

Adalimumabe para pacientes com doença de Crohn complicada por abscesso intra-abdominal: um estudo multicêntrico, observacional, de coorte, prospectivo (estudo MICA)

AdaliMumab for patients with Crohn's disease Complicated by intra-abdominal Abscess: a multicentre prospective, observation cohort study (The MICA study)

Artigo Comentado

MICA

Dra. Gilmara Pandolfo Zobot

CRM-RS 24.108

Profa. Dra. Ornella Sari Cassol

CRM-RS 35.637



HUMIRA® (adalimumabe) para pacientes com doença de Crohn complicada por abscesso intra-abdominal: um estudo multicêntrico, observacional, de coorte, prospectivo (estudo MICA)

Comentário do artigo: Pineton de Chambrun G, Pariente B, Seksik P, et al. Adalimumab for patients with Crohn's disease complicated by intra-abdominal abscess: a multicentre, prospective, observational cohort study. J Crohns Colitis. 2019;13(1):S616.¹

Resumo

Revisão: O manejo da DC, complicada por um abscesso intra-abdominal, é desafiador. Frequentemente a cirurgia, com ressecção intestinal tardia, é recomendada nessa situação.

Objetivos: Estimar a taxa de sucesso do HUMIRA® (adalimumabe) em pacientes com DC complicada por abscesso intra-abdominal, depois de resolução completa de sepse e abscesso, além de identificar fatores preditivos de sucesso.

Métodos: Realizou-se um estudo de coorte, observacional, prospectivo e multicêntrico em pacientes com DC complicada por abscesso intra-abdominal. Os pacientes que foram tratados previamente com anti-TNF, no momento da ocorrência do abscesso, e pacientes com abscesso pós-operatório não foram elegíveis. Foram incluídos no estudo os pacientes com resolução completa da sepse e do abscesso, confirmados por ERM no início do estudo. Os pacientes receberam 160 mg de HUMIRA® (adalimumabe) na semana zero, 80 mg na segunda semana e, depois, 40 mg a cada duas semanas. O desfecho primário foi o sucesso do HUMIRA® (adalimumabe) na 24ª semana, definido como a não utilização de esteroides depois da 12ª semana da inclusão no estudo, ausência de ressecção intestinal ou recorrência de abscesso, sem recidiva clínica (CDAI > 220 ou IHB > 4 e PCR > 10 mg/L em duas consultas consecutivas).

Resultados: De abril de 2013 a dezembro de 2017, 190 pacientes de 27 centros GETAID foram rastreados. Setenta e três pacientes foram excluídos e 117 foram analisados para o *endpoint* primário. A idade

mediana de inclusão foi de 28 anos (intervalo interquartil 24-36), 58 (50%) eram do sexo masculino e 39 (35%) eram tabagistas ativos. A duração média da doença, antes da ocorrência do abscesso, foi de 2,4 (0-58,7) meses. Dois terços (28%) dos pacientes apresentavam exposição prévia a tiopurinas. DC do intestino delgado foi responsável pelos abscessos intra-abdominais em 101 (86%) dos pacientes. O tamanho médio dos abscessos foi de 25 (18-40) mm. ERM no início mostrou um trajeto fistuloso em 67 (58%) dos pacientes. Onze (9%) pacientes realizaram drenagem percutânea do abscesso e 114 (97%) pacientes receberam antibióticos por uma duração média de 21,5 (8-31) dias. O valor médio da PCR e da albumina, depois da resolução do abscesso, foi de 5 (2-9) mg/L e 3,9 (3,6-4,3) mg/L, respectivamente. Na 24ª semana, 87/117 (71%) pacientes, que receberam HUMIRA® (adalimumabe) obtiveram sucesso. Dez (9%) pacientes realizaram ressecção intestinal. Pelo menos um efeito adverso grave foi relatado em 43 pacientes, com recidiva do abscesso intra-abdominal, outras infecções e alterações gastrointestinais, incluindo piora da DC. Nenhuma morte foi relatada.

Conclusões: Nessa coorte prospectiva de pacientes com DC complicada por abscesso intra-abdominal, o sucesso do HUMIRA® (adalimumabe) foi observado em 71% dos casos na 24ª semana. Durante esse período, 9% dos casos apresentaram recidiva do abscesso e 9% necessitaram de ressecção intestinal. Nenhuma morte foi relatada. A investigação dos fatores preditivos do sucesso do HUMIRA® (adalimumabe) está em andamento.

Comentado por:

Dra. Gilmara Pandolfo Zabet

CRM-RS 24.108

Coloproctologista do Hospital Moinhos de Vento; Mestre e Doutora em Clínica Cirúrgica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Membro da European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO); Membro Titular do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) e Coordenadora do Estado do Rio Grande do Sul do GEDIIB

Profa. Dra. Ornella Sari Cassol

CRM-RS 35.637

Coloproctologista do Hospital de Clínicas de Passo Fundo; Doutoranda em Clínica Cirúrgica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS); Mestre em Promoção da Saúde; Preceptora do Programa de Cirurgia Geral da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS); Professora de Coloproctologia da IMED; Membro Titular do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) e Coordenadora do Estado do Rio Grande do Sul do GEDIIB

Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas por um processo inflamatório crônico que compromete o trato digestório. As principais formas de apresentação são a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU).^{2,4} Embora incomuns, as DII apresentam características de cronicidade, gravidade, evolução e morbidade que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes, e aumento de risco de hospitalizações e cirurgia.^{4,5}

Danos transmuralis graves, causados pela inflamação da parede intestinal, resultam no desenvolvimento de um abscesso intra-abdominal em aproximadamente 20% dos pacientes com DC.⁶

Nesses casos devemos, sempre que possível, evitar o uso de corticoides, uma vez que são pacientes graves, com foco infeccioso, e que na falha de resposta clínica, necessitarão ser submetidos a procedimento cirúrgico.

O manejo da DC complicada por abscesso intra-abdominal ainda é desafiador. O tratamento envolve um abrangente leque de opções, desde a abordagem cirúrgica, como também a drenagem percutânea, guiada com ecografia ou tomografia, o uso de antimicrobianos, de forma isolada, ou mesmo o tratamento clínico com terapia biológica.^{6,7}

Até o presente estudo, ainda não há um consenso se a terapia medicamentosa com *anti-tumor necrosis factor* (anti-TNF) pode ser uma opção efetiva para esses pacientes. As diretrizes recomendam a consideração de todas as opções de tratamento; no entanto, poucas

evidências estão disponíveis para orientar a tomada de decisão inicial em pacientes que apresentam um novo abscesso intra-abdominal por DC. Os exames de imagem, tomografia computadorizada e ressonância magnética fornecem excelentes detalhes da atividade da doença inflamatória e dos danos estruturais da parede intestinal, alterações não avaliadas pela ileocolonosopia.⁶⁻⁸

O HUMIRA® (adalimumabe) é um anticorpo monoclonal administrado via subcutânea, recombinante, totalmente humano, imunoglobulina G1, que se liga com alta afinidade e especificidade ao TNF humano, mas não à linfotóxina, e modula respostas biológicas induzidas ou reguladas pela TNF. Ensaios controlados demonstraram a eficácia do HUMIRA® (adalimumabe) no tratamento de pacientes com DC, RCU, artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e psoríase.⁹

Danos transmuralis graves, causados pela inflamação da parede intestinal, resultam no desenvolvimento de um abscesso intra-abdominal em aproximadamente 20% dos pacientes com DC⁶

Metodologia

Trata-se de um estudo de coorte, observacional, prospectivo e multicêntrico em pacientes com DC complicada com abscesso intra-abdominal. Foram incluídos no estudo os pacientes com resolução completa da sepse e do abscesso, confirmados por enterorressonância magnética (ERM) no início do estudo. Os pacientes receberam 160 mg de HUMIRA® (adalimumabe) na semana zero, 80 mg na segunda semana e, depois, 40 mg a cada duas semanas. Não entraram no estudo os pacientes que foram tratados previamente com anti-TNF, no momento da ocorrência do abscesso, e pacientes com abscesso pós-operatório. O *endpoint* primário foi avaliar o sucesso do HUMIRA® (adalimumabe) na 24ª semana, definido como a não utilização de esteróides depois da 12ª semana da inclusão no estudo, ausência de ressecção intestinal ou recorrência de abscesso, sem recidiva clínica (*clinical disease activity index* [CDAI] > 220 ou índice de Harvey-Bradshaw [IHB] > 4 e proteína C-reativa [PCR] > 10 mg/L em duas consultas consecutivas) (Figura 1). A segurança e a tolerabilidade do HUMIRA® (adalimumabe) foram monitoradas pela ocorrência de eventos adversos sérios, exames laboratoriais e sinais vitais.¹

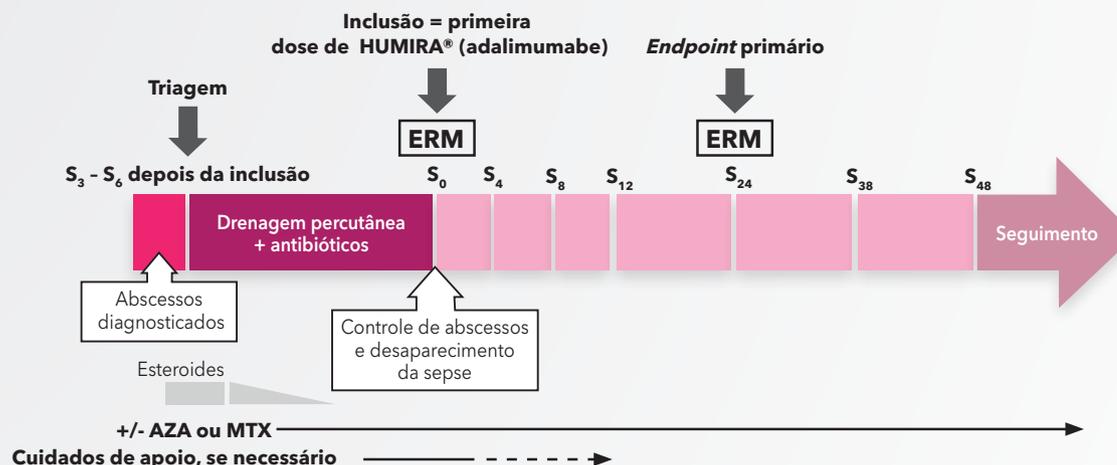
Resultados

No total, 190 pacientes de 27 centros GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires) foram rastreados, no período de abril de 2013 a dezembro de 2017. Destes, 117 foram analisados para o *endpoint* primário e 73 foram excluídos. A mediana de idade de inclusão foi de 28 anos, com um intervalo interquartil de 24-36.

A metade dos pacientes pertenciam ao sexo masculino e 35% eram tabagistas no momento do estudo. A duração média da doença, antes da ocorrência do abscesso, foi de 2,4 (0-58,7) meses. Dois terços dos pacientes apresentavam exposição prévia a tiopurinas. DC do intestino delgado foi responsável pelos abscessos intra-abdominais em 86% dos pacientes. O tamanho médio dos abscessos foi de 25 (18-40) mm. ERM no início mostrou um trajeto fistuloso em 58% dos pacientes. Onze (9%) pacientes realizaram drenagem percutânea do abscesso e 114 (97%) pacientes receberam antibióticos por uma duração média de 21,5 (8-31) dias. Os valores médios da PCR e da albumina, depois da resolução do abscesso, foram de 5 (2-9) mg/L e 3,9 (3,6-4,3) mg/L, respectivamente.¹

A taxa de sucesso do HUMIRA® (adalimumabe) em pacientes com DC complicada por abscesso intra-abdominal, depois da resolução completa de sepse e abscesso, na 24ª semana, foi de 71% (Figura 2). Dez pacientes (9%) apresentaram recidiva do abscesso intra-abdominal e dez (9%) pacientes realizaram ressecção intestinal.¹

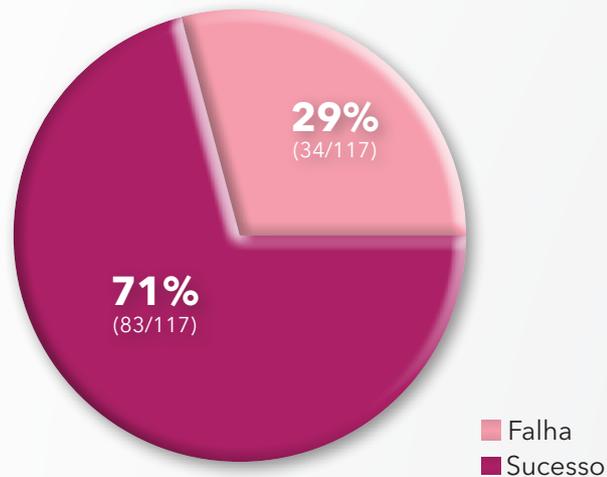
O HUMIRA® (adalimumabe) mostrou ter um perfil de segurança aceitável nesse grupo de pacientes, com DC grave e fenótipo fistulizante. No estudo MICA, foi observado efeito adverso grave em 43 pacientes (34%). Distúrbios gastrointestinais, como obstrução, em 17 pacientes (13%), piora da DC, em dez pacientes (8%), e pancreatite em um paciente (0,8%). Infecções como recorrência do abscesso em dez pacientes (9%), tuberculose em dois pacientes (1,5%), infecções de pele em um paciente (0,8%), artrite séptica em um paciente (0,8%) e infecção de cateter venoso central em um paciente (0,8%). Artralgia foi evidenciada em um paciente. Nenhuma morte foi relatada.¹



S: semana; AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; ERM: enterorressonância magnética.

Adaptada de Pineton de Chambrun G et al., 2019.¹

Figura 1. Desenho do estudo.



Adaptada de Pineton de Chambrun et al., 2019.¹
Figura 2. Endpoint primário.

Comentários finais

A DC com fenótipo fistulizante, complicada com abscesso intra-abdominal representa um dos cursos clínicos mais desafiadores para tratamento. Em geral, são pacientes debilitados, com marcadores inflamatórios alterados, associados a algum grau de desnutrição. Até recentemente, esses pacientes eram encaminhados para tratamento cirúrgico, porém a gravidade do quadro abdominal associada às más condições cirúrgicas faziam com que, muitas vezes, esses pacientes necessitassem de estomas temporários, longos períodos de hospitalização ou mesmo múltiplos procedimentos

cirúrgicos.^{5,6,8}

Com o advento da terapia biológica, em especial os anti-TNF, a abordagem dos pacientes portadores de DC grave tomou uma nova rota, mais conservadora. A partir dos bons resultados dessa nova classe de tratamento, o grupo GETAID decidiu avaliar esse perfil de pacientes de uma forma mais conservadora, tentando, inicialmente, um tratamento clínico.^{1,9}

O estudo MICA avaliou um grupo expressivo de pacientes com um perfil grave: fenótipo fistulizante, jovens, com menos de 40 anos de idade, a metade deles pertencendo ao sexo masculino, dois terços sendo tabagistas ativos e expostos previamente a tiopurinas. Somam-se a isso complicações por abscessos intra-abdominais. O principal objetivo foi avaliar a taxa de sucesso do HUMIRA® (adalimumabe) na resolução desse quadro clínico. E o mais surpreendente foi o resultado: aproximadamente 70% dos pacientes encontravam-se com resolução da sepse e do abscesso na semana 24 e sem a utilização de esteróides. Apenas 9% apresentaram recidiva do abscesso, e o mesmo percentual, ressecções cirúrgicas, além de baixa taxa de complicações graves e nenhuma morte.¹

Na prática clínica diária, é comum nos depararmos com este perfil de pacientes mais graves e, num primeiro momento, ficamos apreensivos em indicar um tratamento conservador. O estudo MICA mostrou um perfil de segurança neste grupo de pacientes, além de expressivas taxas de sucesso.

O outro objetivo desse estudo, identificar fatores preditivos de sucesso, ainda está em andamento e certamente contribuirá na escolha dos pacientes que irão se beneficiar com essa abordagem terapêutica como tratamento inicial.

Aproximadamente 70% dos pacientes encontravam-se com resolução da sepse e do abscesso na semana 24 e sem a utilização de esteróides¹

Referências

1. Pineton de Chambrun G, Pariente B, Seksik P, et al. Adalimumab for patients with Crohn's disease complicated by intra-abdominal abscess: a multicentre, prospective, observational cohort study. *J Crohns Colitis*. 2019;13(1):S616.
2. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
3. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1197-206.
4. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;29(4):357-62.
5. KATZ JA. Management of inflammatory bowel disease in adults. *J Dig Dis*. 2007;8(2):65-71.
6. Perl D, Waljee AK, Bishu S, et al. Imaging features associated with failure of nonoperative management of intraabdominal abscesses in Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(12):1939-44.
7. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(2):135-49.
8. Nguyen DL, Sandborn WJ, Loftus E V, et al. Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(4):400-4.
9. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterol*. 2007;132(1):52-65.



