GE J Port Gastrenterol. 2012;**19(3)**:130–132

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

ARTIGO DE OPINIÃO

Infliximab-dependência

Infliximab-dependence

Fernando Tavarela Veloso

Departamento de Gastrenterologia, Hospital de S. João, Porto, Portugal

A terapêutica médica da doença de Crohn (DC) e da colite ulcerosa (CU) tem por objetivo a melhoria da qualidade de vida, ou seja, do bem-estar dos doentes. Para se alcançar este desiderando, é fundamental o controlo da doença activa e a manutenção da remissão, através do recurso a uma grande diversidade de fármacos. O progresso verificado no conhecimento dos mecanismos da resposta inflamatória conduziu ao desenvolvimento de novas terapêuticas mais eficazes. Sobre este assunto foram publicados, recentemente, diversos ensaios clínicos, documentos de consenso e «guidelines». Os ensaios clínicos fornecem informação prospetiva e controlada sobre a eficácia e inocuidade de um fármaco; todavia, não se destinam a aconselhar a práxis clínica. Os documentos de consenso contêm declarações programáticas sobre aspetos da estratégia terapêutica. Na prática clínica os «guidelines» são fundamentais e destinam-se a auxiliar os clínicos e doentes na tomada de decisões. Em algumas áreas os documentos de consenso produzidos divergem dos «guidelines» e do procedimento clínico seguido em vários países[1]. A discussão desta matéria é da maior importância com vista à assunção de uma rotina clínica condizente com a realidade socioeconómica nacional.

A DC apresenta um grande espetro de manifestações clínicas e prognóstico, relativamente, imprevisível. Em consequência desta diversidade fenotípica têm sido sucessivamente criadas diversas classificações que permitiram a identificação de subgrupos clínicos. O interesse da classificação consiste em tentar predizer a evolução clínica da doença e a resposta terapêutica. A primeira tentativa de classificação foi proposta por Farmer com base na localização da doença, possibilitando, deste modo, antever algumas complicações[2]. Este autor, em 2008, escreveu no *Inflammatory bowel diseases*: «The Vienna classification was used by a group in Portugal in 2001 to classify the clinical course of 480 patients with CD followed for up to 20 years. Their observation that ''new treatments strategies with earlier aggressive therapy could potentially have a substantial impact on clinical outcome'' is relevant to current therapeutic approaches to CD»[3,4]. Em doentes com fatores de prognóstico adverso o uso precoce de terapêuticas anti-TNF poderá ser equacionado. Tais fatores incluem a incapacidade de obter e manter remissão com a terapêutica convencional, doença extensa do intestino delgado, começo agressivo da doença e uma ou mais cirurgias prévias[5]. Outros fatores de risco elevado como a idade jovem, doença perianal, manifestações extraintestinais e consumo de tabaco devem ser considerados[4–6].

A utilização de agentes biológicos foi aprovada nos EUA e na Europa para tratamento de doentes com DC moderada a severa que não respondem ou são intolerantes à terapêutica convencional. Em Inglaterra o National Institute for Clinical Excellence (NICE) recomenda o uso de infliximab (IFX) apenas em doentes com DC severa (CDAI igual ou superior a 300) que não respondem ao tratamento convencional incluindo imunossupressores (IM) e/ou corticosteroides, ou que são intolerantes ou têm contra-indicação à terapêutica convencional[7]. De acordo com esta determinação a estratégia a seguir deverá ser o tratamento sequencial tradicional «step-up», conforme é, também, preconizado pelo American College of Gastroenterology (ACG) e pela American Gastroenterology Association (AGA)[8,9]. Todavia, alguns especialistas propõem em alternativa uma abordagem inicial com biológicos, designada «top-down». Esta estratégia foi realizada em 2 ensaios clínicos: o estudo «Step Up - Top Down» que incluiu doentes não medicados previamente

Correio eletrónico: taveloso@netc.pt

0872-8178/$ - see front matter © 2012 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2012.01.001

com corticoides ou IM e com duração média de doença de 2 semanas, e o estudo «SONIC» que incluiu doentes «naives» para IM[10,11]. A implementação deste procedimento «top-down» representaria um hiper-tratamento num grupo apreciável de doentes, que poderiam responder apenas ao IM, com riscos desnecessários de infeção, malignidade e outros efeitos colaterais. Além disso acarretaria enormes custos financeiros, pois a probabilidade de utilização de biológicos subiria dos atuais 2% para cerca de 30%, no primeiro ano de doença[5,12]. Acresce que a falência primária da resposta ao tratamento anti-TNF, isto é, a incapacidade de induzir a remissão após 2 semanas de tratamento ocorreu, respetivamente, em 42,42 e 36% dos doentes nos estudos ACCENT I, CHARM e PRECISE-2[5]. De acordo com estes ensaios clínicos, apenas em 20% da totalidade dos doentes tratados com IFX, adalimumab ou certolizumab é alcançada a remissão, ao fim de um ano de tratamento[5].

As terapêuticas médicas só são aceitáveis se conseguirem induzir e manter a remissão com segurança e com qualidade de vida satisfatória. Em muitas situações a cirurgia é a forma mais rápida e eficaz de conseguir a reabilitação física e psicossocial do doente, pelo que não deve ser olhada como falência do tratamento médico, sendo em muitos casos, como na doença ileocólica limitada, uma boa opção terapêutica[1].

Nos doentes em que é obtida a remissão com recurso a drogas biológicas segue-se o tratamento de manutenção, que pode ser episódico (anti-TNF nas recidivas), regular programado (anti-TNF em intervalos fixos) ou regular flexível (anti-TNF em intervalos ajustáveis em função da sintomatologia). Muitos especialistas advogam terapêutica de manutenção regular a intervalos fixos, com base em ensaios clínicos que evidenciam vantagens relativamente ao tratamento episódico: na manutenção da remissão, na cicatrização da mucosa, na diminuição da produção de anticorpos anti-TNF e no número de cirurgias e internamentos. No entanto, algumas destas vantagens são estatisticamente modestas, escasseiam análises de longo prazo e muitos dos estudos provêm de um mesmo centro. Acresce que os doentes que continuam a terapêutica regular poderão vir a desenvolver efeitos colaterais, ter de parar o fármaco por falência secundária, ou seja por perda de efeito terapêutico, o que ocorre em cerca de 30 a 40% dos doentes no primeiro ano de tratamento, ou por não adesão ao tratamento (falta de «compliance»), que acontece em um terço dos doentes[5]. Também não está definido se os doentes devem ser tratados com biológicos em monoterapia ou conjuntamente com IM. Os argumentos oscilam entre a necessidade de otimizar a terapêutica anti-TNF e o aumento do risco de complicações. O recente estudo SONIC favorece a associação de IFX+IM, todavia com um aumento assinalável do risco de linfoma hepatoesplénico. Num inquérito nacional efetuado nos EUA cerca de 38% dos gastrenterologistas que prescreveram IFX não continuaram com tratamento de manutenção[13]. Na Europa alguns centros continuam a usar a terapêutica episódica na consecução de uma estratégia IM, em grande parte por razões financeiras[5]. Na prática clínica temos verificado que a paragem de IFX, nos doentes em remissão e com terapêutica IM concomitante, não é, geralmente, seguida de recidiva e quando tal sucede a reintrodução de IFX é eficaz e bem tolerada. A mesma constatação tem sido reportada em diversos estudos reumatológicos.

Outra questão controversa é a duração do tratamento com anti-TNF na DC. Consideram muitos prestigiados gastrenterologistas, nomeadamente da European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), que a terapêutica deve ser regular e mantida por tempo indefinido[14]. A terapêutica apenas poderá ser suspensa observando-se evidência endoscópica de cicatrização da mucosa, PCR normal e ausência de fatores de prognóstico adverso, tais como, doença extensa do intestino delgado, tabagismo, ou doença perianal fistulizante[5]. No estudo «STORI», foi verificado que a paragem do tratamento após profunda remissão, caracterizada por hemoglobina superior a 14,5 g/dl, PCR alta sensibilidade normal e endoscopia totalmente normal, tem probabilidade de ser bem sucedida[5]. Este procedimento não é seguido no Reino Unido, onde a terapêutica biológica é muito menos utilizada do que nos países vizinhos[1]. De facto, a British Society of Gastroenterology e o «NICE 2010 guidance» aconselham a terapêutica com IFX ou adalimumab até um limite máximo de 12 meses, desde o início do tratamento[1,7]. Este apenas poderá ser continuado se houver boa evidência de doença ativa expressa pelos sintomas clínicos, pelos marcadores biológicos e investigação, incluindo endoscopia se necessário. Os doentes que continuam o tratamento devem ser reavaliados cada 12 meses e, em caso de recidiva após paragem, podem ter a opção de o recomeçar.

Muitas das alterações macroscópicas da DC não regridem e há pouca correlação entre os índices de atividade, como o CDAI, e os aspetos endoscópicos de inflamação da mucosa[5]. Com efeito, cerca de 20% dos doentes, admitidos nos estudos ACCENT I e SONIC, com atividade clínica moderada a grave não evidenciaram lesões endoscópicas. É nosso entendimento que o objetivo da terapêutica deverá consistir no tratamento da síndrome (DC) em conformidade com «guidelines» de Sociedades Científicas e não na abordagem do estado patológico (cicatrização da mucosa), considerado «endpoint» em ensaios clínicos da indústria farmacêutica e transposto para a pratica clínica em recomendações de organizações ou grupos profissionais.

Em Portugal, a prática corrente seguida nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde é a terapêutica regular programada a intervalos fixos que é mantida mesmo em doentes assintomáticos, pelo que é regra os doentes tornarem-se IFX-dependentes durante vários anos, sendo que em muitos casos o tratamento dura há mais de uma década. Pelos motivos atrás enunciados é aconselhável adoptar uma atitude de prudência racionalizando e racionando a medicação biológica na DC com base ética, científica e financeira. Pensamos que, contrariamente à prática usual, a terapêutica de manutenção episódica pode ser equacionada e a terapêutica regular deve ser parada ao fim de um ano, sendo continuada apenas se clinicamente apropriado. A terapêutica biológica «top-down» não deve ser usada em vez do tratamento sequencial tradicional. Também não está indicado o uso de biológicos na prevenção da recorrência da DC e no tratamento de manutenção da remissão da CU (ACG, AGA, NICE «guidelines»)[1,7-9].

Sobre estas matérias seria da maior relevância que a Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia (SPG) tivesse uma opinião, sendo que tem sido dado eco, fundamentalmente, às posições da ECCO e do mercado de grupos privados.

Nas palavras do Bastonário da Ordem dos Médicos: «estamos falidos e face ao despesismo nacional o país corre

o risco de morrer da cura». Intui-se, o doente também corre esse risco.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Mowat C, Cole A, Windsor AL, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011;60:571–607.
2. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. Gastroenterology. 1975;68:627–35.
3. Farmer RG. Inflammatory bowel disease: does disease location at presentation predict disease course? Inflamm Bowel Dis. 2008;14:S57.
4. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the Vienna classification and clinical activity. Inflamm Bowel Dis. 2001;7:306–13.
5. Kamm MA, Ng SC, Cruz P, Allen P, Hanauer S. Practical application of anti-TNF for luminal Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:2366–91.
6. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? World J Gastroenterol. 2011;17:2702–7.
7. Orchard T. Nice guidance for anti-tumor necrosis factor therapy in Crohnĭs disease: what does it means for the inflammatory bowel disease community? Frontline Gastroenterology. 2010;1:144–6.
8. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2011;106 Suppl 1:S2–25.
9. Lichenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006;130:940–87.
10. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunossupression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet. 2008;371:660–7.
11. 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.
12. Nguyen G, Nugent Z, Shaw S, Bernstein C. Outcomes of patients with Crohnĭs disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. Gastroenterology. 2011;41:90–7.
13. St Charles M, Weiss Smith SR, Beardsley R, Fedder D, Carter-Pokras O, Cross R. Gastroenterologist' prescribing of infliximab for Crohn's disease: a national survey. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:1467–75.
14. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Journal of Crohn's and colitis. 2010;4:28–62.