

Critérios para imunossupressão em doentes com colite ulcerosa moderada a grave: tempos de mudança?

Marília Cravo¹

A maioria dos doentes com Colite Ulcerosa (CU) tem um curso benigno, com a actividade da doença controlada com salicilatos apenas, tópicos e/ou por via oral. Porém, um número variável de doentes, entre 7 - 22%, tem uma doença mais agressiva com necessidade de corticoterapia frequente e por vezes com corticodependência ou corticoresistência¹. Nestes casos, de acordo com o último consenso da ECCO, está recomendada a utilização da azatioprina (AZT) e/ou biológicos². Estas recomendações baseiam-se em estudos prévios que demonstraram a eficácia da imunossupressão em doentes com CU moderada a grave e/ou corticodependente. Num estudo prospectivo, *Ardizzone et al*³ randomizaram 72 doentes com doença corticodependente para receberem azatioprina 2 mg/Kg/dia ou 5-ASA 3,6 g/dia por um período de 6 meses. Os autores observaram que, ao fim deste período, 53% dos doentes medicados com azatioprina estavam em remissão clínica e endoscópica vs 19% dos que tinham recebido 5 - ASA ($p = 0,006$). Numa meta-análise recente *Timmer et al*⁴ analisaram 6 estudos que utilizaram azatioprina na terapêutica de manutenção de doentes com CU tendo observado que, quando comparado com placebo, 56% dos doentes mantinham-se em remissão ao fim de um ano, vs 35% dos doentes tratados com placebo.

Porém, apesar da existência destes e outros estudos que atestam a utilidade da azatioprina em doentes com CU moderada a grave, muitos clínicos continuam a protelar a sua utilização, provavelmente por considerarem que a evidência da sua utilidade é menos robusta do que em doentes com DC. Contudo, apesar de existirem menos estudos demonstrando a utilidade da azatioprina em doentes com CU comparativamente com doentes com DC, num estudo já mais antigo⁵ que inclui 622 doentes tratados com azatioprina – 272 com DC e 346 com CU, a remissão clínica foi atingida em 45% dos doentes com DC e em 58% dos doentes com CU. Neste mesmo estudo, o diagnóstico de CU era um factor preditivo de resposta favorável ($p = 0,0001$). Assim, apesar dos estudos serem esparsos, provavelmente porque as formas graves de doença são

também mais raras do que na DC, existe evidência comprovada de que a azatioprina é um fármaco útil nas formas de doença grave a moderada.

No que concerne à utilização dos agentes biológicos, Infliximab, para o tratamento das formas graves de CU, o número de estudos publicados é também muito mais reduzido, comparativamente com os publicados em DC. A eficácia deste fármaco foi claramente demonstrada nos estudos ACT-1 e ACT-2 (Active Ulcerative Colitis Trial) em que doentes com doença activa moderada a grave receberam Infliximab durante 54 e 30 semanas, respectivamente⁶. Os autores demonstraram que o Infliximab era superior ao placebo em induzir remissão clínica, cicatrização da mucosa e remissão livre de corticóides. Mais recentemente, foi publicado um estudo de extensão⁷ no qual os doentes incluídos nos estudos ACT1 e ACT2 e que tivessem respondido à terapêutica com Infliximab, recebiam mais 3 anos de terapêutica. Dos 229 doentes incluídos neste estudo de extensão, mais de 90% mantinha-se em remissão ao fim de 3 anos. Em relação à terapêutica combinada (azatioprina e Infliximab) e embora ainda não esteja publicado sob a forma de artigo, existe o estudo SUCCESS⁸ no qual os autores demonstram que em doentes com doença moderada a grave a terapêutica combinada é mais eficaz do que a monoterapia (azatioprina ou Infliximab) em induzir a remissão livre de corticóides.

Em conclusão, podemos dizer que embora os estudos que demonstram a eficácia da terapêutica imunossupressora na CU grave a moderada, sejam muito menos numerosos do que na DC, e surjam sistematicamente após ter sido demonstrada eficácia na DC, existe evidência segura de que este tipo de terapêutica é eficaz e está recomendada a sua prescrição nos casos em que os salicilatos não são suficientes para manter a remissão ou não são tolerados. Foi também essa a opinião do painel de peritos portugueses que publicou o estudo intitulado «Terapêutica de Manutenção da Remissão na Colite Ulcerosa Moderada a Grave». Este estudo teve como objectivo fazer uma reflexão baseada na evidência sobre a terapêutica de ma-

¹Serviço de Gastroenterologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte; E-mail:marilia.cravo@sapo.pt

nutenção nos doentes com CU moderada a grave⁹. Foram formuladas quatro questões sobre a utilização de imunossupressão neste grupo de doentes: 1) Existem subgrupos de doentes com maior propensão para atitudes imunomoduladoras? 2) Quando iniciar a imunossupressão na CU moderada a grave? 3) Existe evidência de que a AZA e o IFX são úteis? 4) Pode-se considerar o IFX o fármaco de 1^a linha em doentes refractários à AZA?

Após pesquisa bibliográfica foi elaborada uma meta-análise para avaliar a eficácia das principais terapêuticas.

Em relação aos grupos de risco, os autores concluíram que idade jovem na altura do diagnóstico e formas extensas da doença, são dois factores preditivos da necessidade de imunomodulação. A este respeito é interessante observar que estes resultados estão de acordo com o observado em dois estudos observacionais e transversais realizados em doentes portugueses¹⁰ ou portugueses e galegos¹¹. Em ambos os estudos, os autores observaram que a imunossupressão era mais frequentemente necessária em doentes com idade inferior a 16 anos, embora esta tendência desaparecesse se a duração da doença fosse superior a 5 anos¹⁰. Da mesma forma, em formas extensas de doença ou pancolites, a imunossupressão era mais frequentemente prescrita comparativamente com formas de doença mais distais – proctite.

A pergunta que se coloca é se perante estes dois factores (idade de diagnóstico jovem e forma extensa de doença) se devemos iniciar precocemente a terapêutica imunomoduladora combinada ou em monoterapia, à semelhança do já sugerido para a DC - terapêutica *top-down*? Julgo que, neste momento e exceptuando as formas de apresentação muito grave com necessidade de internamento e em que ciclosporina/Infliximab são prescritos precocemente, não existe evidência de que a terapêutica *top-down* esteja indicada nestes subgrupos de maior risco, com o objectivo de mudar a história natural da doença. Isto não significa, contudo, que nos doentes com doença moderada a grave, a utilização de imunossupressão como terapêutica de manutenção deva ser protelada. Assim, de acordo com o demonstrado por Magro *et al*⁹: i) existem subgrupos de doentes com maior propensão de virem a necessitar de imunossupressão ii) tanto a azatioprina como o Infliximab têm eficácia demonstrada no tratamento de formas moderadas a

graves iii) o Infliximab é o fármaco de primeira escolha para os doentes que não responderam à azatioprina. Estas são as conclusões da meta-análise levada a cabo pelos autores e é também importante realçar que estas conclusões são também coincidentes com a experiência clínica dos mesmos.

REFERÊNCIAS

1. Faubion WA Jr, Loftus EV, Harmse WS, *et al*. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-260
2. Travis SP, Stange EF, Lémann M, *et al*. European evidenced-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:24-62.
3. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, *et al*. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent colitis. *Gut* 2006;55:47-53.
4. Timmer A, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1.
5. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-489.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al*. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
7. Reinish W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, *et al*. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2011.
8. Pannaccione R, Ghosh S, Middleton S, *et al*. Infliximab, Azathioprine, or Infliximab + Azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS Trial. *ECCO* – 2011.
9. Magro F, Benito-Garcia E, Cremers I, *et al*. Terapêutica de manutenção da remissão na colite ulcerosa moderada a grave. *GE – Jornal Português de Gastrenterologia* 2011.
10. Portela F, Magro F, Lago P, *et al*. Ulcerative Colitis in a Southern European Country: a National Perspective. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:822-829.
11. Acosta MB-de, Magro F, Carpio D, *et al*. Ulcerative Colitis in Northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1227-1238.