

O USO DO INFLIXIMABE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO DA LITERATURA

THE USE OF INFLIXIMAB IN THE TREATMENT OF CROH'S DISEASE: A LITERATURE

EL USO DE INFLIXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROH: REVISIÓN DE LA

Débora Nogueira Santos¹
Liliane Portilho de Aquino²
Mayara Larissa da Costa Botelho³
Heloísa Batista Virgolino⁴
Luiz Henrique Coelho Nobre⁵
Gleicy Kelly China Quemel⁶

RESUMO: A doença de Crohn (DC) é uma doença crônica inflamatória que atinge, predominantemente, a parte inferior do intestino delgado (íleo) e intestino grosso (cólon), mas pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. O tratamento farmacológico pode ser realizado com medicamentos imunobiológicos, como o infliximabe. Assim o trabalho objetivou revisar a eficácia da terapia farmacológica usando o infliximabe no tratamento da doença de crohn. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura (RIL) com o auxílio da análise de conteúdo proposta por Bardin. A pergunta norteadora do trabalho foi: “Qual a eficácia do infliximabe no tratamento da DC”. A busca das literaturas foram nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO, e os critérios utilizados para a seleção das literaturas foram: estudos completos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2012 a 2022; e exclusas literaturas pagas e duplicadas. Após as buscas foram selecionados estudos, em que 80% (8) no idioma inglês e 20% (2) em português, sendo 50%(5) MEDLINE, 30%(3) na LILACS e 20% (2) no SCIELO. Com base nos estudos selecionados foi possível observar que a maioria dos autores ratifica a eficácia do infliximabe como tratamento para DC, principalmente níveis moderado à grave da doença, pois impede que o fator de necrose tumoral se ligue com seus receptores e neutraliza a atividade biológica do TNF- α , induzindo a remissão da referida doença.

1720

Palavras-chave: Doença inflamatória crônica. Crohn. Infliximabe. Anticorpo monoclonal quimérico humano-murino.

¹Graduanda em Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4156-959X>.

²Graduanda em Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2609-5612>.

³ Graduada em Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7321-5729>.

⁴ Graduada em Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1946-4178>.

⁵ Graduando em Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário da Amazônia (UNIESAMAZ), Brasil, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6840-3919>.

⁶ Mestre em Ciências Ambientais, Universidade do Estado do Pará, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-560X>.

ABSTRACT: Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease that predominantly affects the lower part of the small intestine (ileum) and large intestine (colon), but can affect any part of the gastrointestinal tract. Pharmacological treatment can be performed with immunobiological drugs, such as infliximab. Thus, the research aimed to review the effectiveness of pharmacological therapy using infliximab in the treatment of Crohn's disease. An integrative literature review (ILR) was carried out with the help of content analysis proposed by Bardin. The guiding question of the study was: "How effective is infliximab in the treatment of CD". Literature was searched in the MEDLINE, LILACS and SCIELO databases, and the criteria used for the selection of literature were: complete studies in English and Portuguese, published from 2012 to 2022; and excluding paid and duplicate literature. After the searches, studies were selected, in which 80% (8) in English and 20% (2) in Portuguese, 50%(5) in MEDLINE, 30%(3) in LILACS and 20% (2) in SCIELO. Based on the selected studies, it was possible to observe that most authors ratify the efficacy of infliximab as a treatment for CD, mainly at moderate to severe levels of the disease, as it prevents the tumor necrosis factor from binding to its receptors and neutralizes the biological activity of the TNF- α , inducing remission of said disease.

Keywords: Chronic inflammatory disease. Crohn's. Infliximab. Human-murine chimeric monoclonal antibody.

RESUMEN: La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente la parte inferior del intestino delgado (íleon) y el intestino grueso (colon), pero puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal. El tratamiento farmacológico se puede realizar con fármacos inmunobiológicos, como el infliximab. Así, el trabajo tuvo como objetivo revisar la efectividad de la terapia farmacológica con infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Se realizó una revisión integrativa de la literatura (ILR) con la ayuda del análisis de contenido propuesto por Bardin. La pregunta guía del estudio fue: "¿Qué tan efectivo es el infliximab en el tratamiento de la EC". Se buscó literatura en las bases de datos MEDLINE, LILACS y SCIELO, y los criterios utilizados para la selección de la literatura fueron: estudios completos en inglés y portugués, publicados entre 2012 y 2022; y excluyendo literatura pagada y duplicada. Después de las búsquedas, se seleccionaron estudios, en los que el 80% (8) en inglés y el 20% (2) en portugués, el 50% (5) en MEDLINE, el 30% (3) en LILACS y el 20% (2) en SCIELO. Con base en los estudios seleccionados, se pudo observar que la mayoría de los autores ratifican la efectividad de infliximab como tratamiento de la EC, principalmente en niveles moderados a severos de la enfermedad, ya que evita que el factor de necrosis tumoral se una a sus receptores y neutraliza el actividad biológica del TNF- α , induciendo la remisión de dicha enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria crónica. Enfermedad de Crohn. Infliximab. Anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino.

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) se caracterizam por um conjunto de patologias de causas múltiplas e fatores de risco, longos períodos de latência e curso prolongado, mesmo que sua origem não seja infecciosa e podem resultar em incapacidades

funcionais (FIGUEIREDO; CECCON; FIGUEIREDO, 2021).

A Doença de Crohn (DC) é considerada uma Doença Inflamatória Intestinal (DII) assim como uma DCNT, idiopática compulsiva, pertinente e de origem desconhecida, que acomete, sobretudo, o intestino delgado e o início do intestino grosso, também afeta outras partes do trato gastrointestinal como esôfago, boca e estômago, apesar das maiores alterações ocorrerem no cólon e no íleo. Esse processo inflamatório leva a ulcerações, inchaço e feridas no intestino e ocorre lentamente, conforme a cronificação do quadro os sintomas que incluem dor abdominal, diarreia, náusea, perda de apetite, perda de peso, fadiga e sangramento retal (SINDHU et al., 2021).

A predisposição e o acometimento podem ser ocasionados tantos por fatores genéticos como pelos ambientais. Quanto aos genéticos citam-se histórico familiar da doença e gêmeos monozigóticos, indicando uma estreita relação entre a genética e a DC; já os ambientais podem-se influenciados pelo aumento da incidência das doenças inflamatórias entre imigrantes que se estabelecem em países com alta prevalência, devido a alteração da microbiota intestinal e uma resposta imune exagerada pelas células do sistema imunológico intestinal (LIN;MAZAROTTO;GREGÁRIO, 2023), pelo tabagismo, uma vez que o tabaco eleva o risco de desenvolver complicações como estenoses ou fístulas, e pela alimentação em alimentos industrializados, pois estes apresentam aditivos, baixa quantidade de fibras, gorduras e a presença de pesticidas (MENDES et al, 2019).

1722

A sintomatologia pode ocorrer tanto em indivíduos na fase adulta jovem, entre 20 a 30 anos, ou entre 30 e 40 anos, que podem apresentar maior incidência, e entre 60 e 70 anos sem muita incidência, cabe ressaltar que não há um padrão em qual fase da vida ocorre indivíduos (MENDES et al, 2019).

O tratamento clínico envolve sulfassalazina e mesalazina, para casos considerados leves, metilprednisolona ou prednisona e azatioprina, nos considerados moderados, e azatioprina e metotrexato, aqueles considerados graves; e se houver presença de presença de fistulas usa metronidazol, azatioprina, infliximabe, adalimumabe (CONITEC, 2014). Segundo Silva, Leal e Santos (2022), o tratamento da Doença de Crohn é feito principalmente através de meios medicamentosos, dentre os quais destaca-se a terapia biológica, primordialmente por meio do uso do Infliximabe, um anticorpo monoclonal, devido a sua eficácia nos casos moderados e graves da DC, sendo utilizado para casos de pacientes que não respondem as formas convencionais de tratamento da enfermidade e/ou aqueles que apresentam reações adversas a outras terapias.

Dessa forma, o objetivo do trabalho foi revisar a eficácia da terapia farmacológica usando o infliximabe no tratamento do da doença de crohn.

2. METODOLOGIA

A metodologia escolhida foi uma revisão integrativa da literatura (RIL), cuja finalidade é sintetizar resultados obtidos de maneira ordenada e abrangente, fornecendo informações mais amplas sobre o tema em questão, e apresenta seis etapas (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014), descritas no fluxograma 1.

Fluxograma 1. Descrição das seis fases realizadas para a elaboração da revisão integrativa.



1723

Fonte: Autores(2023)

Os descritores utilizados, indexados aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), foram: [Doença de Crohn/ Crohn Disease] e [infliximab/ infliximab], os quais foram combinados ou não com o operador booleano “AND” e “OR”.

Foram selecionadas literaturas indexadas nas Bases de Dados na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e na Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), por meio do seu motor de busca livre PUBMED. Os critérios de inclusão foram: literaturas completas disponíveis eletronicamente, nas línguas portuguesa e inglesa, publicados no período 2012 a 2022. Foram excluídas literaturas duplicadas e com acesso restrito a pagamento.

Neste estudo científico, as literaturas foram submetidas à análise de conteúdo de Bardin (2011), que apresenta três fases: na pré-análise foram utilizados cinco filtros em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão; na exploração do material, são as

etapas de codificação do material selecionado, nessa fase foi realizado o recorte das unidades de registro e a categorização em eixos temáticos (Quadro 1); o tratamento dos resultados, consistiu em relacionar os dados obtidos com a fundamentação teórica, com intuito de realizar a inferência e interpretação dos resultados. Neste estudo, essa interpretação consistiu nos seguintes passos: apresentação dos estudos selecionados e explanação dos eixos temáticos.

Quadro 1: Unidades de registro e eixos temáticos

UNIDADE DE REGISTRO	EIXOS TEMÁTICOS
Sintomatologia	Doença de Crohn
Epidemiologia	
Mecanismo de Ação	Infliximabe
Efeitos Adversos	
Administração da terapia Medicamentosa	
Segurança na administração do infliximabe	

Fonte: Autores, (2023).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca pelas literaturas totalizaram 10 literaturas, dispostas no quadro 2, sendo 80% (8) no idioma inglês e 20% (2) em português. Quanto a abordagem dos artigos 100% (10) relacionam o infliximabe diretamente com a DC. Dessas 10 literaturas, 10%(1) foram encontradas na base de dados MEDLINE 50%(5), na LILACS 30%(3) e 20% (2) na biblioteca do SCIELO. Com relação à abordagem metodológica das literaturas selecionadas revela que 50% (5) são revisões da literatura, 20% (2) são estudos experimentais, 20% (2) são de estudos observacionais e 10% (1) estudo descritivo.

Quadro 2: Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa..

Nº	Autor e Ano	Título	Objetivo	Conclusão
01	PAIXÃO et al., (2012)	O tratamento da doença de Crohn com infliximabe: sobre a sepse como complicação.	Relatar a ocorrência de sepse em paciente com DC após o uso do infliximabe (IFX) e revisar a literatura acerca das principais complicações desse fármaco.	São notórios os riscos que permeiam o tratamento com IFX.
02	BOUGUEN et al., (2013)	Long-term outcome of perianal fistulizing crohn's disease treated with infliximab	Avaliar eficácia a longo prazo do infliximabe para pacientes com doença de Crohn perianal fistulizante	A terapia combinada, a duração da drenagem do seton inferior a 34 semanas e o tratamento a longo prazo com infliximabe foram associados a melhores resultados.
03	CAMPOS et al.,	Treatment changes with infliximab in crohn's disease:	Estudar os doentes pediátricos com diagnóstico de doença de Crohn, que	A previsível necessidade de ajustar o tratamento ao fim de poucos meses

	(2014)	experience of a center	efetuaram tratamento com infliximab nos últimos 5 anos, e avaliação das situações de falência terapêutica.	de tratamento justifica que a opção pela terapia biológica na doença de Crohn seja cuidadosamente ponderada, após falência de outras opções iniciais.
04	LICHTENSTEIN et al., (2015)	Infliximab-related infusion reactions: systematic review	Realizar uma revisão sistemática das evidências por trás das estratégias para prevenir reações infusoriais ao infliximabe e para controlar as reações uma vez que elas ocorra	Foi apresentado algoritmos de trabalho baseados em revisão sistemática e extensa dos dados disponíveis. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários para investigar a eficácia dos algoritmos preventivos e de gerenciamento propostos.
05	HEMPERLY; VANDE; CASTEELE, (2018)	Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease	Revisar abrangente da farmacocinética clínica e farmacodinâmica do infliximabe, bem como o papel do monitoramento de medicamentos terapêuticos no tratamento da DII	As covariáveis que foram identificadas como responsáveis por parte da variabilidade inter e intraindividual observada na depuração são a presença de anticorpos antidrogas, uso concomitante de imunomoduladores, grau de inflamação sistêmica, concentração sérica de albumina e peso corporal, que podem afetar a resposta farmacodinâmica
06	LICHTENSTEIN et al., (2018)	Infliximab for crohn's disease: more than 13 years of real-world experience	Comparar a segurança a longo prazo de infliximab e agentes não biológicos como terapia da doença de Crohn (DC).	Os resultados cumulativos finais são representativos da experiência do mundo real entre pacientes com DC tratados com infliximabe e são consistentes com os riscos conhecidos de atividade da doença e terapia antagonista do fator de necrose tumoral.
07	GOMES et al., (2018)	Avaliação dos níveis séricos de infliximabe em pacientes com doença de crohn por imunoensaio de fluxo lateral	Avaliar os níveis séricos de IFX de pacientes com doença de Crohn (DC) que utilizam essa terapia e que fazem acompanhamento em Ambulatório de Hospital Terciário.	O monitoramento de drogas biológicas com os níveis de fármacos pode possibilitar um gerenciamento terapêutico mais singularizado, com o melhor ajuste das doses e possivelmente maior economia.
08	BARAÚNA; KOTZE, (2021)	Correlation between trough levels of	Realizar uma revisão sistemática com o intuito de	Baixos níveis séricos do IFX e presença

		infiximab and postoperative endoscopic recurrence in crohn's disease patients submitted to ileocolonic resections: a systematic review	se avaliar níveis séricos de infiximabe (IFX) em pacientes com DC submetidos a ileocolectomia e correlacionar com a presença ou não de recorrência endoscópica da doença.	de anticorpos contra a droga estão associados a probabilidade aumentada de recorrência endoscópica a pós-operatória nos pacientes com DC submetidos a ileocolectomias.
09	SYVERSEN et al., (2021)	Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Infiximab Induction on Disease Remission in Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial	Avaliar se TDM durante o início da terapia com infiximabe melhora a eficácia do tratamento em comparação com a terapia padrão com infiximabe sem TDM.	Entre os pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas que iniciaram o tratamento com infiximabe, o monitoramento proativo da droga terapêutica, em comparação com a terapia padrão, não melhorou significativamente as taxas de remissão clínica em 30 semanas.
10	NADIA et al. , (2022)	Infiximab for anoperineal lesions in crohn's disease: remission appears to be based on rapid combination therapy at high doses	Comparar na vida real as características do tratamento com infiximabe de acordo com a presença ou ausência de envolvimento anoperineal na doença de Crohn	O tratamento com infiximabe foi mais agressivo em pacientes com envolvimento anoperineal em comparação com aqueles com envolvimento luminal apenas.

Fonte: Autores, (2023).

A doença inflamatória intestinal é caracterizada como uma inflamação crônica da mucosa intestinal e pode ser limitada à zona intestinal ou abranger outros órgãos subjacentes, representadas por duas patologias: retocolite ulcerativa e a doença de Crohn, sendo que o diagnóstico entre essas duas patologias é muito complexo e requer muita cautela por parte dos profissionais da saúde ao visto que apresentam quadros clínicos semelhantes (SANTOS, 2013; FRANCES; MONAHAN; SHARON, 2010).

A etiologia da palavra doença de Crohn surge após a publicação de um médico especialista, Dr. Burrill Bernard Crohn e sua equipe, em 1932 (PAPACOSTA et al., 2017). A DC é uma patologia crônica caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus, sendo que os segmentos dos tubos digestivos mais acometidos são íleo, cólon e região perianal e pode apresentar-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenose (BRASIL, 2017).

A DC é uma doença multifatorial, a prevalência e a incidência variam com o ambiente estilo de vida, a genética e a microbiota intestinal nativa, predispondo ao

aparecimento de um potencial agente infeccioso intestinal, esses fatores podem alterar o equilíbrio entre os antígenos luminiais e a resposta imune da mucosa intestinal e, assim, causar uma reação inflamatória (HANAUER, 2006).

Os sintomas clássicos são: diarreia, anemia, dor abdominal e perda de peso devido à passagem rápida das fezes, o que dificulta a absorção de nutrientes pelo indivíduo, sendo a fase ativa da doença é caracterizada pelo desenvolvimento de abscessos devido à presença de grande número de neutrófilos e fístula, outros sintomas precoce são lesões da região anal, incluindo hemorróidas, fissuras, fístulas e abscessos (RODRIGUES, 2016). Cabe ressaltar que a doença pode ter fases como de remissão ou acalmia , quando a doença não está ativa; e da doença ativa ou fase aguda (atividade inflamatória da doença). A diferenciação entre a doença ativa e a remissão é realizada com base no índice de Harvey-Bradshaw (IHB) que demonstra a variável, a descrição, e o escore (Quadro 2).

Quadro 2: Índice de Harvey-Bradshaw

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: Artralgia • Uveíte Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fístula • Abscesso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

Fonte: Brasil, (2017)

O diagnóstico da DC é complexo devido à heterogeneidade da doença e é constituída na história clínica do paciente ao ser realizado a anamnese, exames laboratoriais como sorologia de anticorpos, análise histopatológica, demonstra o

acometimento transmural, exame de imagem de ressonância magnética (RM), de tomografia computadorizada (TC), de raios-X (RX), que proporcionam a visualizar a extensão da doença, a endoscopia, que demonstra os processos ulcerativos característicos da doença, e a colonoscopia com múltiplas biópsias, sendo esta última a principal forma de diagnóstico (RODRIGUES, 2016).

O tratamento da DC é individualizado, dependendo do grau de acometimento do paciente e localização da doença, uma vez que serve apenas no alívio dos sintomas haja vista que não tem cura, cujas modalidades de tratamento podem ser clínico, como terapia primária, e cirúrgico, como terapia secundária caso as terapias primárias não provoquem a remissão (HABR-GAMA et al, 2011).

O tratamento farmacológico envolve a escolha certa do medicamento considerando: os riscos com os benefícios da terapia para aquele determinado paciente, e grau de atividade da doença e resposta ao medicamento, a fim de proporcionar maior bem-estar para o paciente e induzir a remissão da doença (ARAÚJO, 2013; PEREIRA; FREITAS; SANTOS, 2021). Nesse tratamento podem ser utilizados os seguintes fármacos: aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos e imunossupressores, e também os imunobiológicos como: adalimumabe, infliximabe e Certulizumab pegol (ROMANO JUNIOR; ERRANTE, 2016).

1728

Os medicamentos imunobiológicos ou agentes biológicos são moléculas de natureza proteica, semelhantes a proteínas humanas ou animais, inclui vacinas ou anticorpos modificados laboratorialmente e agem diretamente sobre determinadas moléculas endógenas em alvos específicos, que demonstram maior frequência de reações imunes (PRADO; ROCHA; COELHO, 2016; QUEMEL et al, 2021)

A inclusão dos imunobiológicos é preterida quando não há resposta terapêutica por medicamentos já utilizados ou quando os fármacos utilizados ocasionam muitos efeitos adversos (FONSECA et al, 2021).

O infliximabe é um medicamento de uso endovenoso e foi um dos primeiros imunobiológicos permitidos para o tratamento de DC e outras doenças inflamatórias. A semi-vida do infliximabe é de aproximadamente 8 a 10 dias e pode ser mantida com a administração de doses a cada oito semanas (NUNES, 2022). Para a utilização do infliximabe é necessário laudo médico com comprovação endoscópica, radiológica, cirúrgica ou anatomopatológica da doença, para a utilização de frasco-ampola de 10mL com concentração de 10mg/mL (BRASIL, 2021)

O infliximabe se liga às formas monomérica, trimérica e transmembranar do (Fator de Necrose Tumoral Alfa - TNF- α) e forma complexos indissociáveis, impedindo que o fator de necrose tumoral se ligue com seus receptores solúveis e transmembranares e neutralizando a atividade biológica do TNF- α através da ligação com elevada afinidade (SILVA; LUNA; SANTOS, 2022; NUNES, 2022).

O Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) é uma citocina responsável por promover a resposta inflamatória (FERREIRA, 2015). O TNF- α está envolvido na cascata imunológica, desencadeada por motivos ainda não tão claros pela ciência, tendo resposta à agentes agressivos virais e tumorais, uma de suas ações é induzir a morte celular, ele é secretado principalmente por macrófagos, o mal funcionamento pode trazer complicações em doenças auto-imunes como por exemplo a Doença de Crohn (SILVA; LUNA; SANTOS, 2022).

De acordo com Campos et al (2014), o tratamento da doença de Crohn deve não só assegurar o controle dos sintomas, mas também induzir remissão, permitindo o normal crescimento e desenvolvimento dos doentes, como o pediátrico, e o tratamento com infliximabe mostrou eficácia no controle 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.

1729

Entretanto, Paixão et al. (2012) alertam para os riscos que permeiam o tratamento com infliximabe, sendo necessário manter alto grau de suspensão clínica para a identificação e pronto tratamento das complicações porventura instaladas, visto que um paciente com DC fistulizante, o qual seis semanas após a sexta dose de IFX foi internado com cefaleia, febre vespertina, sudorese intensa, fadiga, dor abdominal e fraqueza nos membros inferiores, e posteriormente orientou-se a conduta para a hipótese de sepse.

Na revisão sistemática de Lichtenstein et al (2015), foi observado que a administração de infliximabe está associada a um risco bem conhecido de reações à infusão, denominadas de reações do tipo imediata (RI), como manifestações de prurido [22,1% de todas as reações relatadas], rubor [9,9%], dispneia [6,2%], desconforto torácico [5,9%], hipertensão [5,9%], mialgia [5,0%], náusea [4,7%], urticária [4,7%], dor de cabeça [4,0%], erupção cutânea [3,4%] e tontura [2,8%], pacientes com DII tratados com IFX que desenvolvem anticorpos contra infliximabe [ATI] têm risco 2 vezes maior de reações agudas à infusão e 6 vezes maior de reações agudas graves à infusão. Entretanto, devido a escassez de dados mais palpáveis, como ensaios clínicos randomizados, ainda é necessários

investigar mais afundo as reações de infusão ao infliximabe em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, como a doença de crohn.

No estudo da farmacocinética clínica e farmacodinâmica do infliximabe, é possível afirmar que este medicamento induz e mantém a remissão clínica e a cicatrização da mucosa em pacientes pediátricos e adultos com doença inflamatória intestinal (DII), como doença de Crohn (DC) moderada a gravemente ativa e colite ulcerativa (UC), que não respondem ou são refratários às terapias convencionais, sugerindo um perfil favorável do infliximabe para o tratamento de pacientes com DC (HEMPERLY; VANDE; CASTEELE, 2018; LICHTENSTEIN et al 2018).

Na avaliação dos níveis séricos de infliximabe em pacientes com doença de crohn, isto é, avaliar a concentração do fármaco em um ponto de tempo pré-especificado, foi observado que pode haver favorecimento mais singular e com um melhor ajuste de doses e maior economia, demonstrando que esse medicamento imunobiológico é relevante no manejo clínico atual das doenças inflamatórias intestinais (DII) (GOMES et al, 2018).

Quanto a eficácia dos anti-TNFs, como o infliximabe, na prevenção da recorrência endoscópica após ressecções ileocolônicas há uma discordância entre vários autores, pois ora confirmam a correlação da recidiva endoscópica com baixos níveis séricos de IFX e presença de anticorpos antidrogas e ora os baixos níveis séricos de IFX e a presença de anticorpos anti-IFX estão associados a uma maior probabilidade de recorrência endoscópica pós-operatória em pacientes com DC submetidos a ressecções ileocolônica. Portanto, são necessárias estratégias para otimizar a dose do IFX, visando o aumento dos níveis séricos da droga (BARAÚNA;KOTZE,2021).

No estudo clínico randomizado de Syversen et al., (2021) foi proposto monitoramento proativo de medicamentos terapêuticos (TDM) como uma alternativa à terapia padrão para maximizar a eficácia e a segurança do infliximabe e de outros medicamentos biológicos realizado em 11 adultos com artrite reumatoide, espondiloartrite, artrite psoriática, colite ulcerativa, doença de Crohn ou psoríase iniciando terapia com infliximabe em 21 hospitais na Noruega. No primeiro desfecho houve remissão clínica na 30ª semana, porém o monitoramento proativo da droga terapêutica em comparação com a terapia padrão com infliximabe, não melhorou significativamente as taxas de remissão clínica em 30 semanas.

Para Nadia et al (2022), o tratamento com infliximabe em administração precoce, altas doses e com terapia combinada é mais agressivo em pacientes com lesões

anoperineais quando comparados com dano luminal, pois o infliximabe é um dos tratamentos anti-TNF- α que demonstrou ser eficaz contra fístulas, e se combinação com azatioprina parece aumentar a taxa de fechamento da fístula anal em relação ao infliximabe isolado (PRESENTE; RUTGEERTS; TARGAN,1999; BOUGUEN et al, 2013).

Com bases nos autores supracitados o uso desse medicamento foi considerado um dos melhores no tratamento da DC devido sua positiva ação nos níveis moderado à grave da doença, uma vez que este promove a indução da manutenção da remissão clínica e grande eficácia.

CONCLUSÃO

A Doença de Crohn é crônica e tem grande impacto na vida das pessoas, pois é uma das doenças inflamatórias intestinais mais comuns, caracterizando-se por inflamação crônica do intestino de etiologia ainda não definitivamente esclarecida. Incide globalmente e representa sério problema de saúde, atingindo pessoas jovens e podendo cursar com recidivas frequentes e formas clínicas de alta gravidade.

Dessa forma, em virtude da doença de Crohn ainda não possuir uma patogênese bem definida, seu tratamento torna-se um desafio para o sistema de saúde. No entanto, a terapia medicamentosa, com o uso do infliximabe, tem apresentado resultados satisfatórios e eficazes para a condição biológica em questão. Alguns dos benefícios observados a partir do uso do medicamento são: diminuição dos surtos de exacerbação e suas frequências, controle dos sintomas ocasionados pela doença, redução das hospitalizações (a qual na maioria das vezes era induzido pelos processos orgânicos da apoptose de linfócitos T); auxilia na regeneração da integridade da barreira epitelial; induz a mobilidade de fibroblastos presentes no intestino, resultando na cicatrização das lesões.

Acredita-se que, não somente o tratamento medicamentoso clínico e cirúrgico deve ser estabelecido para tais pacientes, mas também uma assistência que promova uma melhor qualidade de vida e bem-estar aos acometidos pela doença. Portanto, são necessários mais estudos sobre medicamentos e fármacos que tenham maior eficácia e potência, bem como a diminuição de efeitos adversos para a doença de Crohn.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, R.L. **Eficácia dos tratamentos medicamentosos na Doença de Crohn**. 2013. 35f. Monografia (Graduação em medicina), Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, 2013.

BARAÚNA, F.S.B.; KOTZE, P.G. (2021). Correlation between trough levels of infliximab and postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease patients submitted to ileocolonic resections: a systematic review. **Arq Gastroenterol** 58(1), 107-113.

BARDIN, L. (2011). **Análise de conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 229p.
BOUGUEN G, et al. Resultado a longo prazo da doença de Crohn fistulizante perianal tratada com infliximabe. **Clin Gastroenterol Hepatol**.11(08):975-81, 2013

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria conjunta nº 14, de 28 de novembro de 2017**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn, 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf
Acessado em 01/08/2023

BRASIL, Secretaria do Estado da Saúde, Coordenadoria da Assistência Farmacêutica. **Doença de Crohn**. São Paulo, Brasil, 2021. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/ acesso-rapido/medicamentos/relacao-estadual-de-medicamentos-do-componente-especializado-da-assistencia-farmacutica/consulta-por-protocolo-clinico-e-diretriz-terapeutica/20_doencadecrohnv20.pdf Acessado em 01/08/2023

1732

CAMPOS, T.A. et al. Treatment changes with infliximab in crohn's disease: experience of a center. **GE Jornal Português De Gastreterologia**, 21(2): 55 – 59, 2014

CONITEC. (2014). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**. Doença de Crohn. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DoencaCrohn.pdf>. Acessado em: 01/08/2023

DEWULF, N.L.S. (2010). **Contribuição da atenção farmacêutica ao tratamento de pacientes com doenças inflamatórias intestinais**. 148f. Tese (Doutor em ciências médicas), Universidade de São Paulo - Faculdade de medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, 2010.

ERCOLE, F.F.; MELO, L.S.; ALCOFORADO, C.L.G.C. Revisão integrativa *versus* revisão sistemática. **Rev. Min. Enferm.** 18(1), 9-11, 2014

FERREIRA, F.B. **O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) na resposta imunocelular e humoral durante a infecção por *Neospora canium***. 2015. 81f. Dissertação (Mestre em Imunologia e Parasitologia), Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, 2015.

FIGUEIREDO, A.E.B; CECCON, R.F.; FIGUEIREDO, J. H.C. Doenças crônicas não transmissíveis e suas implicações na vida de idosos dependentes. **Ciênc. Saúde Colet.** 26 (01), 77-8, 2021

FONSECA, A.M.L. Uso de medicamentos imunobiológicos no tratamento da psoríase: uma revisão integrativa da literatura. **International Journal of Development Research**. 11 (04), 45862-45869, 2021

FRANCES, D.; MONAHAN, F.; SHARON, A. Problemas do intestino. In: MONAHAN, F.; SANDS, J. K.; NEIGHBORS, M.; MAREK, J. F.; GREEN, C. J. *Enfermagem médico-cirúrgica: perspectivas de saúde e doença*. 8 ed. Loures, Portugal: Lusodidacta,. p. 1284-1291, 2010

GOMES, L.E.M. avaliação dos níveis séricos de infliximabe em pacientes com doença de crohn por imunoensaio de fluxo lateral. **Journal de Colopractologya**. 38 (S1), 137, 2018.

Habr-Gama, A. et al. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Rev Assoc Med Bras** .57(1):10-13, 2011

HEMPERLY, A.; VANDE CASTEELE, N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Clin Pharmacokinet**. 57(8), 929-942, 2018.

LICHTENSTEIN, L. et al . Reações à infusão relacionadas ao infliximabe: revisão sistemática. **J Crohns Colitis**.9(9),806-15, 2015.

LIECHTENSTEIN, G.R. et al. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. **Inflamm Bowel Dis**,24(3),490-501, 2018.

LIN, F.T.D.; MAZAROTTO, E.J.; GREGÓRIO, P.C. Doença de Crohn: aspectos integrativos do diagnóstico ao tratamento. **Research, Society and Development**, 12(2), e29212240368, 2023.

1733

MENDES, G.C.M. *et al*. Aspectos e tratamento da doença de crohn. **Revista Saúde em Foco**, (11), 921-931, 2019.

NADIA, F. et al. Infliximab for Anoperineal Lesions in Crohn's Disease: Remission Appears to be Based on Rapid Combination Therapy at High Doses. **J Coloprocto**.,42(2), 126-130, 2022

NUNES, B.G. Eficácia e efetividade da terapêutica biológica na doença de Crohn em doente Bio-naive e Não-naive. 2022. 103f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Instituto Universitário Egas Moniz, Portugal, 2022.

PAIXÃO, D.L. et al. O tratamento da doença de Crohn com infliximabe: sobre a sepse como complicação. Relato de caso e revisão da literatura. **Rev Bras Clin Med**. 10(3), 231-7, 2012

PAPACOSTA, N. G. et al. (2017). Doença de crohn: um artigo de revisão. *Revista de Patologia Do Tocantins*, 4(2): 25-35

PEREIRA, J.M.; FREITAS; T.M.; SANTOS, V.P. **Doença de crohn: aspectos fisiopatológicos e exames mais solicitados**. 2021. 17f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em biomedicina), Una Pouso Alegre, Pouso Alegre, Minas Gerais, 2021.

PRADO, M.S.; ROCHA, S.B.; ANDRADE, L.E.C. Imunogenicidade dos fármacos imunobiológicos. **Revista Paulista de Reumatologia**. 15(3), 2016

PRESENTE D.H., et al. Infliximab para o tratamento de fístulas em pacientes com doença de Crohn. **N Engl J Med**.340(18):1398-1405, 1999

QUEMEL, G.K.C et al. A importância dos biofármacos no tratamento das doenças imunológicas: Uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development** 10(8), e3610816858, 2021

RODRIGUES, E.C.S. Fisiopatologia da doença do crohn. In: **16^º Congresso Nacional de Iniciação Científica (CONIC/SEMESP)**, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2016.

ROMANO JUNIOR, S.C. Doença de crohn, diagnóstico e tratamento. **Atas de Ciências da Saúde** 4(4), 2016

SANTOS, S.M.R.**Doença de Crohn: Etiopatogenia, aspetos clínicos, diagnóstico e tratamento**. 2013. 91f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

SILVA, A F.; LEAL, C. L, G.; SANTOS, L. C.Terapia biológica com o infliximabe na doença de Crohn: Biological therapy with infliximab in Crohn's disease. **Revista Científica Eletrônica do Conselho Regional de Farmácia da Bahia**, 1(01), e01012205, 2022

SINDHU, R.K. et al.Crohn's disease: symptoms, diagnosis, management by medical and alternative treatment. **Pharmaceutical Sciences Asia**.; (48), 204-23, 2021.

1734

SYVERSEN, S.W. et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Infliximab Induction on Disease Remission in Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**.325(17),1744-1754, 2021.