

EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM O USO DE INFLIXIMAB EM 44 PORTADORES DE DOENÇA DE CROHN*

Flavio STEINWURZ

RESUMO – Racional – Objetivo – Avaliar a eficácia do infliximab no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa ou com fístulas. **Métodos** – Quarenta e quatro portadores de doença de Crohn, refratários ao tratamento convencional, foram tratados com infliximab, na dose de 5 mg/kg, através de infusão endovenosa. **Resultados** – Trinta deles (68,2%) obtiveram melhora dos sintomas, com regressão importante nos níveis de atividade da doença, medidos pelo CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Oito (57,1%) de 14 portadores de fístulas também obtiveram bons resultados, com fechamento ou importante diminuição do fluxo destas. A tolerância à droga foi boa em todos os casos. **Conclusão** – O uso de infliximab nestes casos parece ser boa opção terapêutica, com baixos índices de efeitos colaterais.

DESCRITORES – Doença de Crohn, quimioterapia. Anticorpos monoclonais. Agentes gastrointestinais.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma patologia inflamatória crônica do trato gastrointestinal, caracterizada por apresentar processo transmural, com lesões salteadas, entremeadas por áreas livres da doença. Acomete com maior frequência as regiões do íleo e cólons, podendo causar quadros obstrutivos por estenose e, por vezes, fístulas, complicando ainda mais a situação do indivíduo. O infliximab é um agente antifator de necrose tumoral alfa (antiTNF) que foi lançado no mercado americano há pouco mais de 4 anos e no Brasil há cerca de 1 ano. Tem mostrado resultados satisfatórios nos estudos realizados em várias partes do mundo, em portadores de doença de Crohn resistentes a outras formas de tratamento e apresenta, em vários relatos da literatura, potencial de fechamento de fístulas^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 16, 19, 20).

O objetivo do presente estudo foi avaliar o resultado terapêutico do uso de infliximab em pacientes com doença de Crohn resistentes a outras formas de tratamento, e ainda naqueles com fístulas.

PACIENTES E MÉTODOS

Quarenta e quatro pacientes portadores de doença de Crohn confirmada por exames de colonoscopia e/ou radiografia contrastada do trânsito intestinal, e que não responderam ao tratamento com agentes derivados do 5-ASA, e/ou corticóides, e/ou imunossuppressores, ou ainda portadores de fístulas, foram tratados com infliximab.

Todos foram internados em regime de “day clinic”, no Hospital Israelita Albert Einstein ou no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, e receberam a dose de 5 mg/kg de infliximab através de infusão endovenosa assistida, num período de 2 a 3 horas. As aplicações foram sempre realizadas em conformidade com os padrões exigidos para estas, ou seja, com material apropriado e pessoal treinado para tal.

Os pacientes tinham idade entre 8 a 52 anos (média de 31,4 anos), sendo 23 do sexo feminino e 21 do masculino.

Quanto à localização da doença, 26 eram portadores de ileocolite, 11 de ileíte 6 de colite e 1 de doença localizada exclusivamente no canal anal e região perianal. No grupo total de doentes, 14 apresentavam fístulas, sendo 9 do tipo perianal,

* Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein e no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP.
Endereço para correspondência: Dr. Flavio Steinwurz – Hospital Israelita Albert Einstein – Av. Albert Einstein, 627 – sala 1009 – São Paulo, SP. E-mail: steinwu@attglobal.net

4 de parede abdominal (enterocutânea) e 1 caso de fístula enterovesical.

Os acometidos de fístulas receberam novas infusões na 2ª e na 6ª semana após a primeira aplicação.

Os pacientes foram avaliados clínica e laboratorialmente (testes de sangue: hematológico completo, hemossedimentação (VHS), eletroforese de proteínas, proteína C reativa (PCR) e dosagem do ferro sérico), antes, após 30 e 60 dias da primeira infusão. Utilizou-se o CDAI (Crohn's Disease Activity Index) para mensurar o grau de melhora no que diz respeito à atividade da doença.

RESULTADOS

Trinta pacientes (68,2%) tiveram melhora significativa com 30 dias da administração da medicação e persistiram assim até o 60º dia. Quatorze casos (31,8%) não obtiveram resposta ou qualquer efeito benéfico com o uso do infliximab, fazendo parte deste grupo, nove acometidos de ileocolite, três de ileíte e dois de colite. Oito (57,1%), de um total de 14 pacientes com fístulas, obtiveram fechamento das mesmas ou melhora significativa com importante diminuição do fluxo destas, ao final dos 60 dias. Dos seis casos em que não se observou melhora das fístulas, quatro eram do tipo perianal e dois de parede abdominal. Utilizando o CDAI, que é o índice de atividade de doença de Crohn mais utilizado internacionalmente, para verificar a gravidade da moléstia, notou-se média de 293,7 antes das infusões e 135,1 após 30 dias das mesmas. A variação mais expressiva ocorreu em um caso, onde o índice caiu de 366,7 para 127,1.

Não se verificaram efeitos colaterais de importância durante a infusão, nem no período de controle. Os efeitos adversos que puderam se correlacionar com o uso da medicação foram: um caso de congestão nasal, um caso de infecção de vias aéreas superiores (aparecimento 3 dias após a infusão – tratado com antibiótico – azitromicina, 500 mg via oral por 3 dias, com resolução completa), um caso de conjuntivite, um caso de cefaléia e um caso de reação urticariforme tardia (15 dias após a infusão), que melhorou com o uso de anti-histamínico por 7 dias.

DISCUSSÃO

O infliximab é uma nova opção terapêutica, que vem tendo o seu uso difundido largamente, em todo o mundo, para o tratamento de portadores de doença de Crohn^(1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 14, 16, 19, 20). Utilizou-se essa droga em 44 portadores de doença de Crohn, com indicação precisa para o seu uso, já que não apresentavam melhora com outro tipo de abordagem terapêutica clínica. Verificaram-se índices muito similares aos da literatura internacional, no que diz respeito à melhora da sintomatologia e dos marcadores sangüíneos de atividade da doença^(2, 10, 16, 20).

Nos pacientes que possuíam fístulas, também os resultados clínicos foram bastante similares àqueles observados em outros estudos publicados^(1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19, 20). Os números da presente série mostraram melhora dessas lesões em 57,1% dos casos, com fechamento completo ou diminuição drástica da drenagem das mesmas, permitindo ao paciente enorme diminuição do constrangimento por essas acarretado e, conseqüentemente, melhorando sua qualidade de vida.

A incidência de efeitos colaterais, também nesta casuística, foi parecida com as verificadas em outras amostras divulgadas, não havendo nenhum caso de maior gravidade^(3, 6, 10, 14, 16). Não foi necessário interromper a infusão em nenhuma circunstância.

CONCLUSÕES

O infliximab pode ser boa alternativa terapêutica para acometidos de doença de Crohn resistentes ao tratamento com outras drogas e /ou com fístulas. Cerca de 2/3 dos pacientes responderam de forma satisfatória, não apresentando efeitos adversos indesejáveis importantes. Os resultados deste tipo de tratamento, para doentes com fístulas, também mostraram resultados promissores, com melhora em pouco mais da metade dos casos, melhorando significativamente sua condição clínica. É importante ressaltar que apesar dos bons resultados obtidos, estudos mais extensos devem ser realizados. Precisa-se entender o comportamento desta droga a longo prazo tanto no que diz respeito à manutenção do paciente em remissão, como na persistência da cicatrização de fístulas e possibilidade de reações adversas com seu uso prolongado.

Steinwurz F. Clinical experience with the use of infliximab in 44 patients with Crohn's disease. *Arq Gastroenterol* 2003;40(3):198-200.

ABSTRACT – *Aim* – To evaluate the efficacy of infliximab in the treatment of patients with active Crohn's disease or with fistulas. *Methods* – Forty four patients with Crohn's disease, resistant to conventional therapies, were treated with 5 mg/kg endovenous infliximab infusions. *Results* – Thirty of them (68.2%) improved, with important reduction on disease activity levels, measured by the CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Eight (57.1%) of 14 patients with fistulas also showed good results, with closure or important reduction in their flow. The drug was well tolerated in all cases. *Conclusion* – The use of infliximab in these cases seems to be a good therapeutic option, with low rates of side effects.

HEADINGS – Crohn disease, drug therapy. Antibodies, monoclonal. Gastrointestinal agents.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnott ID, McDonald D, Williams A, Ghosh S. Clinical use of infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1639-46.
2. Asakura H, Yao T, Matsui T, Koganei K, Fukushima T, Takazoe M, Hobara R, Nakano H, Okamura S, Matsueda K, Kashida H, Makiyama K, Hiwatashi N, Kashiwagi K, Hibi T. Efficacy of treatment with chimeric monoclonal antibody (infliximab) to tumor necrosis factor-alpha for Crohn's disease in Japan: evaluation by rapid turnover proteins, and radiologic and endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:763-9.
3. Farrell RJ, Shah AS, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, Peppercorn MA. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3490-7.
4. Feagan BG, Enns R, Fedorak RN, Panaccione R, Paré P, Steinhart AH, Wild G. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: efficacy, safety and pharmacoeconomics. *Can J Clin Pharmacol* 2001;8:188-98.
5. Garnett WR, Yunker N. Treatment of Crohn's disease with infliximab. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:307-16.
6. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the accent I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
7. Hommes DW, van der Heistee BH, van der Spek M, Barteisman JF, van Deventer SJ. Infliximab treatment for Crohn's disease: one year experience in a Dutch academic hospital. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:81-6.
8. Keating GM, Perry CM. Infliximab: an updated review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 2002;16:111-48.
9. Mortimore M, Gibson PR, Selby WS, Radford-Smith GL, Florin TH. Early Australian experience with infliximab, a chimeric antibody against tumor necrosis factor-alpha, in the treatment of Crohn's disease: is its efficacy augmented by steroids-sparing immunosuppressive therapy? The Infliximab User Group. *Intern Med J* 2001;31:146-50.
10. Panaccione R. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: review and indications for clinical use in Canada. *Can J Gastroenterol* 2001;15:371-5.
11. Paré P. Management of fistulas in patients with Crohn's disease: antibiotic to antibody. *Can J Gastroenterol* 2001;15:751-6.
12. Present DH. The efficacy of infliximab in Crohn's disease-healing of fistulae [review article]. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 4:23-8.
13. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podilsky DK, Sands BE, Breakman T, Dewoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
14. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:722-9.
15. Rutgeerts P. A critical assesment of new therapies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 suppl:S176-S85.
16. Sample C, Bailey RJ, Todoruk D, Sadowski D, Gramlich L, Milan M, Cherry R, Ma M, Lalor E, McKaigney J, Sherbaniuk R, Matic K, Switzer C, Fedorak RN. Clinical experience with infliximab for Crohn's disease: the first 100 patients in Edmonton, Alberta. *Can J Gastroenterol* 2002;16:165-70.
17. Sandborn WJ. Transcending conventional therapies: the role of biologic and other novel therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7 Suppl 1:S9-S16.
18. Steinwurz F. Estudo evolutivo de fistulas na doença de Crohn. *Arq Gastroenterol* 1999;36:207-9.
19. Steinwurz F. Conceitos atuais no tratamento clínico da doença de Crohn. *Avanços Médicos* 2000;6:106-7.
20. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Norman M, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Flasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Rutgeerts P. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2357-63.

Recebido em 28/11/2002.
Aprovado em 6/2/2003.