

---

---

**Artigo Original / Original Article**

---

---

## EFICÁCIA E SEGURANÇA DO INFLIXIMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN - EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO PORTUGUÊS

H. T. SOUSA, F. PORTELA, M. FERREIRA, P. ANDRADE, M. C. LEITÃO, D. FREITAS

### Resumo

**Objectivos:** Avaliação da eficácia e segurança da terapêutica com infliximab efectuada no nosso serviço em doentes portadores de DC.

**Material e Métodos:** Revisão dos processos dos doentes com DC seguidos no nosso serviço, submetidos a pelo menos uma infusão de infliximab até 2004.

**Resultados:** Foram tratados 54 (18,7%) doentes com DC. Estudaram-se 52, cuja DC tinha 8,5 (1-28) anos de evolução. As indicações foram doença luminal activa em 24 (46,2%) doentes, fístulas activas em 22 (42,3%) e ambas em 6 (11,5%). Efectuaram-se 226 infusões, com 4,3 (1-24) infusões por doente. A indução seguiu o protocolo triplo em 38 (73,1%) doentes. No início do tratamento 84,6% dos doentes estavam sob imunossupressão. Registaram-se efeitos adversos em 19 (36,5%) doentes, que foram graves em 9 (17,3%). Cerca de 2/3 dos doentes responderam à indução e 3/4 dos doentes em manutenção mantêm resposta positiva. No final do *follow-up*, 28 (53,0%) doentes mantinham resposta favorável, estando 13 (25,0%) em remissão completa.

**Conclusões:** Metade dos doentes infundidos melhorou clinicamente de modo estável, metade dos quais em remissão completa. Ocorreram efeitos adversos em cerca de 1/3 dos doentes, implicando a descontinuação da droga em menos de 10%.

### Summary

**Aims:** Evaluation of efficacy and safety of infliximab treatment in Crohn's disease (CD), performed at our department.

**Methods:** Medical records of patients with CD followed at our department and treated with infliximab until 2004 were reviewed.

**Results:** Fifty-four (18,7%) patients with CD were treated with infliximab. Fifty-two patients were studied, with a 8,5 (1-28) year DC on average. Indications for treatment were inflammatory luminal disease in 24 (46,2%) patients, active fistulas in 22 (42,3%) and both in 6 (11,5%). Each patient received 4,3 (1-24) infusions, on average, for a total of 226 infusions. On starting infliximab, 84,6% of patients were also on immunosuppressive treatment. Adverse events occurred in 19 (36,5%), being serious in 9 (17,3%). In about 2/3 of patients responded to the induction scheme and 3/4 of patients on maintenance uphold a positive response. At the end of *follow-up*, 28 (53,0%) patients sustained a positive response, with 13 (25,0%) in complete remission.

**Conclusions:** Half of the patients clinically and steadily improved, with half of these in complete remission. Adverse events occurred in about 1/3 of patients, which warranted discontinuation of treatment in less than 10%.

*GE - J Port Gastroenterol 2006, 13: 75-81*

## INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é um distúrbio inflamatório crónico do tracto gastrointestinal, cuja terapêutica de 1ª linha são os 5-aminosalicilatos e os corticosteróides na doença inflamatória (1-3) e determinados antibióticos na doença penetrante (2,3). O uso dos corticosteróides é limitado pelos efeitos secundários (1-3), sendo os doentes dependentes ou refractários a estes fármacos geralmente tratados com imunossuppressores análogos das purinas (6-mercaptopurina, azatioprina) ou com metotrexato, os quais, para além de um início de acção lento e uma baixa a moderada eficácia (1-3) se associam a múltiplos efeitos secundários (2).

O infliximab foi o primeiro, e até hoje único (4), produto biológico aprovado no tratamento da DC (4-7), cons-

tituindo uma mais valia na orientação da doença refractária às terapêuticas convencionais (5). O factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina pro-inflamatória fundamental na patogénese da DC (1,8), apresentando níveis elevados no plasma, fezes e tecido intestinal dos doentes com DII (9). O infliximab é um anticorpo monoclonal do grupo das IgG1, quimérico, cuja composição molecular é 75% humana e 25% de origem murina, que inclui o local reconhecedor do antigénio (9) e constitui o alvo dos anticorpos anti-infliximab (ATI), associados à ocorrência de reacções de hipersensibilidade e à perda de resposta ao fármaco (4). Possui actividade anti-TNF- $\alpha$  mediante uma ligação de alta afinidade entre as duas moléculas (1,8). A neutralização do TNF livre impede a interacção com os seus receptores celulares (p55 e p75) (4), enquanto a ligação ao TNF- $\alpha$

membranar induz a activação do complemento e a citólise das células inflamatórias, promovendo, também, a apoptose das células T activadas (10).

Foi demonstrada a eficácia do infliximab na indução (11,12) e na manutenção (1,13) da remissão na DC, conseguindo-se a remissão em cerca de um terço dos doentes (14). Constituem indicações bem estabelecidas para o tratamento com infliximab, a DC luminal activa e a DC fistulizante moderada a grave com atingimento perianal e/ou enterocutâneo refractárias aos imunossuppressores (2,6,10-12,14). Outras indicações potenciais incluem a DC inflamatória ou fistulizante não refractárias, mas cuja gravidade justifica um rápido início de acção (6). Poderá ainda existir interesse na DC pediátrica, na DC cortico-dependente, na DC metastática e perineal e em certas manifestações extra-intestinais (6). Paralelamente ao entusiasmo que esta arma terapêutica tem despertado, têm surgido preocupações relacionadas com efeitos adversos, raros mas graves, nomeadamente infecções, doenças do foro auto-imune e potencial oncogénico para linfoma e cancro, até à data não demonstrado (14).

## OBJECTIVOS

Avaliação da eficácia e segurança da terapêutica com infliximab efectuada no nosso serviço em doentes portadores de doença de Crohn.

## MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à revisão dos processos clínicos de doentes portadores de doença de Crohn (DC) seguidos no Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e submetidos a pelo menos uma infusão de infliximab, entre Dezembro de 1998 e Dezembro de 2004. Todas as infusões de infliximab foram administradas no nosso serviço, em regime de internamento de curta duração/hospital de dia.

Registaram-se o sexo e a idade à data do último contacto. Para a caracterização da DC compilou-se a idade de diagnóstico, a duração, comportamento e localização da doença e a existência de manifestações extra-intestinais. A fim de estudar o contexto clínico relativo ao uso do infliximab, registou-se a idade da primeira infusão, o tempo de *follow-up* após o início do infliximab e informação relevante sobre tratamentos médicos e cirúrgicos efectuados prévia e concomitantemente com o infliximab.

De forma a caracterizar os acontecimentos relacionados com o infliximab recolheram-se os seguintes dados:

indicação para uso do infliximab; dose(s), protocolo (infusão única ou tripla, i.e., às semanas 0, 2 e 6) e número de infusões no esquema de indução; dose(s), protocolo (*on-demand* ou a cada 8 semanas) e número de infusões efectuadas no esquema de manutenção; uso de pré-medicação. A indicação para o uso do infliximab foi justificada pela existência de fistulas activas ou doença luminal refractárias à terapêutica convencional - incluindo-se, neste último grupo, 5 doentes classificados como DC estenosante. A resposta ao infliximab foi avaliada à 8ª semana para o esquema de indução. As infusões subsequentes, administradas na vigência ou não de actividade da doença, foram consideradas como sendo de manutenção, tendo-se avaliado a resposta à última infusão. A resposta global diz respeito às respostas existentes no final do *follow-up*. A resposta clínica ao infliximab foi classificada em três categorias previamente definidas (2): completa se se verificou cessação da drenagem fistulosa com encerramento das fistulas previamente activas e/ou ausência de dor abdominal e diarreia; parcial se ocorreu redução do número (para metade, como previamente definido) (12) calibre, drenagem e desconforto associado às fistulas e/ou diminuição da dor abdominal e diarreia; ausente se não se verificou nenhuma destas situações.

Para avaliar a segurança do infliximab recolheram-se todos os efeitos adversos registados como ocorrendo até 2 horas após a infusão - designados "reações agudas à infusão" - e os ocorridos após este prazo - designados "tardios". Os efeitos adversos foram considerados graves se conduziram a um prolongamento do internamento, apresentaram risco vital, conduziram a deficiência significativa permanente ou foram fatais (15). Na ausência destas condições foram classificados como ligeiros. A análise estatística descritiva foi efectuada através de percentagens para as variáveis discretas e médias, limites e desvio-padrão para as variáveis contínuas. Na comparação das respostas clínicas por indicação de tratamento usou-se o Teste do Qui<sup>2</sup>, admitindo-se com estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Caracterização dos Doentes

No decurso dos 6 anos a que este estudo se reporta, dos 289 doentes seguidos no nosso serviço por DC, 54 (18,7%) foram tratados com infliximab. Excluíram-se 2 doentes por insuficiência de dados. Os 52 indivíduos analisados, sendo 26 (50,0%) do sexo masculino, apresentavam uma idade média de 36,6 (15-80) anos no final do *follow-up*, tendo iniciado o tratamento com infli-

ximab, em média, aos 34,0 (14, 79) anos. A duração da doença era, em média, de 8,5 (1-28) anos, sendo de 2,2 (0,04-5,1) anos o tempo médio de seguimento após o início do infliximab (Quadro 1).

**Tratamento com Infliximab**

As indicações para tratamento com infliximab (Figura 1) foram doença inflamatória luminal activa em 24 (46,2%) casos, existência de fístulas activas refractárias (metronidazol e azatioprina) em 22 (42,3%) e ambas em 6 (11,5%).

Efectuou-se um total de 226 infusões, com uma média de 4,3 (1-24) por doente. No esquema de indução foram administradas 113 infusões, em doses de 5mg/Kg, a 52 doentes e segundo dois protocolos: infusão única em 14 (26,9%) doentes, ou em três infusões sucessivas (0, 2, 6 semanas) nos restantes 38 (73,1%). O esquema de indução triplo não foi cumprido integralmente em 12 doentes, devido à ocorrência de efeitos adversos graves em 3 casos, e por ausência de resposta nos restantes 9. Um total de 25 doentes recebeu 113 infusões subsequentes com uma média de 4,5 (1-24) por doente. As doses utilizadas foram de 5mg/Kg em 23 doentes tendo-se escalado a dosagem em 2 casos (7 e 8mg/Kg), ambos por perda de resposta. O protocolo de manutenção foi programado a intervalos fixos de 8 semanas em 6 (24,0%) doentes, sendo *on-demand* nos restantes 19 (76,0%).

Das 226 infusões realizadas, 7 (3,1%), foram precedidas de administração de corticosteróide. Esta pré-medicação foi aplicada em 5 doentes, 3 com história prévia de

**Quadro I - Caracterização dos doentes em termos demográficos e de doença inflamatória intestinal.**

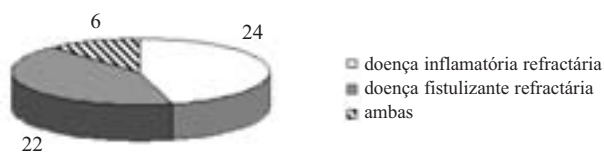
Sexo masculino (%)	26 (50,0)
Idade média, anos (limites)	36,6 (15-80)
Idade média ao diagnóstico, anos (limites)	27,9 (12-77)
Idade média ao início do infliximab, anos (limites)	34,0 (14-79)
Duração da doença, anos ± desvio-padrão	8,5 ± 6,2
Follow-up após início do infliximab, anos ± desvio padrão	2,2 ± 1,5

**Localização da DC, n (%)**

Tubo digestivo superior	2 (3,8)
Íleon terminal	10 (19,2)
Íleo-cólica	19 (36,5)
Cólica	21 (40,4)

**Comportamento da DC, n (%)**

Penetrante	31 (59,6)
Estenosante	5 (9,6)
Não penetrante, não estenosante	16 (30,8)
Manifestações extra-intestinais, n, (%)	16 (30,8)



**Figura 1 - Indicações para tratamento com infliximab, n.º de doentes.**

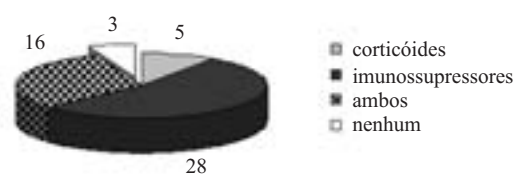
reação à infusão e num outro por ter decorrido um intervalo de tempo longo (20 meses) desde a infusão anterior.

**Tratamentos Prévios e Concomitantes**

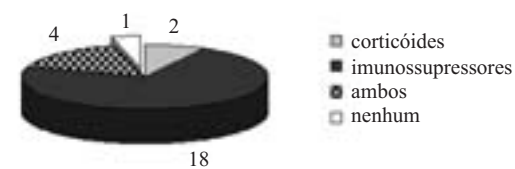
Quarenta e oito doentes (92,3%) já haviam sido medicados com IS, os quais se mantinham em 44 (84,6%), geralmente há mais de 12 semanas (81,4%). Foi usada a azatioprina em 39 doentes e a 6-mercaptopurina e o metotrexato nos restantes.

A maior parte dos doentes (90,4 %) havia já efectuado pelo menos um ciclo de CE, os quais estavam em curso aquando da indução em 21 (40,4%) casos (Figura 2 - A), e sempre há mais de 2 semanas. Dos 3 doentes que efectuaram a indução sem IS ou CE concomitante, 2 estavam sem qualquer outra medicação enquanto o terceiro estava medicado com 5-ASA (Quadro 2). Dos 25 doentes que iniciaram tratamento de manutenção (Figura 2 - B), 22 (88,0%) estavam concomitantemente sob IS, e 5 (20,0%) sob CE. Num caso a manutenção foi efectuada sem qualquer outra medicação simultânea.

Previamente ao infliximab, 26 (50,0%) doentes haviam já sido submetidos a pelo menos uma intervenção cirúrgica (IC) relacionada com a DC (Quadro 3). Durante o tratamento com infliximab, 12 (23,1%) doentes foram operados, 3 de urgência - todos por recidiva de abcesso abdominal cirurgicamente drenado - e os restantes de



**Figura 2-A - Tratamento médico concomitante ao esquema de indução com infliximab, n.º de doentes.**



**Figura 2-B - Tratamento médico concomitante ao esquema de manutenção com infliximab, n.º de doentes.**

**Quadro 2 - Medicação concomitante à indução com infliximab, por indicação de tratamento. IS - Imunossuppressores; CE- Corticosteróides**

Indicação	Medicação, n.º doentes (% por indicação)		
	IS	CE	Sem IS ou CE
Inflamatória (n = 24)	20 (83,3)	10 (41,7)	2 (8,3)
Fístulas (n = 22)	19 (86,3)	7 (31,8)	1 (4,5)
Ambas (n = 6)	5 (83,3)	4 (66,7)	0 (0,0)

modo electivo (IC do foro perianal em 5 casos e ressecção ileal por estenose em 3).

### Resposta Clínica

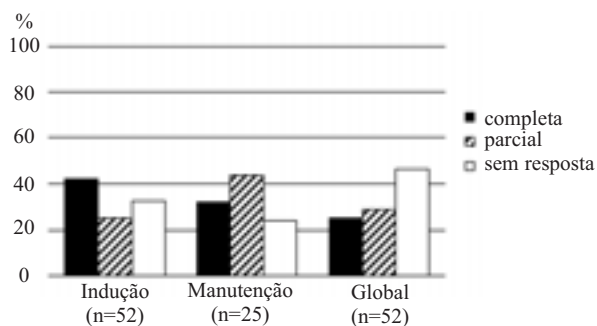
Dos 52 portadores de DC refractária ao tratamento convencional, 35 (67,3%) apresentaram resposta positiva à indução com infliximab, estando 22 (42,3%) em remissão completa à 8ª semana. Dos que apresentaram resposta, 25 doentes iniciaram esquema de manutenção, dos quais 19 (76,0%) mantinham resposta positiva à última infusão, estando 8 (32,0%) em remissão. No final do *follow-up* verificou-se resposta positiva ao tratamento com infliximab em 28 (53,0%) doentes, estando 13 (25,0%) em remissão completa (Figura 3 e Quadro 4).

No subgrupo de 24 doentes tratados por doença luminal activa sem fístulas, verificou-se resposta positiva à indução em 17 (70,8%) doentes, a qual foi completa em 13 (54,2%) e parcial em 4 (16,7%). Dos 13 que iniciaram a manutenção, 11 mantinham resposta positiva no final do *follow-up*, estando 6 em remissão. Houve perda de resposta num caso e interrupção prematura da infusão por reacção aguda grave noutro caso. No final do *follow-up*, 15 (62,5%) doentes apresentaram resposta positiva, estando 8 (33,3%) em remissão completa (Quadro 4).

Dos 22 doentes tratados por doença fistulizante activa, 11 (50%) apresentaram resposta positiva à indução, sendo completa em 7 (31,8%) e parcial em 4 (18,1%)

**Quadro 3 - Intervenções cirúrgicas realizadas previamente e durante o tratamento com infliximab**

	Prévias (25 doentes)	Concomitantes (12 doentes)
Perianal	15	5
Drenagem de abcesso abdominal / retroperitoneal	8	1
Ressecção segmentar	10	5
Proctocolectomia total	1	2
Estenosoplastia	1	-
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>13</b>

**Figura 3 - Tratamento médico concomitante ao esquema de manutenção com infliximab, n.º de doentes.**

doentes. Sete doentes iniciaram manutenção, tendo 5 mantido boa resposta, com 2 em remissão. No final do *follow-up*, 9 (40,9%) apresentaram resposta positiva, estando 5 (22,7%) em remissão (Quadro 4).

Todos os 6 doentes tratados por doença luminal e fistulizante refractária, apresentaram resposta positiva à indução, que em 2 (33,3%) casos foi completa e nos restantes 4 (66,7%) foi parcial. Dos 5 que fizeram manutenção, 4 mantiveram resposta positiva. No final do *follow-up*, 4 (66,7%) doentes evidenciaram resposta positiva, mas nenhum a remissão completa (Quadro 4). Dos 35 doentes que responderam ao tratamento de indução, 16 (45,7%) evidenciaram melhoria clínica logo após a infusão inicial, enquanto 8 (22,9%) o fizeram após as duas primeiras infusões e 11 (31,4%) já após a conclusão do esquema triplo.

### Efeitos Adversos

Registaram-se efeitos adversos putativamente atribuíveis ao infliximab em 19 (36,5%) doentes, os quais foram considerados graves em 9 (17,3%), e motivaram o abandono da terapêutica em 5 (9,6%).

Em 9 doentes verificaram-se 10 reacções agudas à infusão (4,4% do total de infusões) as quais se discriminam no Quadro 5. Nestas reacções agudas, a gravidade do quadro clínico justificou o abandono da droga em 3 casos. Todas as reacções agudas responderam à paragem da infusão e tratamento imediato com corticosteróide, adrenalina e/ou anti-histamínico, tendo-se retomado a infusão a um ritmo mais lento excepto nos 3 casos referi-

**Quadro 4 - Resposta ao tratamento com infliximab da doença de Crohn, por indicação**

Resposta	Global (n = 52)	Inflamatória (n = 24)	Fístulas (n = 22)	Ambas (n = 6)
Completa (n, %)	13 (25,0)	8 (33,3)	5 (22,7)	0 (0,0)
Parcial (n, %)	15 (28,8)	7 (29,1)	4 (18,2)	4 (66,7)
Ausente (n, %)	24 (46,2)	9 (37,5)	13 (59,0)	2 (33,3)

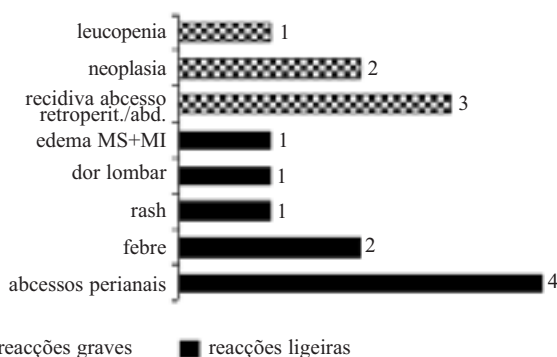


**Quadro 5 - Reacções agudas relacionadas com a infusão de infliximab. \* - quadros clínicos que justificaram o abandono do tratamento**

Sexo / Idade (anos)	Quadro clínico	Infusões prévias (n)	Tratamento concomitante
F / 34	Edema dos membros inferiores	2	azatioprina
F / 41	Hipotensão arterial	1	corticosteróides
M / 61	Tremor generalizado	4	corticosteróides
F / 51	Lombalgia, hipotensão arterial	1	azatioprina
M / 35	Cefaleias, sensação de calor, hipotensão arterial	1	azatioprina
F / 40	Sensação de calor	2	azatioprina + corticosteróides
F / 14	Dispneia, cianose, angioedema*	2	azatioprina
M/15	Dispneia, cianose, sensação de opressão torácica*	1	azatioprina
F / 30	Dispneia, cianose	1	corticosteróides
	Dispneia, cianose, edema da face e extremidades, dor abdominal*	2	corticosteróides

dos. Todos os doentes que experimentaram reacções agudas à infusão estavam simultaneamente sob IS e/ou CE.

Assinalaram-se 15 efeitos adversos tardios (Figura 4), ocorridos em 14 doentes, sendo a formação de abscessos perianais o mais frequente. Consideraram-se como graves 4 efeitos tardios ocorridos em 4 doentes, que levaram ao abandono do tratamento em 2 deles - leucopenia e recidiva de abscesso retroperitoneal, ambos ocorrendo após a 1ª infusão. Registaram-se 3 (5,8%) casos de infecções graves (recidivas de abscessos intra e retroperitoneais) e 2 (3,8%) casos de neoplasia maligna. Estes incluem um carcinoma de vesícula biliar (cerca de 2 anos após 2 infusões) e um linfoma rectal primário (de células B, polimorfo, com positividade para o EBV; cerca de 5 anos após uma única infusão) - ambos em



**Figura 4 - Efeitos adversos tardios putativamente em relação com o infliximab, n.º de casos.**

doentes sob imunossupressão prolongada e em dosagem terapêutica ou supra-terapêutica. Não ocorreram mortes directamente imputáveis ao infliximab. O único caso fatal decorreu do carcinoma da vesícula biliar acima referido.

## DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo incluiu doentes cuja DC apresentava, em média, mais de 8 anos de evolução, e que, numa proporção importante, superior a 90%, tinham já sido tratados com IS com o objectivo de controlar a doença, sem que tal fosse conseguido de modo satisfatório. No final do *follow-up*, 28 (53,0%) doentes apresentavam resposta positiva ao tratamento com infliximab e 13 (25,0%) mantinham remissão completa.

O infliximab foi utilizado em situações de fistulas activas e doença luminal refractárias à terapêutica convencional, que são as indicações consensuais na literatura. A nossa amostra inclui 5 doentes classificados como DC estenosante, comportamento no qual o uso do infliximab poderá estar contra-indicado. De referir, porém, que em 2 casos esta classificação foi posterior ao tratamento, e que os restantes 3 haviam sido previamente operados, não apresentando, aquando da administração do infliximab, sintomas sub-occlusivos.

Na nossa série, a resposta positiva à *indução*, avaliada à 8ª semana, foi de 70,9% para a DC luminal e de 49,9% para a fistulizante, conseguindo-se a remissão completa em 54,2% e 31,8%, respectivamente ( $p=0,028$ ). Os primeiros ensaios clínicos dedicados à avaliação destas respostas (11,12) obtiveram respostas positivas de 65%, com remissão em 33%, à 4ª semana, para a doença luminal; e de 68%, com remissão em 55%, para a doença fistulizante. Já Cohen, *et al* (7), obtiveram, à 7ª semana, taxas de resposta e remissão de 36% e 15%, respectivamente, para a doença luminal, e de 56% e 26%, respectivamente, para a fistulizante. Nesse estudo, 67% e 40% dos tratados por doença luminal e por fistulas, respectivamente, estavam sob CE, e 46% e 68%, também respectivamente, estavam sob IS. No nosso estudo, as taxas de resposta e remissão na doença luminal foram mais elevadas, o que poderá estar em relação com uma proporção mais elevada de doentes sob IS (83,3%). De notar, porém, que o uso concomitante de IS com infliximab pode influenciar os nossos resultados de dois modos: por um lado traduz um subgrupo seleccionado de doentes de mais difícil controlo; por outro, influencia favoravelmente a resposta ao infliximab (6,10). Já no tratamento das fístulas, não obstante o muito maior uso de IS (86,3%), foi conseguida a remissão numa proporção apenas ligeiramente superior, verificando-se,

aliás, uma menor taxa de resposta positiva do que no trabalho de Cohen (7). Na nossa série, induziu-se uma melhoria clínica em 2/3 dos 52 doentes, conseguindo-se a remissão em 22 (42,3%). Taxas de resposta positiva semelhantes foram publicadas pelo grupo da Clínica Mayo (2), embora com uma menor proporção em remissão completa.

No final do *follow-up* 25 doentes estavam sob tratamento de *manutenção* com infliximab, verificando-se uma taxa de resposta positiva de 76,0% com remissão em 32,0%. Treze destes doentes foram tratados para controlo de doença luminal, os quais mantiveram a resposta em 84,6% dos casos, e remissão em 33,3%, com um total de 8,1 infusões realizadas, em média, por doente. Sete doentes fizeram tratamento devido a fistulas, com 71,4% e 22,7% mantendo resposta e remissão, respectivamente, com um total 6,5 infusões por doente, em média, no final do *follow-up*. Não se encontraram diferenças na resposta à manutenção entre os subgrupos com e sem fistulas ( $p=0,123$ ). O principal estudo dirigido à avaliação da eficácia do tratamento de manutenção com infliximab na DC luminal (ACCENT I) (8) encontrou, para a dose convencional, taxas de resposta e remissão à 54ª semana, respectivamente, de 63 e 41% (esquema a cada 8 semanas) e de 56 e 35% (esquema *on-demand*), com uma média de 6,7 infusões por doente. Estudo semelhante mas dirigido à DC fistulizante (ACCENT II) (13), recentemente publicado, re-velou taxas de resposta e remissão à 54ª semana, de 46 e 36%, respectivamente, com 9 infusões por doente. Os nossos resultados, embora inferiores em termos de remissão, são superiores na melhoria clínica, o que se poderá prender com diferenças de metodologia (i.e., estudo retrospectivo vs. prospectivo) e a um tempo de *follow-up* quase duplo do dos referidos estudos [2,3 (0,4-5,0) anos, e.g. 119,6 (20,8-260) semanas], estando a nossa série, portanto, sujeita a uma maior probabilidade de incluir perdas de resposta. Além disso, o protocolo foi *on-demand* em 15 doentes e a intervalos fixos em apenas 5, pelo que os resultados não são inteiramente comparáveis.

Verificaram-se *efeitos adversos* imputáveis ao infliximab em 19 (36,5%) doentes. Em 9 (17,3%) ocorreram efeitos adversos graves, levando ao abandono do tratamento em 5 (9,6%). Ocorreram reacções agudas em 4,4% das infusões. Estas ocorreram em 9 (17,3%) doentes, e foram graves em 3 (5,8%), estando todos sob IS, excepto 3 que, por intolerância à azatioprina, estavam apenas medicados com CE. Registaram-se 7 (13,4%) casos de infecção, em 3 (5,8%) dos quais graves, correspondendo a recidiva de abscesso abdominal drenado cirurgicamente. Apesar da cirurgia posterior ter permitido a resolução completa do quadro clínico,

parece-nos que uma estratégia terapêutica que compreenda drenagem e ressecção posterior da ansa afectada será a mais adequada. Ocorreram 2 (3,8%) casos de neoplasia maligna. Não ocorreram mortes imputáveis ao infliximab.

No maior estudo dirigido à avaliação da segurança do infliximab (14), com 500 doentes, 6,0% dos doentes experimentaram efeitos adversos graves, tendo-se registado reacções agudas em 3,8% ( $n=19$ ), quase todos ( $n=17$ ) sob IS ou CE. Ocorreram eventos infecciosos em 8,2% dos doentes, com infecções graves em 3%. Verificaram-se 3 casos de neoplasia maligna e 5 mortes - todas em relação com estas entidades. Trata-se de um estudo prospectivo com uma metodologia própria de registo de "eventos clinicamente importantes" e com uma população 10 vezes superior à do nosso estudo retrospectivo, factos que nos parecem justificativos da disparidade de resultados. O mesmo se aplica ao estudo previamente publicado pelo mesmo grupo, relativo aos primeiros 100 doentes tratados com infliximab, em que a taxa de reacções agudas foi de 9% e a de infecções 8%. Resultados variegados, mas também díspares dos nossos, foram publicados por Cohen, *et al* (7), num estudo prospectivo com 129 doentes (que obteve 5-13% de reacções agudas, com menos de 2/3 dos doentes sob IS e/ou CE, não tendo ocorrido infecções graves ou mortes) e pelo estudo prospectivo ACCENT I (1,8), com 573 doentes. Neste último, ocorreram reacções agudas em 4-6% das infusões e infecções graves e neoplasias malignas em 4% e 1% dos doentes, respectivamente. Números semelhantes foram obtidos no estudo prospectivo ACCENT II (13), com 306 doentes, com reacções agudas em 4% das infusões e infecções graves e neoplasias malignas em 5% e 0,6% dos doentes, não tendo ocorrido mortes imputáveis ao infliximab.

Tratando-se este trabalho de um estudo retrospectivo de 6 anos que se reporta ao primeiro doente infundido no nosso hospital, nele está incluída a curva de aprendizagem até agora desenvolvida sobre este tratamento biológico da DC refractária. As indicações e a metodologia de tratamento foram evoluindo ao longo deste período, pelo que a amostra nele incluída é, em muitos aspectos, heterogénea. À semelhança do que aconteceu nos outros centros mundiais, a conduta de aplicação do infliximab no nosso serviço, foi sofrendo modificações à medida que os estudos foram elucidando a farmacocinética e segurança deste tratamento. De facto, à luz dos conceitos actuais sobre a prevenção da formação de ATI (a cuja determinação não temos acesso) e.g. esquema triplo de indução, programação da manutenção a cada 8 semanas, tratamento simultâneo com IS e pré-medicação com corticosteróide (6), agora prática corrente no nosso serviço, podemos encarar alguns proce-

dimentos efectuados no passado como inadequados. Do mesmo modo, ambos os casos de escalonamento de dose antecederam a publicação dos estudos Accent, pelo que as doses utilizadas não foram as preconizadas nos dias de hoje (10mg/Kg). Assim, não obstante as boas taxas de resposta, poderemos especular resultados superiores com a modificação de algumas estratégias usadas, com a possível excepção do uso concomitante da imunossupressão, que foi desde o início prática corrente no nosso serviço.

Na nossa série, constituída mormente por doentes com DC com algum tempo de evolução e insatisfatoriamente controlada com as terapêuticas convencionais, metade dos doentes melhoraram clinicamente e de modo estável com o uso do infliximab, estando metade destes em remissão completa. Apesar da ocorrência de efeitos adversos em 1/3 dos doentes, o balanço final parece-nos positivo, o que vem confirmar a mais valia que o infliximab constitui no arsenal terapêutico da doença de Crohn.

#### Correspondência:

Helena Tavares de Sousa  
Serviço de Gastrenterologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000 - 075 Coimbra  
Telef: 239 400 483  
e-mail: helenatsousa@netcabo.pt

#### BIBLIOGRAFIA

- 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.
- 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: 722-29.
- Arslan S, Kav T, Besik F, Kaymakoglu S, Pinarbasi B, Tozun N, et al. Clinical outcome of Crohn's disease treated with infliximab. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 952-56.
- Youdim A, Vasilias EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 333-38.
- Sartor RB. Episodic retreatment *versus* scheduled maintenance therapy of Crohn's disease with infliximab: not so far apart. *Gastroenterol* 2004; 126: 598-609.
- Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2962-72.
- Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: First anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3469-77.
- 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: 402-13.
- Sandborn WJ. Strategies for targeting tumour necrosis factor in IBD. *Best Pract & Clin Gastroenterol* 2003; 17: 105-117.
- Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S177-S186.
- 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.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Mayer L, vanHogezand RA, Podolsky DK, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
- Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterol* 2004; 126: 19-31.
- (No authors listed). 2003 Code of Federal Regulations & ICH Guidelines GCP Reference Guide. In: ICH Guideline For Good Clinical Practice. Media: Barnett International; 2003. p. 262.