

UNIMED - RIO

Recomendações Médicas

Infliximab e Doença de Crohn



Infliximab e Doença de Crohn

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO: MARÇO DE 2007

REVISÃO: em 6 meses.

- Coordenação da Unidade: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis.
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo.

GRUPO DE ESTUDOS:

- Responsável técnico: Dr Vitor André Romão, Dra. Claudia Cantanheda e Dr. Carlos Eduardo Campani

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Reumatologia, Clínica Médica

CIDS ENVOLVIDOS: K50. Doença de Crohn [enterite regional]; K50.0 - Doença de Crohn do intestino delgado; K50.1 - Doença de Crohn do intestino grosso; K50.8 - Outra forma de Doença de Crohn ; K50.9 - Doença de Crohn de localização não especificada

QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: Existe eficácia comprovada que suporte a indicação de infliximab no tratamento dos pacientes com Doença de Crohn?

ENFOQUE: Tratamento e prognóstico.

Introdução

A **Doença de Crohn (DC)**, embora fazendo parte do grupo das chamadas doenças inflamatórias intestinais idiopáticas, cursa com lesões que podem comprometer qualquer dos segmentos do canal alimentar, desde a boca até o anus. De etiologia desconhecida, caracteriza-se por períodos recorrentes de atividade clínica, intercalados com fases de acalmia inteiramente imprevisíveis, como também imprevisível é sua evolução e resposta aos tratamentos disponíveis, medicamentosos e cirúrgicos. Com índices de mortalidade baixos, sua morbidade, entretanto, interfere com a qualidade de vida dos doentes, exatamente na idade do seu desenvolvimento físico, psicológico, social e profissional.

EPIDEMIOLOGIA

Esta doença encontra-se distribuída em todo o mundo, porém com diferenças na sua prevalência e incidência, cujas taxas mais elevadas são descritas para os países nórdicos, da Europa e América. O Brasil é considerado área de baixa prevalência. Na Europa Ocidental e nos Estados Unidos, a Doença de Crohn (com envolvimento colônico somado ao de delgado) apresenta uma incidência de aproximadamente 2 a 8 casos por 100.000 habitantes; a prevalência é estimada em 20 a 80 por 100.000 habitantes.

A prevalência estimada em várias análises regionais é de 5 a 20 casos para cada 100 mil habitantes, dados de alguma forma discutíveis; não é considerada doença de notificação compulsória, cujo registro dependerá, em muitos locais, da qualidade das anotações de prontuários e arquivos médicos, nem sempre confiáveis. Outra ressalva para aquela estimativa se relaciona às migrações dos doentes, de uma cidade ou de um estado para outro, sem um registro nacional, que evitaria sua duplicação cadastral, economizaria novos procedimentos diagnósticos, etc. De toda forma é aceita como uma doença rara, o principal motivo que leva a ter seu diagnóstico retardado em anos, mesmo entre especialistas, em centros desenvolvidos.

Incide preferencialmente em adolescentes e adultos jovens, na faixa de idade entre 15 e 35 anos, podendo haver um segundo pico a partir dos 55 anos, com predomínio no sexo feminino. Até o momento admite-se sua maior prevalência entre brancos, principalmente os de origem judaica, em indivíduos de classe sócio-econômica mais alta, de profissões intelectualizadas e habitantes de centros urbanos.

ETIOPATOGENIA

A etiologia da DC não foi até recentemente determinada. Seu aparecimento parece depender da conjugação de fatores genéticos, ambientais e da resposta imunológica do doente.

Fatores genéticos - A simples variação geográfica da prevalência desta doença, já permitiria supor ser ela fortemente influenciada por aspectos genéticos das diversas populações, além das condições do ambiente em que vivem. Não há um padrão genético definido que permita identificar prováveis candidatos à doença, embora um bom número deles exiba o anticorpo anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), que vem servindo como balizador no diagnóstico diferencial em alguns casos.

Outro elemento que fala a favor do componente genético está no modelo da lesão predominante, que para uns é do tipo ulcerativa, em outros, fistulizante ou ainda estenótica. Mesmo se vierem a ter ressecções cirúrgicas, os doentes tendem a recidivar da inflamação com lesões semelhantes às que apresentavam no pré-operatório.

Estas diferenças de expressão clínica, sugerem um provável polimorfismo genético, que deve aumentar ainda mais a dificuldade das investigações e da aceitação de um único padrão de herança nesta doença.

Fatores ambientais - Quando se considera o papel desempenhado pelos fatores ambientais na etiopatogênese da DC, deve-se associar a ação do ambiente externo, o macroambiente, com o do meio interno, o microambiente, representado pelo intestino e seu conteúdo.

O aumento progressivo da incidência desta inflamação nas últimas décadas, especialmente nos países em crescimento industrial, deve ter alguma correlação, ainda por ser esclarecida, talvez no terreno do preparo dos alimentos, desenvolvimento de determinados hábitos, acesso facilitado para o consumo de medicamentos, etc. Nesse sentido, há certo consenso em aceitar que o tabagismo e a utilização de anticoncepcionais, se não possam ser definidos como agentes etiológicos, interferem de forma prejudicial na evolução desta doença.

A permeabilidade das células do intestino ao material que transita pela sua luz encontra-se aumentada não só nos doentes como em seus familiares, identificando maior facilidade na transposição da barreira mucosa de agentes químicos e biológicos, os quais funcionarão como gatilho para sua resposta imunológica intestinal e sistêmica.

Fatores imunológicos - O intestino no seu todo é a víscera com maior componente de células do sistema linfóide do nosso organismo, trabalhando diuturnamente como importante sistema de defesa, transformando e destruindo produtos que entram em contato com sua mucosa e que possam lhe ser danosos. Na doença de Crohn a reação imunológica é mediada por células, reconhecendo-se como mediadores inflamatórios as interleucinas 1 e 2, o fator de necrose tumoral-alfa, interferon gama, certas prostaglandinas, entre outros. Estas descobertas, não só promoveram um maior conhecimento da intimidade do processo da inflamação, como o aumento na pesquisa de novas drogas imunomoduladoras, que pudessem interromper o ciclo daquele evento.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico - O diagnóstico clínico fica inteiramente na dependência da localização anatômica da doença, o que significa que os sintomas acompanham sua distribuição. Em cerca de 40% dos casos a DC encontra-se localizada na transição ileo-cecal, 25% exclusivamente no cólon, 20% só no intestino delgado e os demais 15% no duodeno ou estômago ou esôfago ou boca. Na apresentação ileo-cecal os sintomas predominantes são dor na fossa ilíaca direita, não aliviada pela evacuação e diarreia. Ao exame do abdome reconhece-se maior sensibilidade à palpação daquela região, ou mesmo a formação de plastrão inflamatório, resultante do espessamento de estruturas vizinhas, também comprometidas pela inflamação. Os casos com estenoses poderão ser acompanhados de alças intestinais visíveis e ruídos hidro-aéreos de esforço.

Na colite de Crohn, aos sintomas de dor abdominal se associam evacuações muco-sanguinolentas e são por elas aliviada. As localizações mais altas, como íleo proximal e jejuno têm na dor e diarreia as queixas principais. São as de diagnóstico presuntivo mais difícil.

Manifestações gerais como febre, descoramento e emagrecimento são queixas presentes em qualquer modelo anatômico da doença.

Toda esta sintomatologia poderá ser de intensidade e recidivas toleráveis, que de um lado não preocupariam o doente e não o levariam à consulta médica e ainda que o fizessem nem sempre levantariam a suspeita inicial de doença inflamatória crônica.

O caráter invasivo da inflamação na DC, atingindo todas as camadas do segmento doente, extravazando até para vísceras ou tecidos vizinhos, favorece o aparecimento de fístulas intestinais que, eventualmente, acompanham o início dos sintomas. Os trajetos fistulosos, mais freqüentemente, buscam exteriorizar-se pelas regiões peri-anal, perineal e na superfície do abdome, porém encontram caminho também na bexiga, vagina e em outras alças.

Diagnóstico laboratorial - Nenhum procedimento laboratorial é específico para o diagnóstico desta doença. Na hematologia pode-se identificar diferentes graus de anemia, leucocitose sem desvios, plaquetose e aumento na velocidade da hemossedimentação. Na maioria dos casos a anemia é do tipo ferropriva por perda sanguínea. Entre os testes bioquímicos encontram-se habitualmente alterações nas provas chamadas inflamatórias, com elevações nas taxas da proteína C reativa e mucoproteínas ou alfa-1 glicoproteína ácida. A proteinemia sanguínea costuma estar reduzida por queda nos valores da albumina.

Diagnóstico por imagem - A mesma consideração feita para o diagnóstico clínico pode ser aplicada na investigação por imagem, cujo procedimento dependerá da suspeita da localização das lesões. O RX do trânsito intestinal costuma iniciar a pesquisa da doença, para o estudo da região íleo-cecal.

Na colonoscopia o endoscopista tem plena condição, não só de identificar, melhor que o RX, a extensão da inflamação, como de reconhecer seu aspecto macroscópico característico na doença de Crohn, em que áreas doentes encontram-se entremeadas com áreas saudias, as chamadas lesões salteadas.

Também característica é a visão das úlceras, profundas, verdadeiras fissuras, que dispostas longitudinal e transversalmente, compõem um desenho que lembra o calçamento por paralelepípedos (cobblestones).

A endoscopia será complementada pelas biópsias, cujas leituras, infelizmente, pouco contribuem para o diagnóstico, em razão da sua superficialidade. Ocasionalmente é possível, pela análise anátomo-patológica, diagnosticar a profundidade do processo inflamatório, além da muscularis mucosae, demonstrar a cronicidade, pelo tipo de infiltrado celular linfoplasmocitário e eosinofílico e, muito raramente, em fragmentos recolhidos durante a endoscopia, a presença de granulomas não caseosos.

Parâmetros de Avaliação da Doença de CROHN

A Doença de Crohn é uma afecção inflamatória, destrutiva e crônica, cujo curso é caracterizado por exacerbações e remissões espontâneas que dificultam a avaliação da resposta à terapia. Historicamente, uma variedade de parâmetros de avaliação da doença foi desenvolvido e validado, numa tentativa de padronizar a medição da resposta clínica e endoscópica ao tratamento. Inúmeros destes recursos foram usados por médicos, pacientes e endoscopistas nos estudos clínicos com Infliximab na Doença de Crohn. Eles avaliaram os parâmetros clínicos (Índice de Atividade), os aspectos físicos, sociais e emocionais da qualidade de vida em pacientes com doença inflamatória intestinal (Questionário sobre Qualidade de Vida) e achados endoscópicos (Índice Endoscópico de Gravidade).

Índice de Atividade Clínica da Doença (CDAI)

O Índice de Atividade Clínica da Doença de Crohn, um instrumento validado e amplamente utilizado para medir a gravidade clínica da doença, incorpora oito variáveis relacionadas à doença. Elas incluem itens subjetivos e objetivos com valores ponderados. Estes itens fornecem um escore composto. O Índice de Atividade da Doença de Crohn pode variar de 0 a 600, e abrange avaliações de vários sinais, sintomas e valores de testes laboratoriais. O escore menor que 150 sugere doença inativa; escore maior ou igual a 150 é considerado doença ativa e pacientes com escore acima de 450 são considerados criticamente enfermos.

Tabela 1 — Escore do Índice de Atividade Clínica da Doença de Crohn (CAI)

ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA	SOMA	FATOR X	SUBTOTAL
Número total de fezes líquidas ou muito moles nos últimos 7 dias		x2	
Classificação de dor/cólicas abdominais (total para os últimos 7 dias): 0 = nenhuma 2 = moderada 1 = nenhuma 3 = grave		x5	
Bem-estar geral (total para os 7 dias anteriores): 0 = geralmente bem 3 = muito ruim 1 = ligeiramente abaixo do aceitável 4 = terrível 2 = insatisfatório		x7	
Número total de categorias listadas que o paciente apresenta atualmente e que estão supostamente relacionadas com a Doença de Crohn: A = artrite/artralgia B = irite/uveíte C = eritema nodoso/pioderma gangrenoso/estomatite aftosa D = fissura, fístula ou abscesso anal E = outras fístulas F = febre acima de 100°F (37,8°C) durante os últimos 7 dias		x20	
Terapia com droga antidiarréica (por exemplo, loperamida, difenoxilado, opiáceos): 0 = nenhuma 1 = sim		x30	
Massa abdominal: 0 = nenhuma 5 = indubitável 2 = questionável		x10	

Hematócrito		
Sexo Masculino: $(47 - \text{Hct}) = \text{SOMA}$	x6	
Sexo Feminino: $(42 - \text{Hct}) = \text{SOMA}$		
Peso Corporal Real (PCR): _____ kg		
Peso Padrão: _____ kg	x1	
Peso Padrão – PCR x 100% = Soma		
Peso Padrão		
		Total =

Questionário sobre Qualidade de Vida (IBDQ)

A Doença de Crohn promove não apenas inflamações e complicações intestinais e extraintestinais, mas também gera um impacto negativo sobre a auto-imagem, empregabilidade, função psicológica, relações familiares, amizades e função sexual.

O questionário sobre a qualidade de vida contém 32 itens que avaliam as atividades gerais da vida diária, a função intestinal específica como hábitos intestinais (fezes moles) e dor abdominal, o desempenho social (frequência no trabalho e a necessidade de cancelar eventos sociais), sintomas sistêmicos (fadiga e alterações no padrão do sono), interações pessoais e estado emocional (raiva, depressão ou irritabilidade). As respostas são graduadas em uma escala de Likert de 7 pontos, onde 7 não traduz nenhum problema e 1 revela um problema muito grave. Os escores variam de 32 a 224, com os maiores escores indicando uma melhor qualidade de vida relacionada à doença. Os pacientes em remissão geralmente têm um escore acima de 170.

Índice Endoscópico de Gravidade (CDEIS)

O Índice Endoscópico de Gravidade é um índice validado e usado por endoscopistas e consiste na avaliação de cinco segmentos do intestino: reto, sigmóide e cólon esquerdo, cólon transverso, cólon direito e íleo24-26. Para cada segmento, observa-se a presença de diferentes tipos de lesões mucosas. Atribui-se escores relativos à porcentagem da superfície afetada em cada segmento, mediante utilização de uma escala analógica visual de 10 cm, onde 0% indica nenhum envolvimento e 100% indica envolvimento total, e relativos à porcentagem da superfície afetada por ulcerações em cada segmento. Escores mais baixos indicam melhora endoscópica.

EVOLUÇÃO E COMPLICAÇÕES

A evolução da DC é imprevisível. Na grande maioria dos doentes seu curso é acompanhado de complicações, locais ou sistêmicas. Inflamações extensas em intestino delgado são prenúncio de mal absorção de nutrientes; as úlceras, pela sua profundidade podem criar fístulas simples ou complexas ou perfurar em peritônio livre ou, através de perfurações bloqueadas, provocarem abscessos intracavitários; formas estenóticas respondem por quadros repetitivos de suboclusão; a doença colônica apresenta um risco para o desenvolvimento do megacólon tóxico e todos os doentes estão expostos ao aparecimento de tumores malignos nas áreas de inflamação.

Grande parte destas complicações terminam em tratamento cirúrgico, muitas das vezes com ressecções intestinais ou do cólon. Pode-se, com razoável segurança, prever que a maioria dos doentes, durante a evolução da doença necessitará de alguma intervenção do cirurgião. Claramente, as cirurgias, quando indicadas, se resumem em resolver as complicações, sem curar a doença principal, mesmo com a remoção do intestino inflamado.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Salicilatos

- Sulfasalazina - Foi o primeiro medicamento com propriedades anti-inflamatórias a ser utilizado no tratamento da doença de Crohn.

A dose de ataque recomendada é de 3 a 4g/dia (comprimidos de 500mg) na dependência da tolerância gástrica e da ausência de secundarismos (reação de hipersensibilidade, náuseas, vômitos, epigastria, anemia, alteração de aminotransferases, azospermia). Todos os efeitos colaterais são reversíveis, mas sugerem a retirada definitiva do medicamento ou uma tentativa de dessensibilização, pela sua suspensão temporária e reintrodução em doses baixas, com aumentos semanais. Estima-se que cerca de 20% dos doentes não conseguirão manter-se em tratamento com sulfasalazina, por alguma reação à droga, provavelmente relacionada com o componente sulfamidico.

Seu efeito máximo de ação é esperado em torno da 3a a 4a semana.

Recomenda-se, após a estabilização dos sintomas de atividade inflamatória, instituir uma dose de manutenção, metade da dose de ataque, por tempo indeterminado.

- Ácido 5 aminosalicílico - É considerado o verdadeiro componente anti-inflamatório da molécula de sulfasalazina. Inicialmente indicado como alternativa medicamentosa, tem tido a preferência dos especialistas em todo o mundo, por ser tão eficaz quanto à sulfasalazina no controle da atividade inflamatória de formas leves e moderadas da DC, com menores efeitos secundários. A mesalazina é

encontrada no Brasil nas formas de cápsulas e supositórios. A apresentação em cápsulas conta com um modelo com revestimento resistente, cuja degradação ocorre no contato com as enzimas bacterianas da flora intestinal, e outro com desintegração gradual, durante seu trajeto pelo intestino delgado, o que o recomenda também para inflamações intestinais proximais. As doses de ataque situam-se entre 3 -4g/dia e raramente provocam efeitos colaterais, sendo seu efeito esperado por volta da 3a semana de uso. Como manutenção sugere-se a maior dose possível, pois parece haver uma relação entre menor número de recidivas e maiores doses na fase de manutenção.

Corticoesteróides

- Prednisona - Os corticoesteróides devem ser reservados para os quadros mais severos da inflamação, pois iniciam sua ação farmacológica em horas. As doses de ataque variam de 40 a 60mg/dia e serão reduzidas progressivamente após a melhora clínica, em tempo não inferior a 3 semanas. De preferência a utilização de prednisona deverá se estender no máximo por três meses e não é droga para manutenção, não prevenindo recidivas, além de promover os conhecidos efeitos indesejáveis da corticoterapia prolongada.
- Budesonida - Como corticoesteróide sintético, esta droga encontra-se disponível na forma de cápsulas e soluções para uso como enemas. A grande vantagem desta classe de corticoesteróides é sua baixa ação sobre o eixo hipófise-hipotálamo-adrenal. Esta característica evita o aparecimento dos efeitos colaterais, observados com a prednisona. Portanto, mesmo utilizado por tempo longo a budesonida não se acompanha das manifestações relacionadas ao aumento dos níveis corticoesteróides séricos. A dose recomendada é de 9mg/dia (3 cápsulas), em tomada única, por um período variável, dada sua relativa segurança.

Imunomoduladores

- 6 mercaptopurina (6-MP) e Azatioprina (AZA) - Estas drogas são praticamente idênticas do ponto de vista farmacológico, pois a AZA é convertida no fígado em 6 MP. Inicialmente indicadas como alternativas terapêuticas para os doentes que não tivessem, por qualquer razão, condições para a continuidade com o tratamento clássico, intolerância ou má resposta, ou portadores de fístulas, esses imunomoduladores fazem parte hoje dos medicamentos de 1ª escolha para o controle da atividade inflamatória na doença de Crohn. O maior efeito colateral desses imunomoduladores diz respeito à hipoplasia medular, particularmente para série branca, o que obriga ao controle hematológico, inicialmente, semanal. Os intervalos para novas medidas deverão ser decididos individualmente. A contagem de leucócitos, segundo os especialistas, serve como parâmetro para avaliação da eficácia imunossupressora. Assim, leucometrias entre 2.000 e 3.000/mm³, refletiriam a adequação da dose e a ação esperada para o tratamento da inflamação. Pancreatite aguda, pneumonias e hepatite medicamentosa são descritas como outras complicações, decorrentes deste tipo de tratamento.

Um verdadeiro inconveniente na indicação da 6MP ou AZA, em determinados casos, é que a ação de ambas começa por volta do 3o mês de utilização, não sendo, portanto indicadas como drogas para efeitos imediatos.

- Ciclosporina - Este imunomodulador pelo fato de ter seu início de ação entre a 1a e 2a semana, é indicado para as formas clínicas mais graves, que exijam uma imunossupressão mais rápida, em geral em doentes hospitalizados. Sua aplicação será por via venosa, através de solução fisiológica contínua, em mistura com a droga, na concentração de 4-7mg/kg/dia. Controles clínicos e de laboratório também são obrigatórios quando do emprego da ciclosporina, recomendando-se a monitoração dos valores da pressão arterial e das taxas de creatinina sérica, uma vez que a droga tem efeito nefrotóxico. Uma vez ultrapassada a fase de maior necessidade desta medicação por via parenteral, o tratamento com ciclosporina oral deverá ser instituído, com doses individualizadas, semelhantes às utilizadas durante o período hospitalar. Sabe-se, entretanto, que a absorção desta droga pelo intestino não é homogênea, o que acarreta variações na sua concentração sérica, comprometendo sua eficácia. Por esse motivo recomenda-se, ao mesmo tempo da passagem da ciclosporina para a via oral, introduzir no esquema terapêutico 6MP ou AZA, permitindo assim que o doente permaneça imunomodulado durante todo o tempo necessário para que estas drogas iniciem seus efeitos. Neste período com dupla imunossupressão a atenção médica deverá ser muito próxima.
- Methotrexate - Embora não seja verdadeiramente um imunomodulador o methotrexate, como agente que interfere na reprodução celular, tem sido colocado como alternativa para os doentes que não respondem à 6MP ou AZA. Da mesma forma que outros imunossupressores, a utilização desta droga deverá ser acompanhada com controles hematológicos, pela tendência a leucopenia e de aminotransferases, dada a hepatotoxicidade, dependente do seu acúmulo no organismo. Doses iniciais de 25mg em injeções intramusculares semanais, por 12 semanas, serão seguidas da medicação por via oral, 15mg/semana.

Antimicrobianos

- Metronidazol - Foi o primeiro antimicrobiano utilizado na doença de Crohn. Indicado não só para o controle da atividade inflamatória, como para a tentativa do fechamento de fístulas, especialmente as perianais e perineais. A dose recomendada é de 1.200mg/dia, por via oral.
- Ciprofloxacina / Claritromicina - Constituem boas opções, como alternativa, no tratamento da atividade inflamatória da DC.

Inibidores da lipoxigenase

- Ácido eicosapentaenóico - Corresponde ao óleo de peixe, produto conhecido também como ômega 3. Sabe-se que esta substância, entre outros efeitos, inibe a síntese de leucotrieno B₄, um dos mediadores pró-inflamatórios. O ômega 3 existe entre nós, recomendando-se a dose de 3g/dia, com o sério inconveniente do odor de peixe exalado pelo doente, durante este tratamento.

Anticorpos monoclonais

- Anticorpo anti-fator de necrose tumoral alfa (infliximab) – O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino, que se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembranais do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α), mas não à linfotóxina (TNF β). O infliximabe inibe a atividade funcional do TNF α em vários tipos de bioensaios in vitro. Esta substância preparada com parte de soros humanos e parte de animais, vem sendo a grande esperança do tratamento de formas complicada da doença de Crohn, principalmente quando acompanhadas de fístulas. Além de comprometer o desenvolvimento do evento inflamatório, anteriormente à sua instalação, tem, a seu favor, a grande comodidade de sua aplicação. Embora exija a via venosa, portanto de ambiente hospitalar, seu efeito imunomodulador pode durar semanas, sem a necessidade absoluta da utilização de outros medicamentos. Praticamente isento de efeitos colaterais importantes, náusea, fadiga, febre baixa e dor abdominal, este produto, quimérico, misto de humano e animal, pode ser aplicado em intervalos de 8 semanas, ou menos, como nos casos de fístulas. A dose sugerida, tanto para o controle da atividade inflamatória, quanto para o tratamento de fístulas, é de 5mg/kg (ampolas de 100mg), diluídos em 250ml de soro fisiológico, por aplicação intravenosa em 2 horas.

Tratamento cirúrgico

A maioria dos portadores da doença de Crohn evoluirá com necessidade de alguma abordagem cirúrgica. Todas as indicações para cirurgia, nesses doentes, visam resolver complicações, mas não interferem na história natural da doença.

Sempre que possível deve-se evitar ressecções do intestino, ou praticá-las de forma econômica, pois a recidiva das lesões acontece em praticamente 100% dos operados, em áreas previamente saudáveis, o que, provavelmente, será, no futuro, motivo para nova cirurgia.

Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas: Pubmed e Medline
2. Descritores utilizados: Infliximab, doença de Crohn, anti-tumor necrosis factor agent, Crohn disease.
3. Desenhos dos estudos procurados: Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados e Metanálise, Estudos Randomizados.
4. População Incluída: pacientes portadores de doença de crohn moderada a grave (Índice de Atividade de Doença de Crohn (CDAI) $> 220 < 400$) em uso de anti-TNF.
5. Período pesquisado: 1991-2006
6. Resultados (referências selecionadas por tipo): 3 ensaios clínicos randomizados e 1 diretriz do ministério da saúde.

Revisão Bibliográfica

A segurança e a eficácia de doses únicas e múltiplas de REMICADE (infliximab) foram avaliadas em três estudos duplo-cegos e controlados com placebos que incluíram pacientes com doença de Crohn moderada a grave (Índice de Atividade de Doença de Crohn (CDAI) $> 220 < 400$), com uma resposta inadequada às terapias convencionais prévias.

1) A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group.

Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts- 1997

Esse estudo clínico controlado por placebo, duplo-cego e randomizado, conduzido em 18 centros na América do Norte e Europa avaliou três doses de Infliximab (5, 10 ou 20 mg/kg) administradas em infusão única em 108 pacientes com Doença de Crohn ativa moderada e grave por 12 semanas (curto período).

Os pacientes apresentavam a Doença de Crohn há pelo menos 6 meses, com escores de CDAI entre 220 e 400, indicando doença ativa. Além disso, os pacientes demonstravam uma resposta inadequada às terapias convencionais, inclusive a esteróides: 60% dos pacientes; a preparações de aminosalicilato (5-ASA): 60% dos pacientes; e/ou 6- mercaptopurina (6-MP)/azatioprina (AZA): 37% dos pacientes. O uso concomitante de corticosteróides, 5-ASA, 6-MP e/ou AZA foi permitido em doses estáveis, e 92% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses tratamentos.

Os pacientes que tinham recebido ciclosporina ou metotrexato nos 3 meses anteriores à triagem, ou corticosteróides ou corticotrofina parenterais nas 4 semanas anteriores à triagem foram excluídos. O estudo também excluiu pacientes com estenose ou estreitamentos ileais sintomáticos, proctocolectomia ou colectomia total, ou estomas.

A atividade da doença foi determinada através do CDAI. Neste estudo clínico, a variável primária de avaliação de eficácia foi a redução dos sinais e sintomas da Doença de Crohn, medida por uma redução maior ou igual a 70 pontos em relação à linha basal no CDAI na 4ª semana, não acompanhada de modificações nas medicações proibidas pelo protocolo nem por cirurgia para a Doença de Crohn.

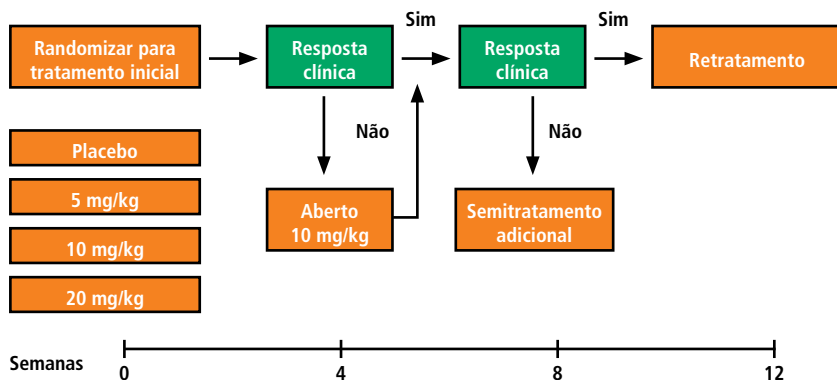
Para auxiliar na avaliação da eficácia do Infliximab na Doença de Crohn, foi usado um índice de qualidade de vida específico da doença, o Questionário sobre Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), e foi medido o marcador de fase aguda, a proteína C reativa (PCR). A remissão clínica foi definida como um escore de CDAI menor ou igual a 150 na visita da 4ª semana.

O estudo foi dividido em três fases. Na primeira fase, os pacientes foram randomizados para receber uma dose única intravenosa (IV) de placebo versus uma dose única de 5, 10 ou 20 mg de Infliximab.

Não houve diferenças significativas quanto à idade, peso, raça (todos os pacientes eram brancos), sexo, duração da doença, ou escores de CDAI, ou IBDQ na linha basal.

A concentração média de PCR na avaliação inicial foi menor no grupo do placebo em comparação aos grupos tratados com o Infliximab ($12,8 \pm 13,9$ mg/L versus $22,1 \pm 23,6$ mg/L)^{9,26}. A única diferença significativa na avaliação inicial foi quanto ao número maior de pacientes no grupo do placebo que apresentava apenas doença ileal, em comparação aos três grupos tratados com Infliximab. Cada um dos grupos apresentou um CDAI médio na avaliação inicial de aproximadamente 300, a despeito do tratamento com drogas que não o Infliximab. Portanto, todos os pacientes inscritos no estudo clínico apresentavam Doença de Crohn ativa moderada a grave, e resposta inadequada à terapia convencional.

REMICADE® em Pacientes com DC Ativa³² Protocolo da fase inicial de tratamento



site <http://www.remicade.com.br>

Na 4ª semana, 82% (22/27) dos pacientes que receberam 5 mg/kg de Infliximab obtiveram uma resposta clínica significativa em relação ao placebo ($P < 0,001$ versus placebo). A redução no CDAI mediano na 4ª semana foi de 157 pontos entre os pacientes que receberam 5 mg/kg de Infliximab, em comparação aos 2 pontos nos pacientes tratados com placebo.

A maioria dos benefícios terapêuticos ocorreu na 2ª semana. Para os componentes individuais do CDAI, a maior parte da melhora foi observada nas avaliações diárias do número de fezes líquidas ou moles, dor/có-

licas abdominais e bem-estar geral. As diferenças nos índices de resposta clínica entre os grupos tratados com Infliximab e o grupo placebo permaneceram significativas até a 12ª semana de tratamento.

Quarenta e oito por cento do grupo em uso de 5 mg/kg de Infliximab (13/27 pacientes) encontravam-se em remissão completa na 4ª semana, em comparação a 4% dos pacientes do grupo do placebo (1/25 pacientes) ($P < 0,001$)

Conclusão: A administração de uma dose única de Infliximab foi efetiva, a curto prazo, nos pacientes com doença de Crohn moderada a grave (Índice de Atividade de Doença de Crohn (CDAI) $> 220 < 400$), com uma resposta inadequada às terapias convencionais prévias.

2) Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial.

Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P - 2002

Este estudo, multicêntrico, randomizado e duplo-cego, abrangeu 45 centros nos EUA, Europa e Israel. Durante 1 ano, foram seguidos 573 pacientes portadores de doença de Crohn com atividade moderada e severa pelo CDAI (CDAI médio de 297).

Os objetivos principais eram avaliar resposta terapêutica, cicatrização da mucosa na 10ª semana, eficácia e segurança no retratamento a longo prazo, além de observar se havia redução da dosagem de corticóides.

Todos os pacientes receberam uma dose única de 5 mg/kg e foram avaliados após 2 semanas. Destes, 238 pacientes (42%) não responderam, e os 335 pacientes (58%) restantes que responderam foram randomizados em 3 grupos. O grupo 1 (110 pacientes) recebeu infusões de placebo nas semanas 2, 6 e a cada 8 semanas até a semana 46; o grupo 2 (113 pacientes) recebeu infliximab na dose de 5 mg/kg nos mesmos intervalos de tempo que o grupo 1; e, no grupo 3 (112 pacientes), foi administrado infliximab na dose de 5 mg/kg nas semanas 2 e 6, e 10 mg/kg a cada 8 semanas até a semana 46. Na semana 54, foi observada remissão em 17% dos pacientes do grupo 1 (dose única de Infliximab e placebo depois), 43% dos pacientes do grupo 2 e 53% do grupo 3. Portanto, pacientes que responderam à dose inicial de 5 mg/kg (semana 0) com manutenção do tratamento com infliximab, mostraram maior tendência na sustentação da resposta terapêutica com remissão da doença e suspensão do uso de corticosteróides. Observou-se ainda que, no grupo placebo, não houve cicatrização da mucosa na 10ª semana, enquanto os pacientes que receberam infliximab, nas doses de 5 e 10 mg/kg, a cicatrização foi verificada em 31% dos casos. Os efeitos colaterais mais observados foram cefaléia, urticária, dor abdominal e náusea (20-30% dos casos).

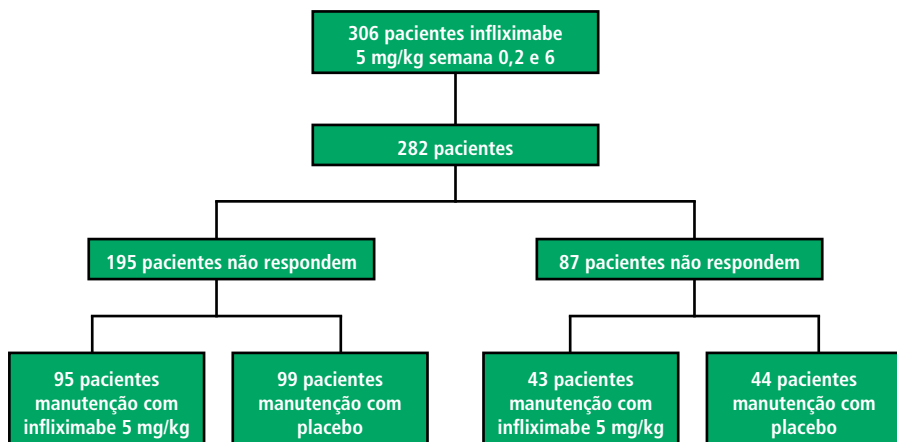
3) Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study.

Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ- 2004

Realizado de janeiro de 2000 a outubro de 2001, trata-se de um estudo multicêntrico, duplocego, randomizado e placebo-controlado realizado em 45 locais: 34 nos Estados Unidos, 9 na Europa e 2 em Israel. O estudo incluiu pacientes acima de 18 anos, de sexo feminino e masculino, com doença de Crohn que apresentassem uma ou mais fistulas com drenagem, incluindo fistulas perianais e enterocutâneas, por pelo menos 3 meses. Tais pacientes podiam estar recebendo outras terapias concomitantes como doses estáveis de 5-aminossalicilatos, corticosteróides orais, azatioprina, mercaptopurina, mofetil micofenolato, metotrexato e antibióticos. Foram excluídos do estudo pacientes com abscessos ou estenoses com indicação cirúrgica ou ainda se tivessem sido tratados previamente com infliximabe.

Foram selecionados 306 pacientes nas condições descritas para receber infusões intravenosas de infliximabe na dose de 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. O paciente era respondedor se fosse observada resposta nas semanas 10 e 14. Na semana 14, os pacientes respondedores eram randomizados para receber a manutenção de infliximabe (5 mg/kg, a cada 8 semanas até a semana 46) ou para o grupo placebo (placebo no mesmo esquema do grupo anterior). Os pacientes não-respondedores ao tratamento inicial também foram randomizados para receber manutenção de placebo e de infliximabe na mesma dose para analisar a proporção de pacientes que poderia responder ao tratamento de manutenção. Perda de resposta foi definida como recrudescência das fistulas, necessidade de mudança da medicação ou de terapia adicional para persistência ou piora da atividade da doença, ou necessidade de procedimento cirúrgico. Resposta completa foi definida como ausência de fistulas drenantes. Os pacientes foram avaliados nas semanas 0, 2, 6, 10, 14, 22, 30, 38, 46 e 54, sendo examinadas as fistulas. O Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) foi realizado nas semanas 0, 14, 30 e 54; o Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBSQ) (para avaliação da qualidade de vida) foi realizado nas semanas 0, 2, 10, 14, 30 e 54.

Dos 306 pacientes selecionados, 282 receberam infusões de 5 mg/kg de infliximabe nas semanas 0, 2 e 6, sendo randomizados na semana 14 (24 pacientes foram excluídos por não consentirem ou suspenderem a participação no estudo e efeitos adversos). Os 195 pacientes respondedores foram randomizados em grupo placebo (99 pacientes) e manutenção com infliximabe (96 pacientes). Os 87 pacientes remanescentes que não tiveram resposta também foram randomizados para um grupo placebo (44 pacientes) e outro de manutenção de infliximabe (5 mg/kg, de 8 em 8 semanas), com 43 pacientes



site <http://www.remicade.com.br>

Pacientes que apresentaram resposta inicial e foram randomizados para manutenção de infliximabe demoraram mais tempo para parar de responder que o grupo placebo ($p < 0,001$). Após a randomização, o tempo médio de resposta foi de 14 semanas no grupo placebo contra 40 semanas no grupo que continuou a receber o infliximabe. Cerca de 62% (61 pacientes) do grupo placebo perdeu a resposta comparado a 42% (40 pacientes) do grupo de manutenção com infliximabe. Na semana 54, 23% dos pacientes do grupo placebo (23 de 98) ainda mantinha resposta comparado a 46% (42 de 91 pacientes) do grupo de manutenção do infliximabe. Houve queda do escore IADC de apenas 6% no grupo placebo contra 36% no grupo de manutenção do infliximabe na semana 54.

Fístulas continuam sendo complicações desafiadoras na doença de Crohn com importantes repercussões. Os resultados do ACCENT II indicam que o tratamento de manutenção com infliximabe a cada 8 semanas é superior à infusão placebo em pacientes que obtiveram resposta ao esquema de indução das semanas 0, 2 e 6. Aproximadamente o dobro do número de pacientes que receberam terapia de manutenção de infliximabe, comparados ao grupo de manutenção de placebo, tiveram fechamento completo e mantido das fístulas até a semana 54 do estudo.

Em conclusão, pode-se afirmar que entre os pacientes com doença de Crohn fistulizante cujas fístulas fecharam após terapia de indução com infliximabe (semanas 0, 2 e 6), a manutenção de infusões de infliximabe em intervalos fixos mantém as fístulas fechadas por um período maior que infusões de placebo.

4) Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas definidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento com Infliximab de pacientes com Doença de Crohn, através do SUS (Sistema Unificado de Saúde).

Critérios de Inclusão no Protocolo de Tratamento:

Serão incluídos pacientes com Doença de Crohn em uma das situações abaixo:

- a.** doença intestinal ativa, ou seja, IADC > 150;
- b.** remissão clínica, ou seja, IADC < 150;
- c.** remissão cirúrgica (pacientes submetidos a ressecções intestinais com retirada completa de todos segmentos com acometimento macroscópico);
- d.** pacientes com fístulas enterocutâneas, perianais ou abdominais.

Critérios de Exclusão não deverão ser incluídos no Protocolo de tratamento os pacientes nas situações abaixo:

- a.** menos de 12 anos;
- b.** contra-indicação à utilização dos medicamentos presentes neste protocolo;
- c.** discordância dos termos do Consentimento informado

Tratamento e Forma de Administração

O tratamento da Doença de Crohn é definido segundo a sua localização, grau de atividade e complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Definir o grau de atividade é complicado devido à multiplicidade de sintomas possíveis e à freqüente co-existência de sintomas de intestino irritável em um mesmo paciente. Índices endoscópicos de atividade também não se mostraram úteis por não terem uma boa correlação com sintomas. O IADC também pode ser utilizado para subdividir os pacientes de acordo com a intensidade de atividade inflamatória, de acordo com o esquema a seguir:

- Em remissão: pacientes com IADC abaixo de 150.
- Doença leve a moderada: IADC entre 150-219.
- Doença moderada a grave: IADC entre 220-450.
- Doença grave a fulminante: IADC acima de 450.

Tratamento da Doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante:

Corticóide parenteral deve ser usado nessa situação, embora não haja estudos definindo a dose mais apropriada. O American College of Gastroenterology recomenda corticóide intravenoso em dose equivalente a 40-60 mg de prednisona. Pacientes que não responderem ao corticóide intravenoso podem responder a ciclosporina parenteral, segundo resultado de estudo não controlado. Não existe benefício do uso de Ciclosporina a longo prazo, contudo um estudo não controlado mostra benefício do uso de azatioprina como manutenção da remissão induzida por ciclosporina, sugerindo que a ciclosporina possa ser uma ponte para o emprego de azatioprina nessa situação.

Conduta recomendada: esses pacientes devem ser preferencialmente tratados em hospitais terciários. Devem receber terapia de suporte com reidratação, transfusões e suporte nutricional se clinicamente indicado. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea. A avaliação cirúrgica deve ser solicitada se houver suspeita de obstrução. Inicia-se com 100 mg hidrocortisona IV, de 8 em 8 h, se não houver contra-indicação. Após a melhora clínica e a retomada da via oral pode-se trocar o corticóide parental por 40-60 mg de prednisona VO, sendo, após, tratados da mesma forma que os pacientes com doença moderada a grave.

Pacientes que não responderem ao corticóide parental podem ser tratados com ciclosporina IV (início 4mg/kg IV, após titulado pelo nível sérico). Devido à toxicidade, interações medicamentosas, infecções oportunistas e dificuldade de acerto na dose, é fortemente aconselhável que a ciclosporina seja usada apenas em centros com experiência no seu uso.

Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Pode-se avaliar a necessidade do uso de infliximab (5 mg/kg IV em dose única) em casos de falha ao corticóide. Este tratamento poderá ser repetido, nos pacientes respondedores, se houver nova agudização. Os intervalos entre as administrações de infliximab não devem ser menores de oito semanas. Como alternativa de manutenção após o uso de infliximab, pode-se utilizar talidomida na dose de 50-200 mg por dia.

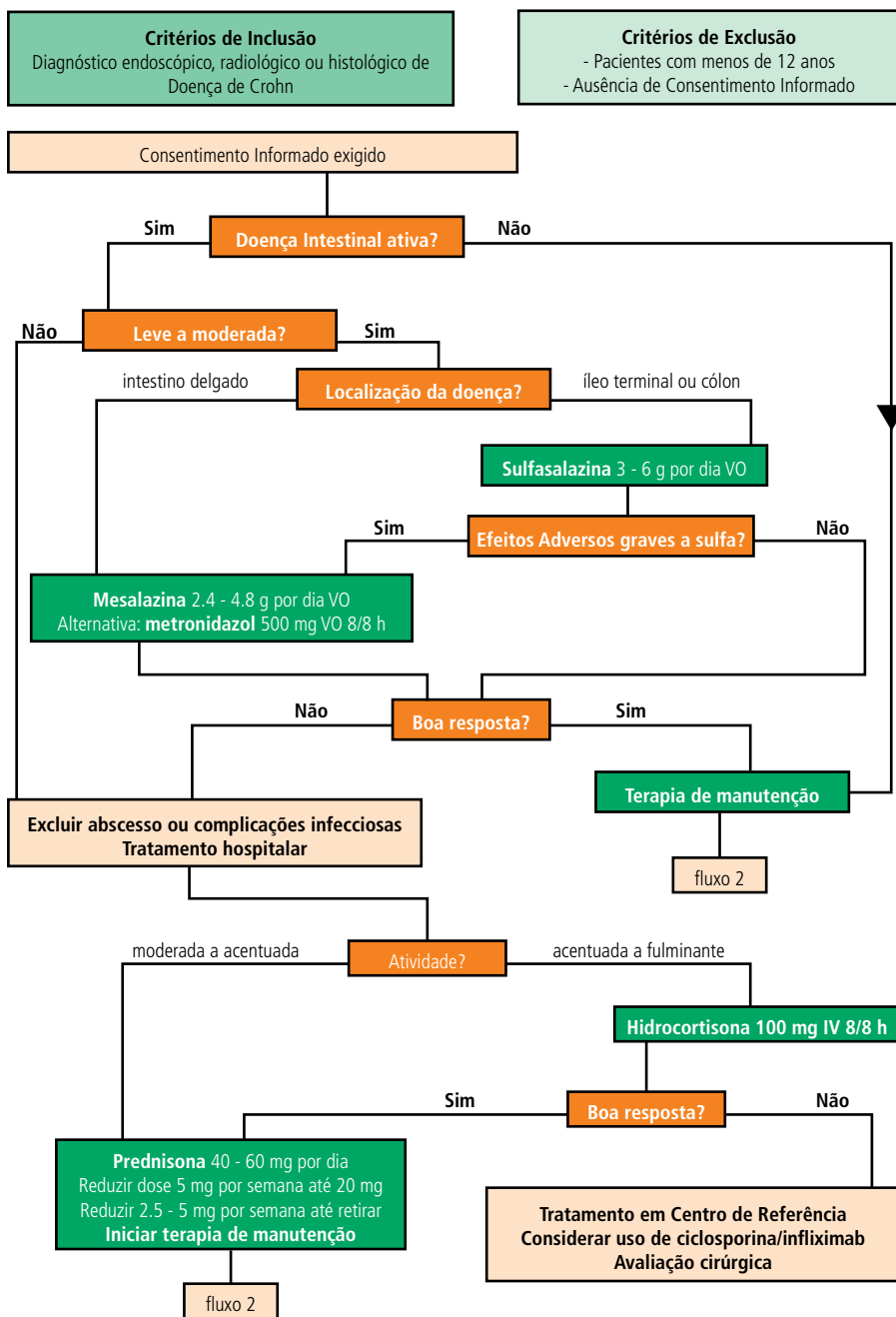
Tratamento da Doença de Crohn complicada por fístulas

Um ensaio clínico avaliou o benefício de infliximab, utilizado em 3 doses consecutivas, em 94 pacientes com fístulas abdominais e perineais. Houve diferença estatística na taxa de pacientes que obtiveram fechamento completo das fístulas nos dois grupos que usaram infliximab 5 mg/kg versus o grupo que utilizou placebo (55% versus 13%). Contudo, a duração média do efeito benéfico foi de apenas 3 meses e não existem estudos ainda sobre a eficácia de doses repetidas nessa situação. Também não há evidência de que o infliximab seja melhor do que as alternativas delineadas acima. O NICE - National Institute for Clinical Excellence do Reino Unido não indica tratamento com infliximab nesta condição clínica. Não existem estudos da profilaxia secundária após a correção cirúrgica das fístulas.

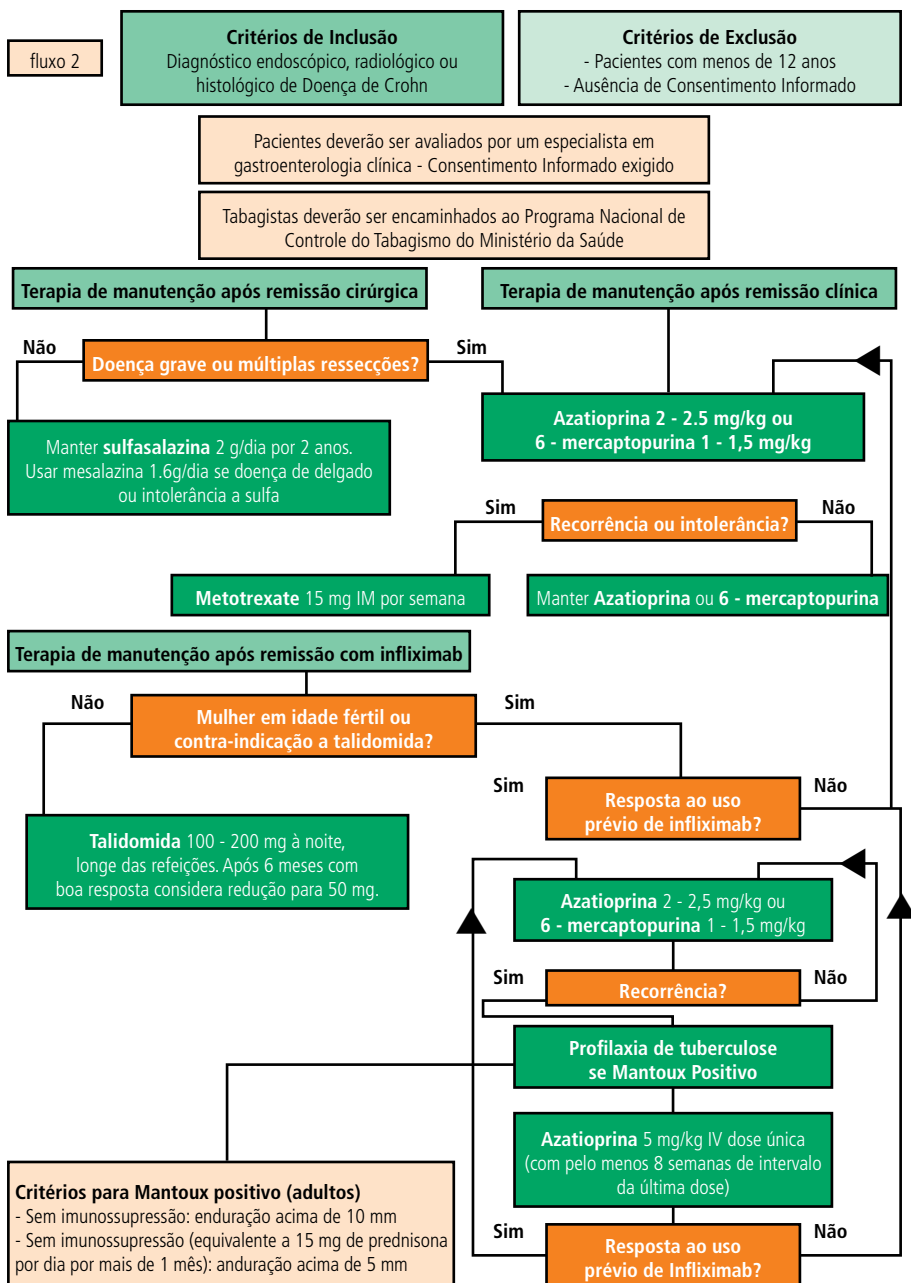
Benefícios Esperados com o Tratamento:

- Em pacientes com doença ativa, o benefício esperado é a remissão dos sintomas, definida como IADC abaixo de 150, e a manutenção deste estado por pelo menos 6 meses.
- Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências, definidas como um IADC acima de 150 e um aumento do IADC de pelo menos 70 pontos. Espera-se que as drogas em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem consideradas efetivas.
- Em pacientes com fístulas, o objetivo primário é o fechamento de todas elas (ausência de drenagem, com compressão leve do trajeto fistuloso, durante um mês) e a manutenção deste estado sem o surgimento de novas fístulas por pelo menos 6 meses.

ENTRA FLUXOGRAMA - FASE AGUDA



ENTRA FLUXOGRAMA - FASE MANUTENÇÃO



CrITÉRIOS para Mantoux positivo (adultos)

- Sem imunossupressão: endureção acima de 10 mm
- Sem imunossupressão (equivalente a 15 mg de prednisona por dia por mais de 1 mês): endureção acima de 5 mm

Análise do Custo de Insumo

CUSTO TRATAMENTO COM INFLIXIMAB

- Início: 5mg/kg IV
- Seguidos de 5mg/kg na 2ª semana e 6ª semana, e após a cada 08 semanas. Total de doses previstas em 01 ano de tratamento - 08 doses.
- Apresentação: Infliximab - Remicade - 10mg/ml frasco de 10ml
- Cálculo do custo* - supondo um cliente de 70 Kg.
- 350mg _ 4 frascos de 100 mg
- Tratamento: 8 doses de 350 mg
- Cada dose de 100 mg custa: R\$ 2.933,68 x 4 = R\$ 11.734,72 350mg
- Custo de 08 doses de 350 mg: **R\$ 93.877,76/ano de tratamento**

Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade da Unimed-Rio recomenda a incorporação da medicação INFLIXIMAB para o tratamento da Doença de Crohn ativa moderada a grave e/ou fistulizante objetivando-se a redução dos sinais e sintomas, na redução no número de fístula(s), em pacientes que apresentarem resposta inadequada à terapia convencional e na manutenção da remissão da Doença de Crohn.

Referências Bibliográficas

1. Glickman RM. Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, and Crohn's disease. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. eds. 13th ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, Inc. 1991;1268-1281.
2. Feagan BG, McDonald JWD, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. N Eng J Med 1994;330:1846-1851.
3. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. N Eng J Med 1996;334(13):841-848.
4. Johnson JE, Sessions JT. Fistula Management. In: Bayless TM, ed. Current Management of Inflammatory Bowel Disease. Philadelphia: B.C. Decker, Inc. 1989;275-278.
5. Korelitz BJ, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. Digestive Diseases and Sciences 1985; 30(1):58-64.
6. Present DH, Lictiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. Dig Dis Sci 1994; 39:374-380.
7. Van Deventer SJH. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. Gut 1997;40:443-448.
8. Eigler A, Sinha B, Hartmann G, Endres S. Taming TNF: strategies to restrain this proinflammatory cytokine. Immunology Today 1997;18(10):487-492.
9. Data on file, Centocor, Inc.
10. Flynn RM, Palladino MA. TNF and TGF- β : The opposite sides of the avenue? In: Beutler B, ed. Tumor Necrosis Factors: The Molecules and Their Emerging Role in Medicine. New York, NY: Raven Press, Ltd.; 1992:134.
11. Gamble JR, Smith WB, Vadas MA. TNF modulation of endothelial and neutrophil adhesion. In: Beutler B, ed. Tumor Necrosis Factors: The Molecules and Their Emerging Role in Medicine. New York, NY: Raven Press, Ltd.; 1992:72-73.
12. Waage A. Presence and involvement of TNF in septic shock. In: Beutler B, ed. Tumor Necrosis Factors: The Molecules and Their Emerging Role in Medicine. New York, NY: Raven Press, Ltd.; 1992:277.
13. Silberstein DS. The effects of TNF on eosinophils and eosinophilia-associated disease. In: Beutler B, ed. Tumor Necrosis Factors: The Molecules and Their Emerging Role in Medicine. New York, NY: Raven Press, Ltd.; 1992:102.

14. Ghezzi P. TNF and the liver. In: Beutler B, ed. *Tumor Necrosis Factors: The Molecules and Their Emerging Role in Medicine*. New York, NY: Raven Press, Ltd.; 1992:88-89.
15. Poltorak A, Peppel K, Beutler B. Receptor-mediated label-transfer assay (RELAY): a novel method for the detection of plasma tumor necrosis factor at attmolar concentrations. *J Immunol Methods* 1994;169:93-99.
16. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, Stephens S, MacDonald TT. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992;339:89-91.
17. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Serum concentrations of tumour necrosis factor- α in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:7105-7109.
18. Stronkhorst A, Jansen J, Tytgat GNJ, van Deventer SJH. Soluble IL2 and TNF receptor p55 and p75 in Crohn's disease (abstract). *Gastroenterology* 1994;104:779A.
19. Reimund J-M, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Kenney JS, Baumann R, Poindron P, Duclos B. Increased production of tumour necrosis factor- α , interleukin-1b, and interleukin-6 by morphologically normal intestinal biopsies from patients with Crohn's disease. *Gut* 1996;39:684-689.
20. Watkins PE, Warren BF, Stephens S, Ward P, Foulkes R. Treatment of ulcerative colitis in the cottontop tamarin using antibody to tumour necrosis factor alpha. *Gut* 1997;40:628-633.
21. Powrie F, Leach MW, Mauze S, Menon S, Barcomb Caddle L, Coffman RL. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RB^{hi} CD4⁺ T cells. *Immunity* 1994;1:553-562.
22. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1979;70:439-444.
23. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al. Quality of Life: A valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106:287-296.
24. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor- α for Crohn's disease. *N Eng J Med* 1997;337:1029-1035.
25. Van Dulleman HM, Van Deventer SJH, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129-135.