, com enfoque principal sobre pacientes idosos e com surtos graves de doença. Em artigo de revisão, cuja avaliação envolveu cerca de 22 mil pacientes portadores de DC, reforçou-se o risco aumentado de infecções e destacou também risco aumentado para doenças desmielinizantes e displasia cervical, associado ao uso isolado de anti-TNFs, ou combinados a imunossuppressores e/ou corticoides<sup>34</sup>. Um estudo de coorte demonstrou que 70 pacientes de 547 portadores de DC avaliados, ou seja, 12,8% interromperam tratamento devido

a efeitos adversos<sup>3</sup>. No presente estudo, nenhum paciente teve seu tratamento suspenso ou mesmo interrompido por reação adversa.

Concluiu-se no estudo que o IFX mostrou-se efetivo como tratamento de indução e manutenção para a maioria dos pacientes estudados com DC, seja ela luminal ou fistulizante. Por outro lado, a população reduzida, apesar de homogênea, pode ser considerada uma limitação do estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Podolski DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 417-429.
2. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2009; 136:1182-1197.
3. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman, Arijis I, Van Assche G, *et al.* Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58:492-500.
4. Drossman DA, Patrick DL, Mitchell CM, Zagami EA, Appelbaum MI. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1379-1386.
5. Victoria CR, Sassak LY, Rubens de Carvalho NH. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq. Gastroenterol.* 2009; 46(1): 20-25.
6. Souza MM, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso. *Rev bras Coloproct*, 2008; 28(3): 324-328.
7. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, *et al.* ECCO Consensus on CD: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4:28-62.
8. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn JW. Management of Crohn's Disease in Adults. *ACG Practice Guidelines. Am J Gastroenterol* 2009; 104:465-483
9. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;12:1641-1657.
10. Abraham C, Cho JH, Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms of Disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2066-2078.
11. Mursch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, Macdonald TT. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34:1705 - 1709.
12. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Pflueger I, Schreiber S, MacDermott RP *et al.* Enhanced secretion of tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patient with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993;94:174-181.
13. Breese E J, Michie CA, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, *et al.* Tumor necrosis factor a-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994; 106:1455-1466.
14. Braegger CP, Nicholls SW, Murch SH, Stephens S, Macdonald TT. Tumor necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992; 339:89-91.
15. Stronkhorst A, Jansen J, Tytgat G. Soluble IL-2 and TNF receptors p55 and p75 in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 106: A779.
16. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in crohn's disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7: 79-85.
17. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology* 1976; 70(3): 439-444.
18. Strange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, *et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55(1): 1-15.
19. González YL, San-Roman AL, Jimenez IM, Casis B, Vera I, Bermejo F, *et al.* Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31(7):421-426.
20. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Colombel JF, Rachmilewitz D, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-1549.
21. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, *et al.* Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease: The ACCENT II. *N Engl J Méd* 2004; 350:876-885.
22. Baert F, Noman M, Verniere 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; 348:601-608.
23. Steinwurz Flávio. Experiência clínica com o uso de infliximabe em 44 portadores de doença de Crohn. *Arq. Gastroenterol.* 2003; 40(3):198-200.
24. Laurent Peyrin-Biroulet *et al.*The Natural History osAdult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts .*Am J Gastroenterol* 2010; 105:289-297;
25. 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.
26. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, *et al.* Infliximab Prevents Crohn's Disease Recurrence After Ileal Resection. *Gastroenterology* 2009; 136:441-450.
27. 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.
28. Pearce CB, C Lawrance IC. Careful patient selection may improve response rates to infliximab in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22:1671-1677.
29. Rodrigo L, Pérez-Pariante JM, Fuentes D, Cadahia V, Garcia-Carbonero A, Niño P, *et al.* Retreatment and maintenance therapy with infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96(8):548-558.
30. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al.* Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-95.
31. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximabe dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:760-767.
32. De Silva S, Devlin S, Panaccione R. Optimizing the safety of biologic therapy for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7, 93-101.
33. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, Hellström PM, Lapidus A, Janczewska I, *et al.* Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53:849-853.
34. Marebian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse Events associated With Commom Therapy Regimens for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2524-2533.