

ARTIGO ORIGINAL

## Modificação do tratamento com infliximab na doença de Crohn: experiência de um centro

Teresa Almeida Campos, Sofia Águeda\*, Joana Rebelo, Américo Gonçalves, Rosa Lima, Marta Tavares, Eunice Trindade e Jorge Amil Dias

Unidade de Gastreterologia Pediátrica, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Recebido a 25 de janeiro de 2013; aceite a 2 de maio de 2013  
Disponível na Internet a 16 de julho de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Doença de Crohn;  
Terapêutica;  
Infliximab

### Resumo

**Introdução:** Em idade pediátrica, o tratamento da doença de Crohn deve não só assegurar o controlo dos sintomas, mas também induzir remissão, permitindo o normal crescimento e desenvolvimento dos doentes. O infliximab tem-se mostrado eficaz no controlo da doença em crianças e adolescentes sem resposta ao tratamento de primeira linha, embora em 30-55% destes ocorra falência, com necessidade de ajuste terapêutico. Estudos pediátricos recentes mostraram eficácia semelhante entre a redução do intervalo de 8 para 6/7 semanas e o aumento da dose para 10 mg/kg ou encurtamento do intervalo até 4 semanas.

**Objetivo e métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo dos doentes pediátricos com diagnóstico de doença de Crohn, que efetuaram tratamento com infliximab nos últimos 5 anos, e avaliação das situações de falência terapêutica.

**Resultados:** Foram incluídos 16 doentes (10M, 6F) em que, por não ser conseguida remissão duradoura da doença, foi instituído tratamento com infliximab em esquema de indução, seguido de 5 mg/kg cada 8 semanas. Na maioria dos doentes, este tratamento foi iniciado 10 meses após o diagnóstico. Em 8 (50%) verificou-se recaída clínica e/ou analítica, em média após 10 ciclos de tratamento (mediana de 6,5), o que levou a ajuste do esquema terapêutico: 6 (75%) encurtaram o intervalo para 6/7 semanas, um (12,5%) encurtou o intervalo para 4 semanas e um (12,5%) aumentou a dose para 10 mg/kg. Dos 6 doentes com dose de 5 mg/kg e intervalo de 6/7 semanas, todos tiveram resposta imediata favorável mas 4 necessitaram a longo prazo de aumentar a dose para 10 mg/kg, encontrando-se destes 2 em remissão. A remissão da doença com infliximab foi de 81,2%.

**Discussão:** O tratamento com infliximab mostrou eficácia no controlo da doença de Crohn e redução da necessidade de corticoterapia, mas revelou-se necessário proceder a ajustes de dose, o que frequentemente ocorreu ainda durante o primeiro ano de tratamento. Manipulações no sentido de aumentar a dose ou encurtar o intervalo poderão ser determinadas pela clínica

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: sofiamsa@gmail.com (S. Águeda).

específica de cada doente. A previsível necessidade de ajustar o tratamento ao fim de poucos meses de tratamento justifica que a opção pela terapia biológica na doença de Crohn seja cuidadosamente ponderada, após falência de outras opções iniciais.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

## KEYWORDS

Crohn disease;  
Therapy;  
Infliximab

## Treatment changes with infliximab in Crohn's disease: Experience of a center

### Abstract

**Introduction:** Treatment of Crohn disease in pediatric patients must ensure not only symptom control but also remission, allowing normal growth and development. Infliximab has been shown to be effective in controlling disease in children and adolescents unresponsive to first-line treatment, although 30 to 55% of failure occurs, requiring therapeutic adjustments. Recent pediatric studies have shown that the efficacy of reducing the range from 8 to 6/7 weeks, increasing the dose to 10 mg/kg dose or shortening the interval up to 4 weeks is similar.

**Objective and methods:** Retrospective descriptive study of pediatric patients who were diagnosed with Crohn Disease and had infliximab treatment in last five years, with evaluation of treatment failure situations.

**Results:** We included 16 patients (10 males, 6 females) treated with infliximab induction regimen, followed by 5 mg/kg every 8 weeks. In most patients, treatment was initiated 10 months after diagnosis. In 50% there was clinical and/or analytical relapse, on average after 10 cycles of treatment (median 6.5), leading to an adjustment of the therapeutic regimen: 6 shortened the interval to 6/7 weeks, 1 shortened the interval to 4 weeks and 1 increased the dose to 10 mg/kg. Of the 6 patients with 5 mg/kg dose and interval of 6/7 weeks, all had initial favorable response but 4 required an increase of the dose to 10 mg/kg, 2 of them are in remission. The disease remission with infliximab was 81.2%.

**Discussion:** Treatment with infliximab was effective in controlling Crohn disease and in reducing the need of steroids, but dose adjustments were necessary, often occurring in the first year of treatment. Clinical changes determined the need of dose or interval increases or reductions. The predictable need to adjust treatment after a few months of treatment justifies that the choice of biologic therapy in Crohn disease has to be carefully considered after failure of other options.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introdução

Cerca de 25% dos novos casos de doença inflamatória intestinal ocorrem em idade pediátrica, principalmente na adolescência<sup>1</sup>. Esta é uma altura de rápido crescimento e desenvolvimento e, por isso, o tratamento deve não só assegurar o controlo dos sintomas, mas também permitir o normal crescimento e maturação sexual.

A terapêutica com infliximab, anticorpo monoclonal quimérico com ação antifator de necrose tumoral alfa, mostrou-se eficaz na indução e manutenção da remissão nos doentes resistentes às terapêuticas de primeira linha, corticodependentes ou com doença fistulizante grave<sup>2,3</sup>. O esquema atualmente recomendado preconiza a realização de 3 doses de indução (5 mg/kg às 0, 2 e 6 semanas) e depois a manutenção de 5 mg/kg cada 8 semanas. Embora a resposta clínica inicial possa ser muito favorável<sup>4</sup>, aproximadamente 30-55% dos doentes sob este esquema apresentam falência terapêutica<sup>5,6</sup>. Nestes doentes, usualmente procura-se manter o tratamento com infliximab, aumentando a dose para 10 mg/kg e/ou reduzindo os intervalos entre as administrações, por norma até 4 semanas<sup>7</sup>. Contudo, estudos recentes demonstraram que

o encurtamento do intervalo para 6/7 semanas é tão eficaz quanto a duplicação da dose e a redução até 4 semanas<sup>2,8</sup>.

Os autores procederam à análise retrospectiva dos doentes pediátricos que realizaram tratamento com infliximab nos últimos 5 anos, avaliando as situações de falência e as opções terapêuticas adotadas.

## Material e métodos

Estudo descritivo, retrospectivo dos doentes seguidos no nosso centro com diagnóstico de doença de Crohn, que iniciaram tratamento com infliximab nos últimos 5 anos (em esquema de manutenção), em idade inferior a 19 anos.

Os dados foram obtidos através da consulta direta do processo clínico do doente e a avaliação estatística foi realizada com o apoio do programa informático SPSS 17.0<sup>®</sup>.

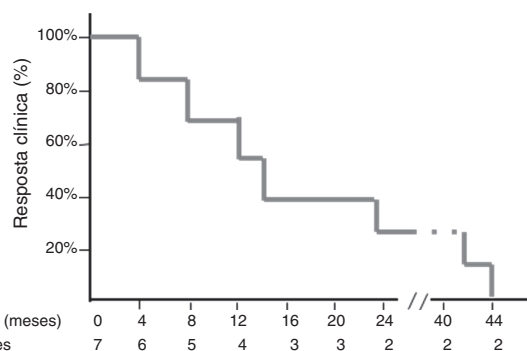
## Resultados

Desde a introdução do infliximab como recurso terapêutico no tratamento da doença de Crohn, no nosso centro, foram analisados 16 doentes com idade inferior a 19 anos. Destes,

10 (62,5%) eram do género masculino e a idade média de diagnóstico da doença de Crohn foi de  $12 \pm 2$  anos (5-15 anos). Na apresentação inicial, a extensão da doença era variável: um (6,2%) intestino delgado; 2 (12,5%) cólon; 7 (43,8%) íleo-cólon e 6 (37,5%) atingimento global. Um quarto dos doentes manifestava ainda atingimento perianal.

Nestes 16 doentes não foi conseguida remissão duradoura da doença com imunomodulador (azatioprina) e, por dependência da corticoterapia, foi iniciada terapêutica com infliximab em média ao fim de 2 anos de tratamento (0,9-3,0), embora a maioria o tenha feito 10 meses após o diagnóstico. Em todos os casos foi realizado o rastreio de tuberculose no momento do diagnóstico e antes do início da terapêutica biológica. A monitorização da resposta ao tratamento foi feita tendo por base critérios clínicos e analíticos. Todos mantiveram o esquema com corticoide em curso e iniciaram perfusão de infliximab numa dose de 5 mg/kg, mas num doente ainda durante o esquema de indução foi aumentada a dose para 10 mg/kg, mantendo o intervalo de 8 semanas. Em metade dos doentes, verificou-se agravamento clínico e/ou analítico com necessidade de ajuste do esquema do infliximab. Os restantes entraram rapidamente em remissão clínica e analítica, mantendo tratamento com infliximab, tendo sido possível suspender tratamento imunomodulador. Numa fase posterior e já em consulta de adultos, 2 destes acabaram por suspender infliximab ao fim de cerca de 2 anos, mantendo-se assintomáticos e sem alterações analíticas. A avaliação comparativa dos doentes com resposta mantida ao infliximab e aqueles com necessidade de ajuste do esquema terapêutico está discriminada na tabela 1.

Relativamente aos 7 doentes que necessitaram de ajuste de infliximab após indução, a recaída ocorreu em metade dos doentes ao fim de um ano de tratamento (média de ciclos de infliximab 9,5), excluindo as 3 doses iniciais (fig. 1). As queixas clínicas foram maioritariamente abdominalgia e diarreia com sangue, apresentando um doente agravamento da doença perianal e outro febre prolongada. Nestes 7 doentes foi ajustado tratamento com infliximab: 6 (85,7%) encurtaram o intervalo entre os ciclos para 6/7 semanas e um (14,3%) aumentou a dose para 10 mg/kg, mantendo o intervalo de 8 semanas. O critério para esta decisão foi a sintomatologia com reinício pouco tempo antes de novo



**Figura 1** Perda de eficácia em função do tempo (excluído tempo do esquema de indução).

ciclo nos primeiros e a manutenção da sintomatologia no último. Em todos os doentes em que foi mantida a dose de 5 mg/kg, mas encurtado o intervalo verificou-se melhora clínica logo após o primeiro ajustamento; esta resposta só foi sustentada em 3 doentes, necessitando os restantes de novo ajuste terapêutico com aumento da dose para 10 mg/kg. No doente em que foi duplicada a dose, mas mantido o intervalo de 8 semanas verificou-se também perda de eficácia com necessidade de encurtamento do intervalo para 6 semanas. Destes 4 doentes em que se verificou perda de eficácia, com necessidade de segundo ajuste terapêutico, encontram-se atualmente 2 em remissão, outros 2 com necessidade de sucessivos ajustes terapêuticos, mantendo terapêutica combinada com azatioprina e ainda sem remissão clínica, sendo que um suspendeu infliximab por suspeita de neurotoxicidade. Um destes casos foi submetido a colectomia parcial, nos restantes não foi necessária intervenção cirúrgica.

O doente que ainda durante o esquema de indução necessitou do aumento da dose para 10 mg/kg, manteve sempre doença ativa apesar da posterior redução do intervalo para 4 semanas. Dada a falência terapêutica, o infliximab foi substituído por adalimumab e, mais tarde, metotrexato, que mantém (fig. 2). A cuidadosa monitorização dos pacientes permitiu que as infeções apresentadas fossem minor. Verificou-se ainda repercussão em termos de estatura nos doentes submetidos a esta terapêutica, com maior impacto

**Tabela 1** Comparação das características dos doentes com resposta mantida com o esquema normal (5 mg/kg, cada 8 semanas) de infliximab e os doentes com necessidade de ajuste do esquema por recaída

	Sem recaída (resposta mantida ao infliximab)	Com recaída (ajuste do infliximab)
<i>Género</i>	5 ♂, 3 ♀	5 ♂, 3 ♀
<i>Idade diagnóstica</i>	11,7 (DP ± 1,5)	11,50 (DP ± 2,9)
<i>Extensão da doença</i>		
Intestino delgado	1	0
Cólon	1	1
Íleo-cólon	4	3
Global	2	4
Doença perianal	3	1
Idade início de infliximab	14,0 (DP ± 2,1)	13,4 (DP ± 3,2)
Tempo entre diagnóstico e início de infliximab	2,0 (DP ± 1,7)	1,9 (DP ± 2,5)

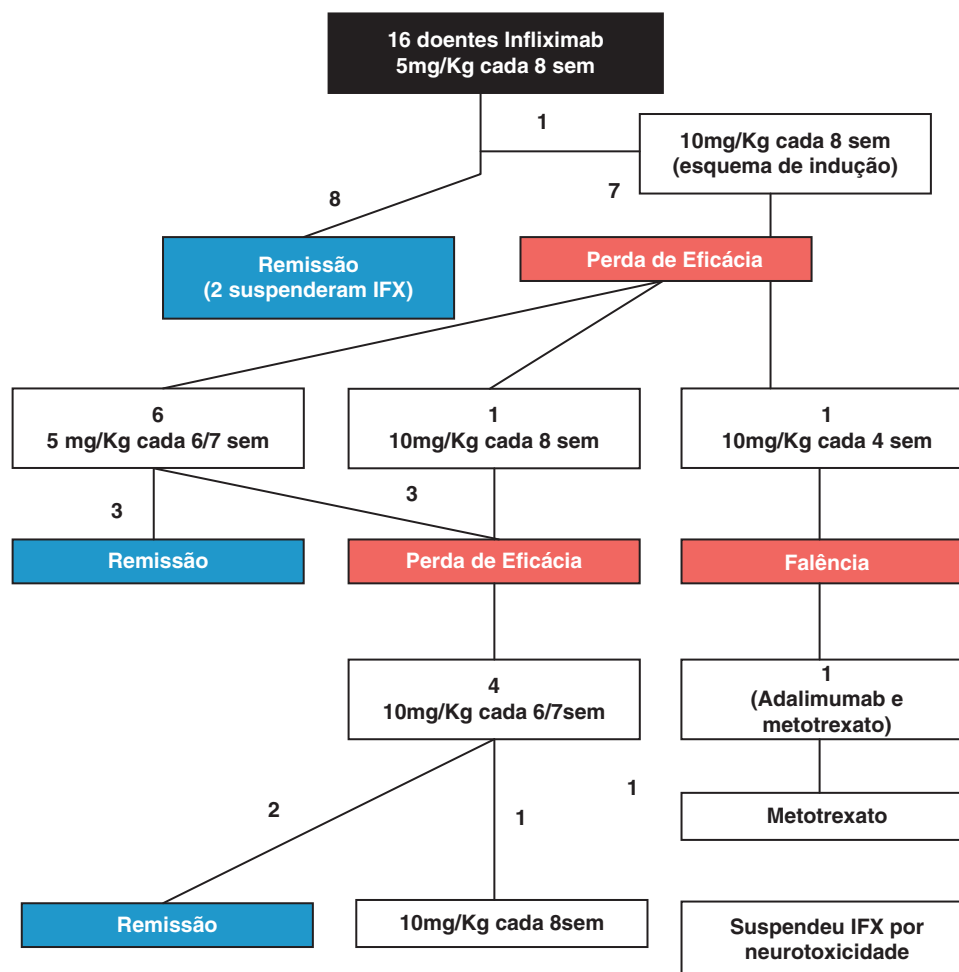


Figura 2 Esquema 1: curso clínico dos doentes tratados com infliximab.

nos adolescentes com estágio de Tanner mais avançado e quase nenhuma repercussão nos Tanner I e II.

## Discussão

As terapêuticas biológicas comportam elevados custos económicos e estão associadas a risco acrescido de reações de hipersensibilidade, infeções graves e neoplasias. Deste modo, na doença de Crohn, o infliximab é considerado tratamento de segunda linha e está reservado para situações de doença resistente à terapêutica inicial recomendada. No nosso centro, o infliximab foi iniciado em 16 doentes que apresentaram recaída clínica e/ou analítica sustentada com o esquema terapêutico habitual, o que ocorreu maioritariamente durante o primeiro ano após o diagnóstico. A extensão da doença na apresentação inicial não pareceu ter relação com a necessidade de início da terapêutica biológica, dada a extensão da doença ser muito variável, embora com presença significativa de doença perianal.

Na grande maioria dos doentes verificou-se melhoria após a introdução do infliximab. Todavia, posteriormente, e de acordo com o descrito na literatura, em metade destes constatou-se perda de eficácia, com reaparecimento dos sintomas gastrointestinais e indícios de doença ativa, nomeadamente pelas alterações analíticas e endoscópicas.

Este reagravamento sucedeu principalmente no primeiro ano de tratamento com infliximab.

Kopylov et al.<sup>2</sup> recentemente publicaram um estudo que demonstrou que, perante a perda de eficácia terapêutica do infliximab, o encurtamento do intervalo de 8 para 6/7 semanas, mantendo a dose de 5 mg/kg, é tão eficaz na obtenção de remissão a longo prazo quanto o aumento da dose para 10 mg/kg ou o encurtamento do intervalo de 8 até 4 semanas. Na maioria dos nossos doentes esta foi a estratégia instituída, com melhoria no período imediato, mas com posterior necessidade de duplicação da dose em metade dos doentes. Dado em termos de custos estas opções serem também significativamente diferentes, seria de ponderar, na nossa opinião, a opção pela atitude mais económica. Não foi possível estabelecer comparação entre a medida de redução do intervalo para 6/7 semanas e as outras possíveis estratégias (duplicação da dose ou encurtamento do intervalo para 4 semanas) pelo número reduzido de doentes a elas submetidos. A possibilidade de conhecidos efeitos a curto e longo prazo desta terapêutica, que carece ainda de estudos prospetivos suficientes para garantir a sua segurança, deve ter sido em conta quando são feitas alterações terapêuticas drásticas como reduções de intervalo e duplicações de dose.

O tratamento com infliximab mostrou eficácia no controlo da doença de Crohn e redução da necessidade de

corticoterapia. Revelou-se, contudo, ser necessário, frequentemente, ainda durante o primeiro ano de tratamento, proceder a ajustes de dose por vezes combinando mais do que uma medida: aumento da dose e encurtamento do intervalo. Deste modo, a opção pela terapia biológica na doença de Crohn deve continuar a ser uma escolha cuidadosamente ponderada quando ocorreu falência das outras opções de primeira linha.

Perante uma primeira recaída após o início do tratamento com infliximab, a redução do intervalo de administração para 6/7 semanas parece ser uma estratégia eficaz e mais económica do que a duplicação da dose, devendo, contudo, ser salvaguardado que em alguns doentes é necessário progredir na dose administrada.

Nos doentes com doença inflamatória intestinal sob tratamento com infliximab, além da vigilância clínica e analítica da atividade da doença, é desejável monitorizar o tratamento através da avaliação da sua concentração sérica e do doseamento dos anticorpos anti-infliximab, o que permitirá decisão mais fundamentada da opção de ajuste terapêutico. Este controlo seriado permite antecipar condições que comportem maior risco de perda de eficácia terapêutica.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Beattie RM, Croft NM, Fell JM, Afzal NA, Heuschkel RB. Inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 2006;91:426–32.
2. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:349–57.
3. 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;128:862–9.
4. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863–73.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al., ACCENT 1 Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
6. Requeiro M, Siemanoowski B, Kip KE, Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1093–9.
7. van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of loss of response to anti-TNF drugs: Change the dose or change the drug? *J Crohn's Colitis*. 2008;2:348–51.
8. Magro F, Bastos R, Marques M, Costa Santos C. Infliximab dose intensification by shortening infusion intervals. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:432–4.