GE J Port Gastrenterol. 2012;**19(3)**:126–129

Jornal Português de Gastrenterologia
Portuguese Journal of Gastroenterology
www.elsevier.pt/ge

ARTIGO ORIGINAL

Uso do infliximab na consulta de gastrenterologia pediátrica

Rita Marques*, Filipa Caldeira, Cláudia Costa, José da Cunha e Maria Gomes Ferreira

Serviço Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

Recebido a 22 de abril de 2011; aceite a 5 de novembro de 2011
Disponível na Internet a 31 de maio de 2012

PALAVRA-CHAVE
Infliximab;
Doença inflamatória intestinal;
Pediatria

Resumo
Introdução: O infliximab é um anticorpo monoclonal utilizado na doença inflamatória intestinal (DII) refratária.
Objetivo: Avaliar a resposta clínica e os efeitos adversos da terapêutica com infliximab na DII em doentes pediátricos.
Métodos: Estudo descritivo, analítico e transversal dos doentes da consulta de gastrenterologia pediátrica que ingressaram em protocolo terapêutico com infliximab.
Resultados: Dos 6 doentes que realizam terapêutica monoclonal com infliximab, 5 apresentam doença de Crohn moderada a grave e um colite ulcerosa. Verificou-se remissão clínica em 5 doentes. Observou-se resolução das alterações analíticas após 6 meses de terapêutica. Verificaram-se 2 reações alérgicas ligeiras e uma elevação transitória das transaminases.
Conclusões: Em concordância com o descrito na literatura, na nossa população a terapêutica com infliximab tem sido bem tolerada e eficaz no controlo da doença.
© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS
Infliximab;
Inflammatory bowel disease;
Pediatric

The use of infliximab in a pediatric gastroenterology consultation

Abstract
Introduction: Infliximab is a monoclonal antibody used in refractory inflammatory bowel disease (IBD).
Aim: To evaluate the clinical response and adverse effects of infliximab therapy in paediatric IBD patients.
Methods: Analytic, descriptive and cross sectional study of Outpatient Clinic of Pediatric Gastroenterology treated with infliximab.
Results: Of six patients treated with infliximab, five have moderate to severe Crohn's disease and one present Ulcerative Colitis. There was clinical remission in five patients. Resolution in analytical changes was observed after 6 months of therapy. There were two mild allergic reactions and a transient elevation of transaminases.

Artigo relacionado com: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2012.05.002
* Autor para correspondência.
Correio eletrónico: ritamarq@gmail.com (R. Marques).

0872-8178/$ - see front matter © 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2012.04.009

Conclusions: In accordance with the literature, in our population, infliximab therapy has been well tolerated and effective in disease control.
© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O infliximab é um anticorpo monoclonal com afinidade elevada ao fator de necrose tumoral α (TNF-α). Esta citocina participa em múltiplas vias pró-inflamatórias e proliferativas da doença inflamatória intestinal (DII).

Dois estudos foram importantes no conhecimento desta terapêutica biológica. O primeiro foi o estudo randomizado e multicêntrico REACH para a avaliação da segurança e eficácia da terapêutica com infliximab em doentes pediátricos com doença de Crohn moderada e severa[1]. Este estudo levou à aprovação oficial pela FDA deste fármaco em doentes pediátricos. O segundo trabalho refere-se a um estudo randomizado e cego, SONIC, que demonstrou que o infliximab em monoterapia e a terapêutica combinada de infliximab mais azatioprina, em comparação com a azatioprina isolada, conduziram a uma taxa significativamente mais elevada de remissão clínica sem corticosteróide nos doentes com doença de Crohn moderada a grave[2].

Em 2010 foi aprovada pelo Infarmed a utilização desta terapêutica biológica para o tratamento da doença de Crohn ativa, grave, em doentes com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, que não apresentassem resposta à terapêutica convencional.

Embora o tratamento com infliximab não esteja aprovado para a colite ulcerosa, a sua eficácia nesta doença foi demonstrada nos estudos ACT-1 e ACT-2 (Active ulcerative colitis trial)[3].

Os autores pretendem com este estudo avaliar a resposta clínica e os efeitos adversos da terapêutica com infliximab na DII em doentes pediátricos.

Material e métodos

Foram incluídos todos os doentes pediátricos com DII submetidos a tratamento com infliximab até março de 2011. Foi realizado um estudo descritivo, analítico e transversal efetuado através da consulta dos processos clínicos dos doentes da consulta de gastrenterologia pediátrica do Hospital Garcia de Orta, que ingressaram em protocolo terapêutico com infliximab. A terapêutica monoclonal é realizada às 0, 2 e 6 semanas e posteriormente de 8/8 semanas, na dose de 5 mg/kg por via endovenosa. Todos os doentes que ingressaram em protocolo terapêutico apresentavam doença ativa e refratária à terapêutica convencional e a sua utilização foi aprovada pela Comissão de Ética deste hospital. O diagnóstico de doença de Crohn foi estabelecido de acordo com os critérios do Porto. Nos pacientes com doença de Crohn a resposta clínica foi avaliada através da escala Pediatric Crohnïs Disease Activity Índex (PCDAI) no início e após 6 meses de terapêutica e classificada em 3 categorias: remissão clínica, resposta parcial e ausência de resposta. Definimos remissão clínica como PCDAI final inferior a 10. Nos casos com PCDAI final superior a 10 mas descida igual ou superior a 15 valores da avaliação inicial, consideramos a resposta como parcial. Para avaliação da resposta clínica no único doente com colite ulcerosa foi utilizada a escala Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI), sendo considerada remissão clínica um PUCAI final inferior a 10. Para a análise estatística utilizou-se o SPSS v.19.0 e o nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$.

Resultados

Seis doentes pediátricos (4 do sexo feminino) iniciaram terapêutica com infliximab. 5 apresentavam doença de Crohn moderada a grave (PCDAI > 30), 4 com doença penetrante do íleon e/ou cólon e um com doença estenosante a nível do duodeno. Um caso apresentava colite ulcerosa grave (PUCAI de 70) com pancolite. Todos apresentavam doença ativa, grave e refratária à terapêutica convencional (corticoterapia e imunossupressão). A idade média de início do tratamento foi de 15,7 anos. O intervalo médio entre a data de diagnóstico e o início da instituição de terapêutica monoclonal foi de 3,5 anos. Verificou-se que quanto maior foi esse intervalo, maior repercussão existiu na altura ($p = 0,032$). A duração média de tratamento até à data do estudo foi de 15,7 meses.

Verificou-se remissão clínica em 5 doentes. Um doente teve resposta clínica inicial parcial (descida PCDAI de 65 para 37,5) sendo necessário o encurtamento do esquema para de 6 em 6 semanas.

Verificou-se um aumento ponderal médio de 8 kg, assim como uma subida média de 0,58 valores no z-score de índice de massa corporal.

À data de início do tratamento 5 doentes apresentavam anemia e um padrão inflamatório com pico de α1/α2 na eletroforese de proteínas, com resolução analítica após 6 meses de terapêutica. Em todos houve normalização da velocidade de sedimentação e da albumina.

Verificaram-se 2 reações alérgicas ligeiras e uma elevação transitória das transaminases (2 vezes os valores normais) num dos doentes, que não conduziram à interrupção da terapêutica. Não se detetaram infeções durante o tratamento.

Num dos doentes a terapêutica com infliximab foi suspensa ao fim de 2 anos pela melhoria clínica verificada, tendo no entanto sofrido uma recaída com necessidade de cirurgia para disseção ileal ao fim de um ano. Noutro doente a terapêutica com infliximab foi substituída por adalimumab por comodidade de administração, com boa resposta clínica.

Na tabela 1 estão resumidos os resultados obtidos.

Tabela 1 Resumo dos resultados obtidos

n = 6	♂	♀	♀	♀	♀	♂
Doença	Doença Crohn	Doença Crohn	Colite Ulcerosa	Doença Crohn	Doença Crohn	Doença Crohn
Classificação Paris	A1b; L3; B3p; G_1	A1b; L1 + L4a; B2B3; G_0	E4; S1; G_0	A1b; L3; B3; G_1	A1b; L1; B3; G_0	A1b; L2; B3; G_1
Idade diagnóstico (anos)	10	14	12	13	13	11
Idade início INF (anos)	17	17	16	15	16	13
Terapêutica prévia ao INF	Budesonido	Aza	Pred + Aza + 5-ASA	Budesonido + Aza	Budesonido + Aza + 5-ASA	Pred + Aza
Duração tratamento	2007-2009	2007-2010	Desde 9/2009	Desde 6/2010	Desde 9/2010	Desde 2/2010
PCDAI/PUCAI (início e 6m)	50→< 10	47,5→< 10	70→< 10	42,5→< 10	37,5→< 10	65→37,5
z-score IMC† (início e 6m)	−2,6→0,1	0,2→0,3	1,4→1,6	0,8→1,1	0→0,6	0,3→0,1
Hemoglobina (g/dL)	11,3→15	9,9→12.5	10→11	10,9→13,7	11,9→11,4	10→12,7
VS (mm/h)	20→7	27→14	58→19	52→13	43→7	55→16
Reações adversas	Reação urticariforme ↑ transitória transaminases	Reação urticariforme ligeira				
Tratamento atual	Budesonido + Aza	Adalimumab	INF	INF + Aza + Mesalazina	INF + Aza	INF + Aza

Aza: azatioprina; IMC: índice de massa corporal; INF: infliximab; Pred: prednisolona; VS: velocidade de sedimentação globular; 5-ASA: mesalazine; † z-score calculado com base em tabelas crescimento do CDC.

Discussão

O infliximab, sendo a primeira terapia biológica aprovada para o tratamento da doença de Crohn em doentes pediátricos, surge como uma nova opção terapêutica nesta população. Os primeiros relatos sobre a sua segurança e eficácia demonstraram que as taxas de remissão eram francamente superiores quando comparados com a terapêutica convencional[4–8]. E curiosamente a eficácia era superior nas crianças quando comparadas com os adultos[5,6].

No entanto, ainda depende mais do julgamento clínico do que de uma abordagem baseada na evidência, a decisão de quais os pacientes que mais beneficiam desta terapêutica, se é melhor a sua utilização isolada ou em combinação, e a altura ideal para a sua introdução no decurso da doença[9].

Embora os benefícios do infliximab estejam melhor estabelecidos para a doença de Crohn, houve uma resposta clínica e laboratorial favorável no nosso doente com colite ulcerosa.

Não podemos também esquecer que existe risco associado a esta terapêutica (hipersensibilidade, aumento do risco de infeção e potencial risco de malignização) pelo que os doentes em tratamento devem ter um acompanhamento regular e adequado. Contudo, e em concordância com o descrito na literatura, na nossa população e até à data de conclusão do estudo, a terapêutica com infliximab tem sido bem tolerada e eficaz no controlo da doença.

No entanto, realçamos que o reduzido tamanho da amostra e o curto período de seguimento levam a que o nosso estudo apresente limitações importantes. Salientamos a necessidade de realização de futuros estudos multicêntricos para avaliar convenientemente a utilização do infliximab na DII da população pediátrica, tendo em conta o número reduzido de doentes nos diversos centros.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. 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.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362:1383–95.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New Engl J Med. 2005;353:2462–76.
4. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2000;95:3189–94.
5. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:425–31.
6. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with crohn's disease. Dig Liver Dis. 2004;36:342–7.
7. Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. Drugs. 2007;67:1703–23.
8. De Ridder L, Benninga MA, Taminiau JA, Hommes DW, Van Deventer SJ. Infliximab use in children and adolescents with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;45:3–14.
9. Arkady B, Joel RR. Infliximab: a review of its use in the treatment of pediatric crohn's disease. Clinical Medicine Insights:Therapeutics. 2010;2:235–43.