



• U C •

FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIOGO DA CRUZ BARROS

***TDM na doença de Crohn, a propósito de caso clínico.***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTROENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR. FRANCISCO PORTELA

MARÇO DE 2019

# **TDM na Doença de Crohn, a propósito de caso clínico**

Diogo da Cruz Barros <sup>a</sup>, Francisco Portela, MD<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, <sup>b</sup> Serviço de Gastroenterologia,  
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Diogo da Cruz Barros

Rua do Barreiro, Valongo

4440-605, Valongo, Porto, Portugal

dcbarros@gmail.com

## RESUMO

**Introdução:** Neste caso clínico, apresento um paciente com Doença de Crohn (DC) de difícil controlo onde foi utilizado Therapeutic Drug Monitoring (TDM) como guia para doseamento de Infliximab (IFX).

**Caso clínico:** Homem de 32 anos seguido por Doença Inflamatória Intestinal desde 2002 em quem após episódio fistulizante é confirmada uma DC. Devido ao difícil controlo da doença de base, ao recurso a diversas cirurgias e ao quadro fistulizante extenso é decidido usar terapêutica biológica com Infliximab (IFX), que foi guiada recorrendo ao uso de TDM. Inicialmente houve uma resposta parcial com melhoria sintomática, no entanto esta não foi de longa duração, com perda de resposta ao fim de 9 meses.

**Conclusões:** O TDM é um mecanismo de monitorização que mostra eficácia na indução e manutenção de níveis terapêuticos, permitindo otimização de cada fármaco, o que é de grande interesse quando existem poucas opções terapêuticas, como acontece na DC. Este caso clínico vai ao encontro da evidência atual tendo sido possível obter uma remissão parcial inicial com subsequente perda de resposta a longo prazo.

**Palavras-chave:** Crohn, TDM, Infliximab

## **ABSTRACT**

**Introduction:** In this case report, we present a patient with Crohn's Disease (CD) of difficult control in which Therapeutic Drug Monitoring (TDM) was used to guide Infliximab (IFX) therapy.

**Clinical Case:** A 32 years old male followed due to an Inflammatory Bowel Disease since 2002 is definitively diagnosed with CD after fistulising event. Due to the difficult control of the disease, need for several surgeries and extensive fistulisation, TDM guided biologic therapy with IFX is instituted. TDM was initially effective in inducing a partial response, however it was ineffective in the long term.

**Conclusion:** TDM is a promising tool showing good results in inducing and maintaining therapeutic levels of IFX, thus allowing for great optimization of each drug which is very important in diseases where there are restricted therapeutic options such as CD. This clinical case is in accordance with recent evidence, allowing for an initial partial response, with, however, no long term effectiveness.

**Key-words:** Crohn, TDM, Infliximab

## **Introdução**

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) é um mecanismo de monitorização terapêutica que avalia níveis séricos de determinado fármaco, geralmente níveis vale (NV). Esta estratégia baseia-se na premissa de que existe uma relação entre a duração da exposição a um determinado fármaco e o conseqüente efeito deste no organismo assim como grande variabilidade interindividual na metabolização (farmacocinética) e na magnitude e duração da resposta ao fármaco (farmacodinâmica).<sup>1</sup>

TDM é geralmente utilizado em fármacos que tenham um índice terapêutico estreito, variabilidade farmacocinética, concentrações alvo difíceis de atingir ou que causem reações adversas.<sup>2</sup>

Atualmente, na gestão terapêutica de pacientes com Doença de Crohn (DC) temos duas vias a considerar: A via baseada na clínica (a mais usada) e que pode ainda ser auxiliada pelo TDM, denominado TDM reativo. E o TDM proativo, sendo este, neste caso, o preferido para avaliação da evolução do doente.<sup>1</sup>

Neste caso clínico relato uma DC de difícil controlo no qual o TDM ajudou a definir o esquema terapêutico.

## **Caso clínico**

Doente do sexo masculino, de 36 anos, caucasiano, fumador, seguido por Doença Inflamatória Intestinal desde 2002, em que, após episódio fistulizante em 2015 se confirmou uma DC.

A história deste doente começa em 2002, quando foi diagnosticado com Colite Ulcerosa e tratado com Mesalazina e corticóides, no entanto em 2015 inicia quadro de pneumatúria e fecalúria e é submetido a sigmoidectomia, apendicectomia incidental e sutura de orifício fistuloso vesical. Na sequência deste episódio fistulizante, com recurso à peça cirúrgica obtida o diagnóstico de DC é confirmado. Uma semana depois complica com uma deiscência da anastomose e abcesso pericólico, sendo novamente submetido a cirurgia de drenagem na qual se opta por realizar uma ileostomia em ansa.

Em março de 2016, inicia quadro semelhante ao anterior e a tomografia computadorizada (TC) revela duas coleções líquidas, no entanto não revela trajeto fistuloso nem extravasamento vesical, sendo apenas submetido a terapia médica. Em junho recidiva da fístula enterovesical

e realiza uma laparotomia exploradora com excisão do trajeto fistuloso, ressecção da anastomose colo-retal e re-anastomose. A peça cirúrgica obtida é sugestiva de uma DC em atividade. Em julho não apresenta clínica de fístula, no entanto apresenta várias dejeções diárias, anemia, 8,9g/dL, e aumento de marcadores inflamatórios, proteína C reativa (PCR) 8,97.

A 5 de agosto de 2016 inicia terapia biológica com Infliximab na dose de 315mg e mantém Lopicortinolo 5mg e Azatioprina 100mg. Em novembro, apresenta-se na consulta com dores articulares, mais referidas ao joelho e tornozelo que refere terem tido início em outubro e com uma dejeção diária com vestígios hemáticos.

Em janeiro de 2017, encontra-se com bom estado geral, diminuição de parâmetros inflamatórios e sem dores nem diarreia, referindo apenas uma dejeção diária e PCR 3,91. No entanto a anemia mantém-se, 10,9 g/dL, pelo que inicia Ferro oral, mantém Azatioprina 100mg e tenta reduzir o Lopicortinolo. Através do TDM é possível evidenciar que o IFX não se encontra em níveis terapêuticos, 0,6 µg/mL, pelo que a dose é ajustada para 450mg. Tendo em conta a estabilização da doença de base, em março realiza cirurgia eletiva de reconstrução de trânsito e, na sequência desta, em abril desenvolve quadro sub-oclusivo. Não sendo revelada nenhuma estenose no estudo imagiológico, opta-se por terapia médica. Em maio é novamente internado por apresentar um quadro de dor tipo cólica no epigastro e hipogastro, sem irradiação, associado a febre, diarreia e vômitos inicialmente alimentares e depois biliares, sem sangue. Realiza TC no Serviço de Urgência que revela um espessamento parietal difuso, mais no transversos e ângulo hepático com densificação da gordura envolvente. Durante o internamento, realiza colonoscopia que revela estenose não transponível aos 25cm da margem anal com mucosa congestiva, friável, de aspeto “franjado” e ulcerada. Deste internamento tem alta com Azatioprina 100mg, Mesalazina 3g, Ácido Fólico 3g, Metronidazol 500mg 8/8h por mais 10 dias e mantém IFX 450mg. Em junho o IFX é reduzido para 300mg e em Outubro apresenta-se na consulta com bom estado geral. Novamente os NV de IFX encontram-se baixos, 1,88 µg/mL sendo a dose novamente corrigida para 450mg e mantida a Azatioprina 100mg.

Em Janeiro de 2018 encontra-se estável, com dores ligeiras, sem outros sintomas significativos e 1 a 2 dejeções diárias. Em Fevereiro é internado a partir da consulta externa por queixas de astenia e anorexia com cerca de 2 semanas de evolução, associadas a dor abdominal mais nos quadrantes inferiores. Associa-se ainda um quadro diarreico aquoso sem muco ou sangue com início 3 dias antes do internamento. No âmbito deste internamento é realizada colonoscopia que mostra uma estenose dificilmente transponível aos 20cm da margem anal e outra aos 45cm não transponível. O doente recusa no entanto a opção

cirúrgica. Em Abril desenvolve uma fístula entero-cutânea sendo submetido a resseção em bloco do restante cólon e ileon terminal com ileostomia terminal.

I- Resumo do historial clínico.

Ano	Diagnóstico/Complicação	MCDT	Tratamento
2015	Dezembro - Episódio fistulizante.	Biópsia - Cólon com lesões remanejadas com DC de longa evolução.	Sigmoidectomia, apendicectomia incidental e sutura de orifício fistuloso na bexiga.
	Dezembro - Deiscência da anastomose e abscesso pericólico		Cirurgia de drenagem e ileostomia em ansa.
2016	Março - Quadro de fístula entero-vesical sem confirmação imagiológica	TAC revela duas coleções líquidas, mas não revela trajeto fistuloso nem extravasamento vesical.	Terapia médica.
	Junho - Recidiva de fístula entero-vesical		Laparotomia exploradora com excisão do trajeto fistuloso, resseção da anastomose colo-retal e re-anastomose.
2017	Março - Cirurgia eletiva		Reconstrução de trânsito.
	Abril - quadro sub-oclusivo	TAC não revela estenose.  Na radiografia apresenta boa progressão de gastrografina até ao reto.	Terapia médica.
	Maio - novo quadro sub-oclusivo	TAC revela espessamento parietal difuso, mais no transversal e ângulo hepático com densificação da gordura envolvente.  Colonoscopia revela estenose não transponível aos 25cm com mucosa congestiva, friável "franjada", ulcerada	Terapia médica.
2018	Fevereiro – Agudização DC	TAC revela presença de estenose com cerca de 4,5cm de extensão do cego ao descendente com espessamento parietal difuso do cólon.  Colonoscopia – estenose aos 20cm e aos 45cm da margem anal, sendo a última não transponível.	Terapia médica. Discutida opção cirúrgica com o doente tendo sido recusada.



	Abril – Fístula entero-cutânea	TAC (fora dos CHUC) – Revela espessamento parietal difuso do cólon direito.	Resseção em bloco do restante cólon + resseção do ileon terminal + ileostomia terminal.
--	--------------------------------	---	---

MCDT, Métodos complementares de diagnóstico; DC, Doença de Crohn; TAC, Tomografia computadorizada; CHUC, Centro hospitalar da universidade de Coimbra.

## II- Parâmetros analíticos e Níveis vale correspondentes à dose de Infliximab.

	Dose Infliximab	NV Infliximab	Peso do doente	PCR	Hemoglobina
05/08/16	315mg	NA	63kg	8,97	8,9
17/08/16	315mg	NA	67,9kg	NA	NA
14/09/16	315mg	NA	69kg	3,54	12,3
08/11/16	315mg	0,60 µg/mL	71,3kg	2,06	12,2
02/03/17	450mg	0,4 µg/mL	68,5kg	2,12	10,4
07/04/17	450mg	4,00 µg/mL	64kg	11,22	10,8
18/05/17	450mg	NA	58,2kg	13,10	10,4
23/06/17	300mg	NA	55kg	8,85	13,3
02/08/17	450mg	1,88 µg/mL	NA	1,8	14,1
17/10/17	450mg	4,70 µg/mL	63kg	3,81	13,5
30/01/18	300mg	2,9 µg/mL	60kg	4,11	12,9
02/03/18	290mg	NA	58kg	5,81	11,4
29/03/18	350mg	NA	70kg	25,61	10,7

NV, Níveis vale; PCR, Proteína C reativa; NA, Não avaliado.

## Discussão

Está demonstrado que para NV  $\geq 3\mu\text{g/mL}$ ,  $\geq 5\mu\text{g/mL}$  e  $\geq 7\mu\text{g/mL}$ , respetivamente 15%, 8% e 4%, dos pacientes não se encontram em remissão clínica (RC), não existindo correlação entre o aumento da probabilidade de RC para níveis  $>10\mu\text{g/mL}$ .<sup>1</sup> Vaughn *et al.*<sup>3</sup> revelou que a probabilidade de manter IFX aos 5 anos é superior nos doentes submetidos ao TDM (86%) vs não submetidos ao TDM (52%) e que no grupo onde foi realizado TDM vs o grupo onde não foi realizado TDM, 10% e 31%, respetivamente, tiveram de abandonar a terapêutica devido a sintomas recorrentes e reações a infusões. A análise *post-hoc* do estudo SONIC<sup>4</sup> revelou que NV de IFX  $>3\mu\text{g/mL}$  estão associados a maior taxa de RC às 50 semanas e que esta é 4,59 vezes mais provável quando os pacientes já se encontravam em remissão às 24 semanas. Uma análise *post-hoc* de ensaios clínicos revelou uma relação exposição-resposta verificando-se que a RC é mais provável de se atingir quando NV são mais elevados entre a 4ª e a 14ª semana.<sup>5</sup> Singh *et al.*<sup>6</sup> demonstrou numa população pediátrica que níveis de IFX à 14ª semana se correlacionavam positivamente com RC à 54ª.

O estudo TAXIT<sup>7</sup> revelou que nos 148 pacientes submetidos a otimização com TDM, houve um incremento de pacientes em remissão, de 65% para 88%, sendo que o TDM é mais eficaz em induzir RC numa fase inicial e na diminuição da probabilidade de, a 1 ano, existirem anticorpos anti-IFX. Além disto demonstrou que TDM cursa com menores exacerbações da doença de base. Apesar disto, chegou-se à conclusão que na fase da manutenção o doseamento guiado pelo TDM não se revelou superior ao doseamento guiado pela clínica. Este estudo no entanto sofre de uma fase de indução para os dois grupos, o que pode, por sua vez, alterar os resultados finais.

A apoiar o estudo TAXIT temos o TAILORIX<sup>8</sup>, que concluiu que guiar o aumento de IFX através da combinação de sintomas, biomarcadores e NVI não se revelou superior ao aumento baseado puramente na clínica. No entanto, isto pode dever-se a sobre reportamento de sintomas no grupo de controlo, atendendo que 53% dos pacientes nos grupos de intensificação de dose foram recusados devido a parâmetros analíticos se encontrarem normais.

Tendo em conta a evidência apresentada, os níveis de IFX são determinantes na indução e manutenção de RC e no caso em questão o TDM permitiu, através de ajustes à dose e intervalos de administração, passar de níveis subterapêuticos a terapêuticos com consequente resposta parcial. No entanto, apesar da melhoria clínica inicial não foi capaz de manter a RC a longo prazo, desenvolvendo um quadro oclusivo e estenosante.

## **Conclusão**

Podemos concluir que NV de IFX > 3µg/mL durante a fase de indução se correlacionam com uma maior probabilidade de RC a longo prazo, pelo que o uso de TDM pro-ativo terá alguma vantagem em relação ao doseamento baseado apenas na clínica. TDM está ainda associado a menos flares da doença base assim como menor criação de anticorpos anti-IFX.

Este caso em particular foi ao encontro da evidência atual, tendo sido possível obter uma remissão parcial inicial com o uso de TDM. Esta, no entanto, não foi sustentada, existindo perda de resposta ao final de 9 meses.

Tendo em conta que a terapêutica biológica na DC é limitada, é de grande interesse otimizar a utilização de cada fármaco para que não se esgotem as opções terapêuticas.

## Referências

1. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;153(3):835-857.e6. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.031
2. Kang J, Lee M. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24:1-10. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1
3. Vaughn BP, Martinez-vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive Therapeutic Concentration Monitoring of Infliximab May Improve Outcomes for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Pilot Observational Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):1996-2003. doi:10.1097/MIB.000000000000156
4. Reinisch W, Colombel J, Sandborn WJ, et al. Factors Associated With Short- and Long-Term Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;13(3):539-547. doi:10.1016/j.cgh.2014.09.031
5. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-834. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.032
6. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1708-1713. doi:10.1097/MIB.000000000000137
7. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-1329.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.031
8. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-1351. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.004