

O tratamento da doença de Crohn com infliximabe: sobre a sepse como complicação. Relato de caso e revisão da literatura*

The treatment of Crohn's disease with infliximabe: a complication of sepsis. Case report and literature review

Deise Luna Paixão¹, Marcos de Souza Paiva², Mário Luiz Macedo Xavier³, Andréia Patrícia Gomes⁴, Márcia Valéria Colli⁵, Rodrigo Siqueira-Batista⁶

*Recebido da Casa da Saúde Nossa Senhora Auxiliadora e do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A doença de Crohn (DC) é caracterizada por lesão inflamatória transmural em qualquer porção do trato gastrointestinal, manifestando-se com dor abdominal, diarreia e perda de peso. O tratamento clínico inicial inclui budesonida oral, derivados 5-ASA e antimicrobianos. Quando a doença evolui de forma mais grave, utilizam-se imunossuppressores e corticosteroides sistêmicos. Por último, são empregados os agentes imunobiológicos (p. ex.: infliximabe), habitualmente reservados para as situações nas quais há falha dos tratamentos anteriores. O objetivo deste estudo foi relatar a ocorrência de sepse em paciente com DC após o uso do infliximabe (IFX) e revisar a literatura acerca das principais complicações desse fármaco.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 61 anos, com DC fistulizante, o qual seis semanas após a sexta dose de IFX foi internado com cefaleia, febre vespertina, sudorese intensa, fadiga, dor abdominal

e fraqueza nos membros inferiores. Após exaustiva investigação orientou-se a conduta para a hipótese de sepse, febre > 38,5°C, frequência respiratória > 22 irpm e leucócitos entre 13.000 e 14.000 células/mm³, mesmo não sendo isolado o micro-organismo. Foi, então, iniciada terapia antimicrobiana de amplo espectro, havendo remissão da febre e, evolutivamente, melhora clínica e laboratorial.

CONCLUSÃO: São notórios os riscos que permeiam o tratamento com IFX, sendo necessário manter alto grau de suspeição clínica para a identificação e pronto tratamento das complicações porventura instaladas.

Descritores: Anti-TNF, Complicações, Doença de Crohn, Infliximabe, Sepse.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Crohn's disease (CD) is characterized by the occurrence of transmural inflammatory lesions in any portion of the gastrointestinal tract, manifesting as abdominal pain, diarrhea and weight loss. The clinical treatment initial includes oral budesonide, 5-ASA derivatives and antibiotics. As the disease progresses to more severe form are used immunosuppressive drugs and corticosteroids. Finally, employees are biological agents (e.g.: infliximab), reserved for situations in which there is failure of previous treatments. The objective of this study was report the occurrence of sepsis in a patient with CD after the use of infliximab (IFX) and to review the literature on the major complications of this drug.

CASE REPORT: Male patient, 61 years-old, with fistulizing CD, which six weeks after the sixth dose of IFX was admitted complaining of headache, evening fever, intense sweating, fatigue, abdominal pain, and weakness in lower limbs. After extensive investigation directed to hypothesis of sepsis, fever > 38.5°C, respiratory rate > 22 bpm and leukocytes between 13,000 and 14,000 cells/mm³, although microorganism was not identified, large spectrum antimicrobial therapy was begun, with remission of fever and clinical and laboratory resolution.

CONCLUSION: There are notorious risks that permeate treatment with IFX, requiring that the physician maintains a high degree of clinical suspicion for identification prompt treatment of complications eventually installed.

Keywords: Anti-TNF, Complications, Crohn's disease, Infliximab, Sepsis.

1. Graduada no Curso de Medicina no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Médica da Casa de Saúde Nossa Senhora Auxiliadora. Niterói, RJ, Brasil

2. Médico Clínico Geral e Gastroenterologista - Chefe do Serviço de Clínica Médica e Gastroenterologia da Casa de Saúde Nossa Senhora Auxiliadora. Niterói, RJ, Brasil

3. Cirurgião Geral e Proctologista; Chefe do Serviço de Cirurgia da Casa de Saúde Nossa Senhora Auxiliadora. Niterói, RJ, Brasil

4. Doutora em Ciências, FIOCRUZ. Professora Adjunta do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Viçosa, MG, Brasil

5. Médica Gastroenterologista; Professora Adjunta do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, MG, Brasil

6. Doutor em Ciências, FIOCRUZ. Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Enfermagem da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva (PPGBIOS), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Teresópolis, RJ, Brasil

Apresentado em 21 de julho de 2011

Aceito para publicação em 11 de janeiro de 2012

Conflitos de Interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Deise Luna Paixão

Rua Vereador Duque Estrada 157 – Santa Rosa

24240-210 Niterói, RJ.

Fone: (21) 2715-0404

E-mail: deise.paixao@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) faz parte do grupo das doenças inflamatórias intestinais (DII), assim como a retocolite ulcerativa (RCU), condições mórbidas de grande importância na prática clínica. Tradicionalmente, é classificada pela sua localização, restrita ao íleo terminal, colônica, ileocolônica, gastrointestinal superior, ou pelo padrão de apresentação: inflamatória, fistulizante ou estenosante¹. São comuns as manifestações extraintestinais, as quais podem envolver vários sistemas orgânicos². Vários estudos demonstraram que houve grande aumento mundial na incidência da DC ao longo da segunda metade do século XX^{3,4} o que também ocorreu no Brasil^{2,5}.

A DC tem seu acometimento mais evidente em pessoas jovens, com pico de incidência nas 2ª e 3ª décadas de vida; entretanto, pode ocorrer em qualquer idade, cabendo destacar que 15% das pessoas com o diagnóstico têm mais de 60 anos. A sua prevalência parece ser maior nas áreas urbanas do que nas rurais e, também, nas classes socioeconômicas mais altas⁶.

A DC caracteriza-se pela presença de inflamação transmural em qualquer porção do trato gastrointestinal, manifestando-se com dor abdominal, diarreia e emagrecimento, distúrbios muitas vezes associados à queixas sistêmicas como mal estar, anorexia e febre. Eventualmente, sobrevém obstrução intestinal consequente a estenose; podem também ocorrer fistulas (inclusive perianal) e abscessos. A DC, assim como a RCU, está associada a um risco aumentado de carcinoma de cólon^{6,7}.

A definição de gravidade da doença é parte importante na escolha do tratamento, devendo ser caracterizada através do Índice de Atividade da Doença de Crohn (CAI) em leve, moderada, grave ou fulminante. Os critérios de maior gravidade na DC são: idade < 40 anos ao diagnóstico, forma fistulizante da DC (perianal ou abdominal), tabagismo, ulcerações profundas no cólon, extensão da doença, uso de corticosteroides nas primeiras crises e emagrecimento > 5 kg antes do diagnóstico da DC.

O seu tratamento é predominantemente clínico, sendo a cirurgia utilizada para minimizar o impacto da doença ao longo do seu curso (alterações como estenoses, fistulas, dentre outros). Ao menos 50% dos pacientes serão submetidos a cirurgias nos primeiros 10 anos de evolução da doença e 70% a 80% sofrerão alguma intervenção cirúrgica ao longo da sua vida⁶.

Atualmente, a abordagem terapêutica da DC objetiva a redução dos sintomas diminuindo o quadro inflamatório, e posteriormente busca-se manter a remissão da doença, evitar complicações e, como objetivo final, cicatrizar a mucosa intestinal. Na abordagem mais conservadora, o tratamento segue uma estratégia ascendente denominada *step-up*, quando se iniciam as classes de medicamentos de forma gradual, com intervalos de uso de seis meses para substituição e/ou associação a outros fármacos. Primeiramente, empregam-se corticosteroides orais, derivados 5-ASA e antimicrobianos, por exemplo: ciprofloxacino e metronidazol⁸; em seguida, quando a doença evolui de forma mais grave utilizam-se

imunossuppressores e corticosteroides sistêmicos. Por último, são empregados os agentes imunobiológicos (p. ex.: infliximabe, adalimumabe), reservados para as situações nas quais há falha dos medicamentos anteriores ou a presença de complicações, apesar do tratamento. Já na estratégia descendente, *top-down*, reservada para pacientes que apresentam maior agressividade da doença ao diagnóstico e, conseqüentemente pior prognóstico, inicia-se a terapêutica já com os agentes imunobiológicos (influximabe).

O infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal quimérico, humano-murino (parte semelhante à estrutura do anticorpo humano e parte semelhante à estrutura do anticorpo do camundongo), dirigido ao fator de necrose tumoral alfa (TNF α) o qual está envolvido no processo inflamatório. Atualmente, o infliximabe está indicado para tratamento de diversas doenças como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase, DC fistulizante e RCU⁹.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de DC fistulizante, em uso de IFX, já no período de manutenção do tratamento, o qual evoluiu com quadro compatível com sepse, bem como rever as principais complicações advindas do seu uso.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 61 anos, com história iniciada em 2005, caracterizada por fadiga, anorexia, dor abdominal, hematoquezia, fezes com muco, além de manchas hipercrômicas palpáveis, endurecidas ao toque, nos membros inferiores (eritema nodoso).

Ao longo de dois anos consultou diversos especialistas quando, em outubro de 2007, realizou exame de videocolonosopia, o qual sugeriu se tratar de doença inflamatória intestinal. O paciente foi tratado com corticosteroides por um mês; logo após, o fármaco foi descontinuado paulatinamente, sendo prescritos azatioprina e mesalazina. Dois meses depois apresentou febre vespertina, cólica abdominal intensa, fadiga e dor nos membros inferiores, sendo atendido e admitido no hospital. Após investigação clínica não conclusiva, procedeu-se laparotomia exploradora e hemicolectomia esquerda devido à estenose, confirmando, ao exame histopatológico, o diagnóstico de DC. Recebeu alta hospitalar em uso de mesalazina e azatioprina, além de acompanhamento ambulatorial regular.

Em 2008, um ano após a primeira intervenção cirúrgica, foi submetido à nova cirurgia por complicações, realizando-se fistulectomia e completando-se hemicolectomia esquerda.

Em abril de 2009, foi iniciado tratamento com IFX (5 mg/kg) por via por via venosa com intervalos de 0, 2 e 6 semanas e, sequencialmente, a cada oito semanas, na mesma dose.

Na terceira dose do período de manutenção, em janeiro de 2010, após seis semanas da última infusão, o paciente foi internado com queixas de cefaleia, febre vespertina, sudorese intensa, fadiga e, dor abdominal difusa, embora mais evidente no hipocôndrio direito e, também, doloroso em fossa ilíaca esquerda sem massa palpável, com fígado leve-

mente aumentado, além de fraqueza em membros inferiores. Os exames laboratoriais realizados na internação mostraram leucócitos 13.200 células/mm³ (VR 4.000 a 10.000), bastões 6% (VR 1% a 3%), segmentados 66% (VR 40% a 75%), PCR positiva/24 (VR negativo), gama-glutamyltransferase (gama GT) 89 U/L (VR 11 a 63U/L), VHS 1ª hora 75 mm (VR 3-5) e 2ª hora 150 (VR 7-15).

Em um primeiro momento, pensou-se em reativação de tuberculose pelo uso do IFX, pois o paciente relatava história de tuberculose pulmonar havia 41 anos, tendo sido tratado por três meses à época, e recebido alta. Durante a investigação, a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em cinco amostras de escarro foi negativa. A radiografia de tórax não evidenciou alterações parenquimatosas. Realizada, também, broncoscopia, cujo lavado broncoalveolar foi negativo à microbiologia, assim como negativo à citologia oncológica. Prosseguindo a investigação, a tomografia computadorizada (TC) de tórax evidenciou linfonodomegalia discreta em região pré-traqueal, pré-carinal e infracarinal. A TC de abdômen evidenciou formações nodulares hipodensas, de tamanhos variados, no hilo hepático, na cadeia celíaca, junto à cabeça e corpo do pâncreas e na região inter-portocaval, sugerindo linfonodomegalia. TC de crânio e de seios da face sem alterações. Raquicentese (por punção lombar) com análise de líquor dentro da normalidade.

Em um segundo momento, optou-se por realizar laparotomia exploradora para exérese de linfonodos no hilo hepático, cujo resultado histopatológico mostrou processo inflamatório crônico granulomatoso com áreas de necrose do tipo caseoso, associados a focos supurativos. Pesquisa de BAAR e de fungos negativas. Sugeriu-se o diagnóstico de micobacteriose.

A despeito de toda investigação instaurada, por três semanas, tendo em vista a evolução para quadro clínico sugestivo de sepse (febre > 38,5° C), frequência respiratória > 22 irpm e leucócitos entre 13.000 e 14.000 células/mm³, mesmo não

sendo isolado o micro-organismo, foi iniciada terapia antimicrobiana com vancomicina, ceftriaxona e gentamicina. Prontamente, o paciente defervesceu (após 48h do esquema antimicrobiano), apresentando evolutivamente melhora clínica e laboratorial. Recebeu alta hospitalar e permaneceu em seguimento ambulatorial.

Para apreciação dos dados apresentados procedeu-se a revisão da literatura. Os estudos foram buscados através de pesquisa bibliográfica utilizando-se as bases de dados e palavras-chaves descritas no quadro 1.

Inicialmente, 2565 citações foram encontradas. Destas, 190 foram pré-selecionadas, 164 foram excluídas pelo resumo, por apresentarem conteúdos não condizentes com o tema do trabalho, e 26 foram revisadas pelos critérios de inclusão. (Quadro 2) Foram selecionados artigos em língua inglesa e portuguesa, classificados como artigo de revisão, artigo original ou caso clínico, série de casos ou estudo retrospectivo. Baseado no contexto do presente caso, artigos relacionados à DC em crianças, em grávidas ou uso do IFX em outras doenças como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, psoríase ou artrite psoriásica foram excluídos. Também foram excluídos aqueles que tratavam de complicações com os demais agentes imunobiológicos, como adalimumabe, certolizumabe, etanercept e outros.

Deste modo, foram incluídos artigos que relacionavam a população adulta (idade > 19 anos), ambos os sexos, uso concomitante de corticosteróides, azatioprina e/ou IFX, surgimento de infecção pelo vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC), carcinoma hepatocelular, reação infusional aguda e tardia, síndrome *lúpus-like*, pneumonia, pericardite e sepse, dentre outros. Não se determinou um período limite para a pesquisa, haja vista o curto espaço de tempo desde que este medicamento foi aprovado para uso na DC pelo *Food and Drug Administration* (FDA), no ano de 1998 (Quadro 3).

Quadro 1 – Critérios utilizados na pesquisa para a realização da revisão sistemática

Portal	Palavras-Chaves	Tipos de Estudos	Idioma
Pubmed http://www.ncbi.nlm.gov	“ <i>Crohn’s disease</i> ” + “ <i>infliximab</i> ” ou “ <i>Crohn’s disease</i> ” + “ <i>complication</i> ”	Estudo retrospectivo Relato de caso Revisão sistemática Série de casos	Inglês
Online library Wiley http://onlinelibrary.wiley.com	“ <i>Crohn’s disease</i> ” + “ <i>infliximab</i> ” ou “ <i>Crohn’s disease</i> ” + “ <i>complication</i> ”	Relato de caso	Inglês

Quadro 2 – Revisão sistemática da literatura científica sobre complicações do uso do infliximabe na doença de Crohn

Palavras-chaves	Número de Citações			
	Relacionados na Base	Pré-Selecionados	Eliminados pelo Resumo	Revisão pelos Critérios de Inclusão
Pubmed <i>infliximab</i> + <i>Crohn’s disease</i> <i>Crohn’s disease</i> + <i>complication</i>	1822	250	231	19
Wiley library online <i>infliximab</i> + <i>Crohn’s disease</i> <i>Crohn’s disease</i> + <i>complication</i>	743	120	113	7
Total	2565	370	344	26

Quadro 3 – Desenho metodológico e análise dos artigos

Autores	Desenho do Estudo	Principais Conclusões
Dahhan e col. ¹⁰	Relato de caso	Discute a possibilidade de desenvolvimento de linfoma Hodgkin extraintestinal em paciente com DC em tratamento com azatioprina por longo período e depois com IFX, de forma inconclusiva.
Seddik e col. ¹¹	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, jovem, que desenvolveu pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> num período curto após início da terapia com IFX, sugerindo a profilaxia para pneumonia por este micro-organismo quando iniciado tratamento com IFX em conjunto com outras medicações imunossupressoras.
Vélayos e Sandborn ¹²	Relato de caso	Descrição de um caso de pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> em paciente com DC em uso de infliximabe e azatioprina.
Chen e col. ¹³	Relato de caso	Apresentação de caso de carcinoma hepatocelular e glicogenose hepática focal presentes em uma paciente com DC não cirrótica, que havia sido tratada com azatioprina e infliximabe.
Murakami e col. ¹⁴	Relato de caso	Descrição de um caso de carcinoma hepatocelular em homem japonês com DC, tratado com prednisolona, azatioprina e infliximabe.
Panagi e col. ¹⁵	Relato de caso	Discussão de caso de hemorragia alveolar difusa após a segunda dose de IFX em paciente do sexo feminino com DC.
Herrlinger e col. ¹⁶	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 40 anos, tratada com IFX devido à DC fistulizante perianal, e que desenvolveu pneumonia por <i>Staphylococcus aureus</i> resultando em sepse fatal.
Beigel e col. ¹⁷	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 58 anos, com DC tratado com corticosteroides e azatioprina, que evoluiu com pneumonia grave por <i>Legionella pneumophila</i> após a 3ª infusão de IFX.
Hofmann e col. ¹⁸	Relato de casos	Exposição de dois casos de pneumonia grave por <i>Legionella pneumophila</i> em pacientes com DC que foram tratados com IFX.
Izbéki e col. ¹⁹	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 50 anos, com DC, a qual manifestou quadro de meningoencefalite por <i>Listeria monocytogenes</i> 24h após a 1ª infusão de IFX.
Burke e col. ²⁰	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 39 anos, com DC, tratado com IFX, desenvolveu quadro de pericardite.
Hirai e col. ²¹	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 39 anos, com diagnóstico de DC ileocolônica, tratado com IFX após 12 anos de diagnóstico, apresentou <i>criptococose</i> pulmonar.
Collamer e col. ²²	Revisão sistemática	Apresentação de revisão da literatura, no período de 1996 a 2007 relacionando casos de psoríase cutânea como complicação do uso dos anti-TNF, em um total de 114 casos, 17 dos quais devidos ao IFX por DII (DC ou RCU). A psoríase cutânea é um recente efeito adverso relacionado ao uso dos anti-TNF que, normalmente, não exige a suspensão da terapia original.
Margo, Marques e Santos ²³	Relato de casos	Descrição de 11 casos de pacientes com DC ativa que desenvolveram reação infusional ao IFX, razão pela qual tiveram que interromper a medicação.
Wetter e Davis ²⁴	Estudo retrospectivo de série de casos	Levantamento dos pacientes que evoluíram com síndrome <i>lúpus-like</i> como complicação do tratamento com IFX no período de 2000 a 2008, com total de 14 pacientes, sendo 10 portadores de DC e quatro, artrite reumatoide.
Wall e Leman ²⁵	Relato de caso	Exposição de paciente com 41 anos com DC, tratado com IFX que evoluiu com dor facial e febre alta, sendo diagnosticada <i>murcomicose</i> rinossinusal.
Moum e col. ²⁶	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 45 anos com DC há 15 anos, tendo iniciado IFX e evoluído com lesão hepática aguda e elevação das aminotransferases.
Molnar e col. ²⁷	Estudo retrospectivo de série de casos	Descrição dos dados de 123 pacientes com DII, 81 com DC e 42 com RCU. Dezesesseis pacientes manifestaram 31 episódios de reação aguda infusional e 7 tiveram 9 episódios de reação tardia. Meningoencefalite por <i>Listeria</i> , sepse de origem desconhecida e tuberculose pulmonar foram as mais graves complicações infecciosas relatadas. A taxa de mortalidade foi de 3,1% (quatro pacientes), sendo dois pacientes durante o uso do IFX e outros dois no período pós-IFX.
Burger e Florin ²⁸	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 57 anos, com diagnóstico de DC ileocolônica de longa data, a qual apresentou quadro de neuropatia axonal generalizada após a segunda infusão de IFX.
Barber e col. ²⁹	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 36 anos com DC, que desenvolveu neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução após tratamento com IFX.
Katoh e col. ³⁰	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 20 anos com diagnóstico de DC que, um mês após a 7ª dose de IFX, apresentou quadro de arterite de Takayasu, tratada com sucesso com corticosteroide.
Osawa e Singh ³¹	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 53 anos, com DC, que por três anos foi tratada com IFX e seis semanas após a última dose, evoluiu com <i>criptococose</i> disseminada, a qual se manifestou como colite, simulando exacerbação da DC.
Nager e col. ³²	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 69 anos, com DC tratada com IFX, que evoluiu com tuberculose peritoneal por <i>Mycobacterium bovis</i> .
Outlaw e Bloomfeld ³³	Relato de caso	Paciente do sexo masculino, 21 anos com DC, em uso do IFX, que apresentou <i>papulose</i> linfomatoide, um raro linfoma cutâneo de células T que não foi descrito previamente na DII.
Cazacu e col. ³⁴	Relato de caso	Paciente de 28 anos com DC fistulizante, que apresentou tuberculose óssea após a segunda dose de IFX.
Madonia e col. ³⁵	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, 41 anos com DC tratada com IFX, que apresentou reativação da infecção por VHB, que anteriormente ao tratamento indicava HBsAg negativo.

DISCUSSÃO

A inclusão da terapia biológica no tratamento da DC em 1998, ato contínuo à aprovação do uso do IFX pelo FDA nos EUA, trouxe boa opção, no então limitado rol terapêutico, para a doença. Apesar da melhora clínica apresentada pelos pacientes após o uso do IFX, a segurança do fármaco tem sido questionada a cada novo relato de complicações relacionadas ao seu uso.

Em 1997, antes mesmo da liberação pelo FDA, Targan e col.³⁶ em um dos primeiros estudos multicêntricos, duplamente encoberto, sobre o uso do IFX para DC, denominado, à época, de *anticorpo cA2*, que avaliou 108 pacientes com DC moderada a grave com CDAI, com pontuação entre 220 e 400 e que não respondiam aos tratamentos já utilizados, relataram complicações durante e após a utilização do novo medicamento. Após quatro semanas, 81% dos pacientes que receberam *cA2* na dose de 5 mg/kg, 50% dos que receberam 10 mg/kg e 64% na dose de 20 mg/kg apresentaram resposta clínica, comparado com apenas 17% dos que receberam placebo. Trinta e três por cento dos pacientes que fizeram uso do *cA2* apresentaram remissão da doença, definida como valor de 150 ou menos do CDAI, comparados com 4% dos que usaram placebo. Contudo, foram relatados efeitos adversos nesse estudo, na infusão inicial, nas semanas 2, 4, 8 e 12 após a administração do fármaco, destacando-se dor, prurido, náuseas, cefaleia, infecção do trato respiratório superior, fadiga, mialgia, rinite, dor torácica, vômitos e dispneia. Complicações que necessitaram de internação foram observadas em dois pacientes: abscesso abdominal em paciente em uso de placebo e colite por *Salmonella spp.*, em paciente que havia recebido 20 mg/kg do *cA2*. Os autores concluíram não haver diferença estatística na taxa de ocorrência das complicações entre o placebo e as diferentes doses do anticorpo *cA2*.

O estudo TREAT³⁷ abordou a segurança do uso do IFX, em análise prospectiva observacional que teve início em 1999 e incluiu 6.290 pacientes, sendo que 3.179 receberam IFX (5519 pacientes-ano): 87% dos quais receberam pelo menos duas infusões e 3.111 receberam outras terapias (6123 pacientes-ano). Neste estudo, a maioria dos pacientes tratados com IFX apresentava DC moderada a grave ou grave fulminante. Somente o uso simultâneo de IFX e prednisona foi associado com um risco aumentado na mortalidade. Os resultados na avaliação não ajustada demonstraram um aumento no risco para infecção com o uso de IFX, porém, na análise ajustada, o IFX não foi um preditor independente de infecções graves. Fatores independentemente associados com infecções graves incluíram o uso de prednisona, uso de analgésicos narcóticos e atividade da doença moderada a grave.

Já na experiência da Mayo Clinic³⁸ foram revisados prontuários de 500 pacientes com DC tratados com IFX, com o objetivo de avaliar a segurança do tratamento deste fármaco a curto e longo prazo. Efeitos adversos graves foram relatados em 43 pacientes (8,6%), dos quais 30 (6%) foram relacionados ao IFX. Quarenta e oito pacientes tiveram quadro infeccioso, dos quais 41 (8,2%) foram atribuídos ao IFX. Vinte tiveram infecção grave: 2 casos com sepse fatal, 8 com pneumonia (sendo dois casos com desfecho fatal); seis infecções virais e 2 apresentaram abscessos abdominais que necessitaram de cirurgia. A incidência anual de infecções graves e de mortalidade foram 2,1% e 1,3%, respectivamente.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou, em agosto de 2001, um alerta internacional divulgado pela Agência Européia de Medicamentos (EMEA) sobre o aumento da incidência de morte e de internação em pacientes portadores de insuficiência cardíaca em uso de IFX³⁹.

Na Alemanha, o Ministério da Saúde, em fevereiro de 2002, através do *Paul Ehrlich Institute*, emitiu uma alteração na autorização do IFX, liberada para uso na União Europeia em agosto de 1999, através de uma “Medida Urgente de Segurança”, motivada pela divulgação de informações espontâneas desde a aprovação do uso do IFX nos EUA até meados de 2001, onde foram relatadas 202 mortes em todo o mundo em um total de 200.000 pacientes tratados. Quase metade destes casos foi devido a infecções graves, incluindo casos de tuberculose⁴⁰.

Cardoso e col.⁴¹ descreveram em 21 pacientes efeitos adversos graves com o uso de IFX, os quais motivaram tratamento farmacológico específico e/ou internação, correspondendo a 2,6% do total das infusões. Estes efeitos adversos levaram à suspensão do tratamento com IFX. Os efeitos adversos graves mais frequentes foram reações agudas perfusionais, que ocorreram durante as duas horas de infusão do IFX. Sete pacientes apresentaram reações anafiláticas; em cinco houve reações de hipersensibilidade retardada; tuberculose pulmonar em quatro; em três pacientes ocorreram abscessos das partes moles; houve também um abscesso abdominal, e um hepatotoxicidade com elevação das aminotransferases (aproximadamente 10 vezes o limite superior da normalidade).

O FDA, em 2004⁴² publicou um alerta na seção Atualização de Reações Adversas das informações do IFX (Remicade), advertindo que a incidência de linfoma é, aproximadamente, seis vezes maior na população com DC/artrite reumatoide em testes clínicos do IFX em relação a população geral do mesmo sexo, idade e etnia. No entanto, também afirmou que o risco de desenvolver linfoma foi relatado como sendo até várias vezes maiores na população com DC/artrite reumatoide. O FDA concluiu que estudos de longo prazo são necessários para fornecer respostas definitivas sobre o risco do anti-TNF aumentar a ocorrência de cânceres em crianças, pois os cânceres podem levar muito tempo para se desenvolver e podem não ser detectados em estudos de curto prazo. O FDA determinou, ao fabricante do IFX, fornecer informações sobre todos os casos de câncer notificados em crianças. Este acompanhamento teve início em 2009 e demorará cerca de 10 anos para ser concluído. Até que a avaliação seja concluída, o FDA recomenda aos profissionais de saúde e aos pais estarem atentos ao possível risco de linfoma e outros neoplasmas em crianças e adultos jovens, quando decidirem a melhor forma de tratar esses pacientes⁴². Em agosto de 2009, o FDA concluiu sua análise do anti-TNF e definiu que existe um risco aumentado de linfoma e outros cânceres associados ao uso desse fármaco em crianças e adolescentes⁴².

Além disso, o FDA publicou novas informações de segurança relacionadas com a ocorrência de leucemia e de psoríase de início recente em pacientes tratados com anti-TNF. A atual informação de prescrição contém uma advertência para os tumores malignos, mas não menciona especificamente a leucemia. O FDA recomendou aos profissionais de saúde discutir com os pacientes e familiares sobre o risco aumentado de desenvolver câncer em crianças

e adolescentes, levando em conta os riscos/benefícios de outras terapias imunossupressoras e os riscos associados com a doença não tratada, a possibilidade de surgimento de neoplasias durante e após o tratamento, e o risco de aparecimento ou agravamento da psoríase, nas formas pustulosa ou palmoplantar⁴³.

Em 2009, as infecções associadas ao uso dos inibidores do TNF α foram o tema do artigo de revisão epidemiológica realizado por Garcia-Vidal e Salavert⁴³ onde os autores concluíram que os pacientes que recebem tratamento com estes fármacos apresentam risco elevado de infecções, tanto por patógenos convencionais quanto por oportunistas, e afirmaram que este risco parece ser maior nos pacientes submetidos ao tratamento com anticorpos monoclonais contra o TNF α (p.ex.: IFX e adalimumabe).

Por fim, há de se considerar a necessidade de um Sistema de Notificação Compulsória para as complicações advindas do uso do IFX através da ANVISA no Ministério da Saúde, objetivando maior segurança na indicação do fármaco aos pacientes, assim como informações abalizadas quando da indicação do uso do fármaco, com dados confiáveis a partir de estudos clínicos aleatórios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

“Primum non nocere”

Hipócrates, ao redor do ano 460 a.C., propôs aos médicos no parágrafo 12 do primeiro livro da sua obra Epidemia: “Pratique duas coisas ao lidar com as doenças: auxilie ou não prejudique o paciente” - ou seja, *primum non nocere* - primeiro de tudo, não provoque nenhum dano.

Usando o princípio proposto por Hipócrates, deve-se rever toda e qualquer alternativa de tratamento que, mesmo imbuída de benefícios, possa trazer malefícios ao paciente. Saber que em diversos momentos o paciente está em seu limite físico e emocional, não sendo capaz de decidir de forma isenta sobre o seu tratamento, por estar diretamente envolvido nos riscos, mas com esperança de um resultado promissor. Nesse cenário, o profissional de saúde torna-se fundamental, por não estar tão envolvido, além de certa forma exercer influência na decisão do paciente; por isso, recai sobre ele a responsabilidade de ressaltar os riscos/benefícios do tratamento.

O presente estudo constatou que as complicações advindas do IFX são potencialmente graves, sendo observado que podem surgir a partir de uma única infusão ou após seu uso prolongado. Diversos efeitos adversos foram encontrados após o uso do IFX, desde reação infusional aguda até casos graves de carcinoma hepatocelular, ou fatais como pneumonias ou sepse.

Apesar dos avanços obtidos com o uso do IFX no tratamento das DII's, ainda são evidentes os riscos que permeiam todo o seu percurso. Não se pode abandonar a cautela ao se indicar o tratamento com os agentes imunobiológicos, para que os riscos não ultrapassem os benefícios. Deve-se ter em mente que, por mais desafiadora e empolgante seja a busca por novos fármacos para reverter o curso natural da doença, o seu portador nunca pode ser esquecido ou deixado em segundo plano.

O termo *fármaco* é a tradução do grego *phármakon*, que tanto designa medicamento como veneno, ou seja, qualquer substância capaz de atuar no organismo de forma benéfica ou maléfica.

Esse ambíguo significado encaixa-se perfeitamente na descrição da prática clínica dos agentes imunobiológicos - ora trazendo benefícios, ora malefícios.

É essencial que se avance nas pesquisas, tornando claro o perfil de segurança dos agentes imunobiológicos, para que estes sejam usados de forma mais segura e eficaz. Além disso, é imperioso que se desenvolvam novos medicamentos que possam atuar nos diferentes momentos da DII, permitindo, quem sabe, subclassificar os pacientes e tratá-los levando em consideração as suas diferenças individuais e possíveis riscos de agravamento e complicações. Essa seria a forma mais segura para se evitar tantas complicações que foram relacionadas nesse estudo, sendo esses cuidados um passo à frente para novas perspectivas nos cuidados aos pacientes com DII.

REFERÊNCIAS

1. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflam Bowel Dis* 2000;6(1):8-15.
2. Gaburri PD, Castro LEVV, Ferreira JOD, et al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da Doença de Crohn: um estudo de 60 casos. *Arq Gastroenterol* 1998;35(4):240-6.
3. Fellows IW, Freeman JG, Holmes GK. Crohn's disease in the city of Derby, 1951-85. *Gut* 1990;31(11):1262-5.
4. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39(5):690-7.
5. Souza MHLB, Troncon LEA, Rodrigues CM, et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Arq Gastroenterol* 2002;39(2):98-105.
6. WGO Practice Guidelines: Manejo clínico da DII - Doença inflamatória intestinal: uma perspectiva global. Junho de 2009.
7. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(7):699-706.
8. Prantera C, E Berto, Scribano ML, et al. Uso de antibióticos no tratamento da doença de Crohn ativa: a experiência com o metronidazol e ciprofloxacino. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:602-6.
9. REMICADE[®] Bula do produto: www.remicade.com
10. Dahhan T, Al Kahtani K, Bakshi N, et al. Extra-intestinal Hodgkin's lymphoma in a Crohn's disease patient on long-term azathioprine and infliximab therapy. *Trop Gastroenterol* 2010;31(1):51-3.
11. Seddik M, Melliez H, Seguy D, et al. Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia following initiation of infliximab and azathioprine therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(4):436-7.
12. Velayos FS, Sandborn WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):657-60.
13. Chen SC, Cummings OW, Hartley MP, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in a patient with Crohn's Disease treated with both azathioprine and infliximab. *Dig Dis Sci* 2006;51(5):952-5.
14. Murakami A, Tanaka Y, Ueda M, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in a young Crohn's disease patient. *Pathol Int* 2009;59(7):492-6.
15. Panagi S, Palka W, Korelitz BI, et al. Diffuse alveolar hemorrhage

- after infliximab treatment of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(3):274-7.
16. Herrlinger KR, Borutta A, Meinhardt G, et al. Fatal staphylococcal sepsis in Crohn's disease after infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):655-6.
 17. Beigel F, Jürgens M, Filik L, et al. Severe *Legionella pneumophila* pneumonia following infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(8):1240-4.
 18. Hofmann A, Beaulieu Y, Bernard F, et al. Fulminant legionellosis in two patients treated with infliximab for Crohn's disease: cases series and literature review. *Can J Gastroenterol* 2009;23(12):829-33.
 19. Izbéki F, Nagy F, Szepes Z, et al. Severe *Listeria* meningoenzephalitis in an infliximab-treated patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(3):429-31.
 20. Burke JP, Kelleher B, Ramadan S, et al. Pericarditis as a complication of infliximab therapy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(3):428-9.
 21. Hirai F, Matsui T, Ishibashi Y, et al. Asymptomatic pulmonary cryptococcosis in a patient with Crohn's disease on infliximab: case report. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(7):1637-8.
 22. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59(7):996-1001.
 23. Margo F, Marques M, Santos CC. Episodic Infliximab treatment induces infusion reactions. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(11):1608-10.
 24. Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009;84(11):979-84.
 25. Wall CG, Leman BI. Mucormycosis in a Crohn's disease patient treated with infliximab. *Digestion* 2009;80(3):182-4.
 26. Moum B, Konopski Z, Tufteland KF, et al. Occurrence of hepatotoxicity and elevated liver enzymes in a Crohn's disease patient treated with infliximabe. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(12):1584-6.
 27. Molnár T, Farkas K, Nagy F, et al. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: clinical experiences from the Eastern side of Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(10):1152-3.
 28. Burger DC, Florin TH. Peripheral neuropathy with infliximab therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(12):1772.
 29. Barber CE, Lee P, Steinhart AH, et al. Multifocal Motor Neuropathy with Conduction Block Following Treatment with infliximab. *J Rheumatol* 2010;37(8):1778-80.
 30. Katoh N, Kubota M, Shimojima Y, et al. Takayasu's arteritis in a patient with Crohn's disease: an unexpected association during infliximab therapy. *Intern Med* 2010;49(2):179-82.
 31. Osawa R, Singh N. Colitis as a manifestation of infliximab-associated disseminated cryptococcosis. *Int J Infect Dis* 2010;14(5):e436-40.
 32. Nager M, Tarr PE, Haack HG, et al. Reactivation of bovine tuberculosis in patient treated with infliximab, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2009;15(7):1132-3.
 33. Outlaw W, Fleischer A, Bloomfeld R. Lymphomatoid papulosis in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(7):965-6.
 34. Cazacu S, Vere CC, Comănescu V, et al. Crohn disease or intestinal fistulising tuberculosis? Diagnosis difficulties in a case treated with Infliximab and corticosteroids. *Rom J Morphol Embryol* 2009;50(2):263-8.
 35. Manonia S, Orlando A, Scimeca D, et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(4):508-9.
 36. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029-35.
 37. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(5):621-30.
 38. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126(1):19-31.
 39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA - <http://portal.anvisa.gov.br>.
 40. The Paul Ehrlich Institute (Germany). <http://www.pei.de/EN/home/node-en.html>.
 41. Cardoso H, Magro F, Azevedo F, et al. Infliximab na doença de Crohn: estudo de 800 infusões em 136 doentes. *J Port Gastroenterol* 2006;13:214-9.
 42. FDA US. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov>.
 43. Garcia-Vidal C, Salavert M. Infections in patients treated with TNF-alfa antagonists. *Intern Clin Med* 2009;2:B5.