

# Terapêutica de Manutenção da Remissão na Colite Ulcerosa Moderada a Grave

## *Maintenance Therapy in Moderate to Severe Ulcerative Colitis*

Fernando Magro<sup>1,2,3</sup>, Elisabete Benito-Garcia<sup>4</sup>, Isabelle Cremers<sup>5</sup>, Luís Correia<sup>6</sup>, José Cotter<sup>7</sup>, Maria Antónia Duarte<sup>8</sup>, Paula Lago<sup>9</sup>, Susana Lopes<sup>3</sup>, Paula Ministro<sup>10</sup>, Paula Peixe<sup>11</sup>, Francisco Portela<sup>12</sup>, Maria Lurdes Tavares<sup>5</sup>, Ana Isabel Vieira<sup>13</sup>.

**RESUMO | INTRODUÇÃO** A Colite Ulcerosa (CU) é uma doença inflamatória crónica com grande impacto na qualidade de vida. As formas mais extensas de CU conferem um maior risco de mortalidade e de carcinoma colo-rectal. Na doença moderada a grave, corticodependente ou corticoresistente, recomenda-se a utilização de um imunossupressor com o objectivo de induzir e manter a remissão e de poupar os corticosteróides. **OBJECTIVOS:** Actualizar o conhecimento quanto a esta terapêutica e definir orientações aplicáveis à prática clínica nacional através de recomendações baseadas na evidência.

**MÉTODOS:** Elaborou-se uma meta-análise e realizou-se uma reunião de consenso com peritos de gastroenterologia usando a Técnica de Grupo Nominal. **RESULTADOS:** A terapêutica com imunossuppressores aumentou significativamente a taxa de doentes que permaneceram em remissão (RR = 1,58; IC 95% 1,40 - 1,78). Observou-se uma associação positiva entre a idade precoce de diagnóstico e a propensão para atitudes imunomoduladoras; não se encontrou associação entre imunossupressão e idade, sexo e duração da doença. **CONCLUSÕES:** Existe evidência de que, tanto o Infiximab como a Azatioprina são fármacos úteis na manutenção da remissão da CU. O Infiximab deve ser considerado o fármaco de 1ª linha em doentes com CU moderada refractários à Azatioprina. *GE – J Port Gastroenterol 2011;18:170-178*

**PALAVRAS-CHAVE:** Colite ulcerosa; terapêutica com imunossuppressores; recomendações

**ABSTRACT | INTRODUCTION** Ulcerative Colitis (UC) is a chronic inflammatory disease, highly affecting quality of life. More extensive UC is associated with an increased risk of mortality and colorectal cancer. In moderate to severe corticodependent or corticoresistant cases, immunosuppression is indicated to induce and maintain remission while reducing or withdrawing steroids. **OBJECTIVES:** To update our knowledge on therapeutic strategies for the medical management of UC and define guidelines for clinical practice through evidence-based national recommendations. **METHODS:** After performing a meta-analysis, a consensus meeting involving gastroenterology experts was done using the Nominal Group Technique. **RESULTS:** Immunosuppression significantly increased the proportion of patients who remained on remission (RR = 1.58; IC 95% 1.40 - 1.78). A positive association between early age of onset and the need for immunosuppression was identified; no association was found between immunosuppression and patients' age, sex and disease duration. **CONCLUSIONS:** There is evidence that both Infiximab and Azathioprine are useful drugs able to maintain disease remission. Infiximab is the first line drug in patients with moderate UC refractory to Azathioprine. *GE – J Port Gastroenterol 2011;18:170-178*

**KEY-WORDS:** Ulcerative colitis; Immunosuppression; Guidelines

<sup>1</sup>Instituto de Farmacologia e Terapêutica; <sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade do Porto; <sup>3</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de São João, Porto; <sup>4</sup>BioEPI, Clinical & Translational Research Center; <sup>5</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de São Bernardo, Setúbal; <sup>6</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa; <sup>7</sup>Serviço de Gastroenterologia, Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães; <sup>8</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada; <sup>9</sup>Serviço de Gastroenterologia Hospital Geral de Santo António, Porto; <sup>10</sup>Serviço de Gastroenterologia, Hospital S. Teotónio, Viseu; <sup>11</sup>Hospital Egas Moniz, Lisboa; <sup>12</sup>Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra; <sup>13</sup>Serviço de Gastroenterologia Hospital Garcia de Orta, Almada. Correspondência: Fernando Magro, Instituto de Farmacologia e Terapêutica Faculdade de Medicina do Porto, Serviço de Gastroenterologia do Hospital de São João, Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto - Portugal.; E-mail: fm@med.up.pt; **Recebido para publicação:** 23/12/2010 e **Aceite para publicação:** 19/02/2011.

## INTRODUÇÃO

A Colite Ulcerosa (CU) é uma doença inflamatória crónica, recidivante do cólon, de causa desconhecida. Afecta primordialmente o recto, mas pode estender-se proximalmente, afectando o cólon na sua totalidade<sup>1-2</sup>. O pico de incidência ocorre entre os 15 e os 25 anos de idade, sendo a idade média de diagnóstico nacional de 37,5 anos (DP 15,4 anos)<sup>3</sup>. A CU afecta grandemente a qualidade de vida<sup>4-5</sup>. Na doença mais extensa, o risco de carcinoma colo-rectal e de mortalidade aumenta<sup>1</sup>. A incidência da CU foi estimada em 10,4/100 000 na Europa e em 8,8/100 000 nos EUA<sup>4-5</sup>. Em Portugal a prevalência da CU tem aumentado de 42 por 100 000 em 2003 para 71 por 100 000 em 2007<sup>6</sup>. A terapêutica recomendada para induzir e manter a remissão na CU ligeira ou moderada tem sido a sulfassalazina e 5-ASA<sup>1</sup>. Na CU grave, os corticosteróides sistémicos têm sido o fármaco de eleição<sup>1</sup>. Em situações de corticoreistência ou corticodependência, a utilização de um fármaco imunossupressor como a azatioprina (AZA) ou 6-mercaptopurina (6 - MP) é a opção recomendada<sup>3,7</sup>. A cirurgia é a solução na CU grave, refractária à terapêutica médica e nas formas de CU grave com hemorragia maciça, no megacolon tóxico, em situações de perfuração, displasia grave ou neoplasia<sup>3</sup>. Embora a colectomia seja curativa, não é isenta de morbilidade e complicações<sup>1-3,8</sup>.

Vários estudos apontam o benefício da terapêutica com infliximab (IFX) na CU grave ou refractária à terapêutica convencional<sup>3,9,10</sup>. O IFX demonstrou boa tolerância e eficácia, proporcionando uma melhoria da sintomatologia e da qualidade de vida dos doentes<sup>2,9,11</sup>. As recomendações internacionais recomendam a terapêutica com IFX nas agudizações moderadas a graves, refractárias aos corticosteróides<sup>1,3</sup>.

Devido à crescente incidência da CU e ao impacto negativo na qualidade de vida, é fundamental fazer-se uma reflexão baseada na evidência sobre uma estratégia terapêutica assertiva nesta doença. O aparecimento de vários ensaios clínicos com IFX na terapêutica da CU obrigou a uma actualização do conhecimento e posicionamento terapêutico deste fármaco, bem como à definição de orientações aplicáveis à prática clínica nacional, criando recomendações baseadas na evidência.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi desenvolvida uma reunião de consenso com o objectivo de delinear orientações sobre a terapêutica de manutenção de remissão na CU moderada a grave, utilizando-se os padrões da *Conference on Guideline Standardization (COGS) Checklist for Reporting Clinical Practice Guidelines*<sup>12</sup>.

### 1. Determinação da necessidade de consenso

Embora existam recomendações para o tratamento da CU a nível Europeu (recomendações de 2009 da ECCO), foi necessário adaptar estas recomendações à realidade clínica nacional<sup>13</sup>. A terapêutica de indução, bem como a terapêutica de manutenção de remissão, estão bem determinadas e são consensualmente aceites. O aparecimento de novos fármacos, como o IFX, tornou pertinente fazer uma revisão da literatura e estruturar recomendações quanto à sua utilização na terapêutica de indução

bem como de manutenção da remissão em doentes com CU moderada a grave, seguidos nas unidades de referência de tratamento de doenças inflamatórias do intestino (DII) em Portugal.

### 2. Selecção do grupo de consenso

A nomeação dos médicos a integrar o consenso foi efectuada por identificação de pelo menos dois dos seguintes critérios: 1) médicos com consulta especializada em doença inflamatória intestinal, 2) actividade científica desenvolvida e publicada em DII, 3) participação activa no GEDII, 4) membros efectivos da *European Crohn and Colitis Organization* (ECCO). Os especialistas identificados que não participaram tinham actividades concorrentes previamente agendadas.

### 3. Determinação dos assuntos relevantes

Elaborou-se uma lista de tópicos considerados relevantes para discussão, dada a sua importância clínica e possibilidade de serem esclarecidos através da evidência científica publicada na literatura. A partir desses tópicos foram produzidas as questões a serem trabalhadas pelos grupos e debatidas na reunião de consenso.

### 4. Pesquisa bibliográfica sobre os tópicos a ser discutidos

Foi feita pesquisa bibliográfica sobre populações de doentes com CU moderada a grave, hospitalizados ou não, adultos, com formas corticodependentes ou não e corticoreistentes ou não. Os estudos foram identificados através de pesquisa electrónica, analisando listas de referências e consultando peritos. Foram usados vários motores de busca, MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, não tendo sido impostos limites de datas de publicação. Os termos usados na pesquisa foram: "Maintenance"[Title/Abstract] AND ("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "colitis"[All Fields] AND "ulcerative"[All Fields]) OR "ulcerative colitis"[All Fields] OR ("ulcerative"[All Fields] AND "colitis"[All Fields]) AND ("maintenance"[MeSH Terms] OR "maintenance"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]). Foram também pesquisadas revisões e meta-análises para identificar estudos adicionais.

### 5. Elaboração de meta-análise e respectivo relatório

Após esta pesquisa, foi elaborada uma meta-análise para avaliar a eficácia das principais terapêuticas, actualmente aceites como convencionais, com efeito imunossupressor para o tratamento da CU. Esta meta-análise incluiu os principais ensaios clínicos que avaliaram a eficácia dessas terapêuticas, na manutenção da remissão em doentes com CU moderada a grave. Foram incluídos estudos com qualidade da evidência I e alguns II, isto é, todos os ensaios clínicos controlados e aleatorizados que compararam com placebo ou outros agentes para a terapêutica de manutenção de remissão em doentes com CU moderada a grave. Na sua maioria os estudos eram multicêntricos e realizados em dupla ocultação. Pela escassez de publicações, foi necessário incluir também estudos abertos. Da meta-análise foram excluídas publicações preexistentes sobre "recomendações", artigos de revisão, outras revisões sistematizadas, meta-análises, estudos observacionais, ensaios não aleatorizados, ensaios com doentes com CU ligeira a moderada, e ensaios cujo objectivo primário não

**Quadro 1.** Classificação do *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*.

| Nível     | Terapia/Prevenção, Etiologia/Prejuízos  | Prognóstico   | Diagnóstico   | Diagnóstico diferencial/estudo de prevalência dos sintomas  | Análises e económicas e de decisão   |
|-----------|---|---|---|---|--|
| <b>1a</b> | Revisão Sistemática (RS) (com homogeneidade*) de Ensaios Clínicos Controlados (ECC)   | RS (com homogeneidade*) de estudos de coorte desde o diagnóstico; RDC <sup>+</sup> validadas em diferentes populações   | RS (com homogeneidade*) de estudos de diagnóstico de Nível 1; RDC <sup>+</sup> com estudos 1b a partir de diferentes centros clínicos   | RS (com homogeneidade*) de estudos de coorte prospectivos   | RS (com homogeneidade*) de estudos económicos de Nível 1   |
| <b>1b</b> | ECR individuais (com Intervalo de Confiança estreito <sup>‡</sup> )   | Estudos de coorte desde o diagnóstico com > 80% de seguimento; RDC <sup>+</sup> validadas numa única população  | Validação** de estudos de coorte com boas <sup>†††</sup> normas de referência; ou RDC <sup>+</sup> testados num único centro clínico  | Estudos de coorte prospectivos com bom seguimento****   | Análises baseadas em custos clinicamente sensíveis ou alternativos; revisões sistemática(s) da evidência; e incluindo análises de sensibilidade multivariadas                        |
| <b>1c</b> | Estudos "Tudo ou nada" <sup>§</sup>   | Séries de casos "Tudo ou nada"  | SpPins e SnNouts <sup>††</sup> absolutos  | Séries de casos "Tudo ou nada"  | Análises do melhor valor absoluto ou do pior valor <sup>††††</sup>   |
| <b>2a</b> | RS (com homogeneidade*) de estudos de coorte  | RS (como homogeneidade*) tanto de estudos de coorte retrospectivos como de grupos de controlo sem tratamento nos ECRCs  | RS (com homogeneidade*) de estudos de diagnóstico de Nível > 2  | RS (com homogeneidade*) de 2b e estudos melhores  | RS (com homogeneidade*) de estudos de avaliação económica de Nível > 2   |
| <b>2b</b> | Estudo de coorte individual (incluindo ECR de baixa qualidade; por exemplo, < 80% seguimento)   | Estudo de coorte retrospectivo ou seguimento de doentes do grupo controlo não tratados nos ECRs; Derivação de RDC <sup>+</sup> ou validados apenas em amostras repartidas apenas <sup>§§§</sup> | Estudo de coorte exploratórios com boas <sup>†††</sup> normas de referência; RDC <sup>+</sup> depois da derivação, ou validado apenas em amostras repartidas <sup>§§§</sup> ou bases de dados | Estudo de coorte retrospectivo, ou de seguimento pobre  | Análises baseadas em custos clinicamente sensíveis ou alternativas; revisão(ões) da evidência, ou estudos individuais; e incluindo análises de sensibilidade multivariadas           |
| <b>2c</b> | "Outcomes research"; Estudos ecológicos   | Outcomes Research   |   | Estudos ecológicos  | Auditoria ou de "Outcomes Research"  |
| <b>3a</b> | RS (com homogeneidade*) de estudos de caso-controlo   |   | RS (como homogeneidade*) de 3b e estudos melhores   | RS (como homogeneidade*) de 3b e estudos melhores   | RS (com homogeneidade*) de 3b e estudos melhores   |
| <b>3b</b> | Estudo individual de caso-controlo  |   | Estudos não-consecutivos; ou sem normas de referência consistentemente aplicadas  | Estudo de coorte não-consecutivos, ou de população muito limitada   | Análises baseadas em alternativas limitadas ou custos, estimativas dos dados de má qualidade, mas incluindo análises de sensibilidade incorporando variações clinicamente sensíveis. |
| <b>4</b>  | Séries de caso (e estudos de coorte e de caso-controlo de má qualidade <sup>§§§</sup> )   | Séries de casos (e estudos de prognóstico de má qualidade <sup>***</sup> )  | Estudo de caso-controlo, com normas de referência pobres ou não-independentes   | Séries de casos ou substituição de normas de referência   | Análises sem análises de sensibilidade   |
| <b>5</b>  | Parecer de especialistas sem avaliação crítica explícita, ou baseada na fisiologia, investigação de laboratório ou "primeiros princípios" | Parecer de especialistas sem avaliação crítica explícita, ou baseada na fisiologia, investigação de laboratório ou "primeiros princípios"   | Parecer de especialistas sem avaliação crítica explícita, ou baseada na fisiologia, investigação de laboratório ou "primeiros princípios"   | Parecer de especialistas sem avaliação crítica explícita, ou baseada na fisiologia, investigação de laboratório ou "primeiros princípios" | Parecer de especialistas sem avaliação crítica explícita, ou baseada na teoria económica ou "primeiros princípios"   |

\* Por homogeneidade entende-se uma revisão sistemática que está livre de variações preocupantes (heterogeneidade) nas direcções e graus de resultados entre estudos individuais. Nem todas as revisões sistemáticas com heterogeneidade estatisticamente significativa são preocupantes, e nem todas as heterogeneidades preocupantes precisam de ser estatisticamente significativas. Como observado acima, os estudos que mostrem heterogeneidades preocupantes devem ser marcados com “-” no final do seu nível de designação.

† Regras de decisão clínica (Estes são algoritmos ou sistemas de pontuação que levam a uma estimativa de prognóstico ou a uma categoria de diagnóstico).

‡ Veja a nota acima sobre conselhos de como compreender, avaliar e usar ensaios ou outros estudos com intervalos de confiança amplos.

††† Boas normas de referência são independentes do teste, e aplicadas cegamente ou objectivamente aplicadas a todos os doentes. Más normas de referência são aplicadas ao acaso, mas na mesma independentes do teste. O uso de normas de referência não independentes (quando o “teste” é incluído na “referência”, ou quando o “teste” afecta a “referência”) implica um estudo de nível 4.

\*\*\*\* Bom seguimento num estudo diferencial de diagnóstico é > 80%, com tempo adequado para o surgimento de diagnósticos alternativos (por exemplo, 1 - 6 meses agudo, 1 - 5 anos crónico).

§ Verificado quando todos os doentes morreram antes do Rx estar disponível, mas alguns agora sobrevivem a isto; ou quando alguns doentes morreram antes do Rx estar disponível, mas nenhum agora morre a isto.

†† Um “SpPin absoluto” é um resultado diagnóstico cuja Especificidade é tão alta que um resultado positivo indica o diagnóstico. Um “SnNout absoluto” é um resultado diagnóstico cuja Sensibilidade é tão alta que um resultado negativo exclui o diagnóstico.

†††† Tratamentos de melhor valor são claramente tão bons mas baratos, ou melhores com o mesmo, ou reduzido custo. Tratamentos de pior valor são tão bons e mais caros, ou piores e tão ou mais caros.

§§§ A validação de amostras repartidas é conseguida através da recolha de toda a informação numa única parcela, e depois dividindo artificialmente esta em amostras de “derivação” e “validação”.

\*\* Estudos de validação testam a qualidade de um teste de diagnóstico específico, baseado em evidência prévia. Um estudo exploratório recolhe informação e explora os dados (por exemplo usando uma análise de regressão) para identificar quais os factores que são “significativos”.

§§ Por estudo de cohort de baixa qualidade queremos dizer que falhou em definir claramente os grupos de comparação e/ou falhou em medir as exposições e os resultados da mesma, forma objectiva (de preferência em ocultação) tanto nos indivíduos expostos como nos não expostos e/ou falhou em identificar ou controlar apropriadamente confundidores conhecidos e/ou falhou em não realizar um longo e completo seguimento dos doentes. Por estudo de caso-controlo de baixa qualidade queremos dizer que um falhou em definir claramente os grupos de comparação e/ou falhou em medir as exposições e resultados da mesma, forma objectiva (de preferência em ocultação) tanto nos casos como nos controlos e/ou falhou em identificar ou adequadamente controlar para confundidores conhecidos.

\*\*\* Por estudo de coorte de prognóstico de má qualidade queremos dizer aquele em que a amostragem foi tendenciosa a favor dos doentes que já tinham o resultado alvo, ou a medição dos resultados foi realizada em < 80% dos doentes em estudo, ou os resultados foram determinados sem ocultação, de forma não objectiva, ou não houve correcção para os factores confundidores.

era a manutenção da remissão, nomeadamente indução da remissão ou terapêutica de resgate. Para avaliar a eficácia da terapêutica de manutenção, focalizou-se a análise no seguinte resultado: manutenção da remissão clínica. Os resultados da meta-análise serviram de base ao grupo nominal de peritos para a criação das recomendações. Os onze estudos incluídos na meta-análise tinham de preencher os critérios definidos e ter como população doentes com CU moderada a grave. A qualidade da evidência e a força da recomendação foram classificados de acordo com a classificação do Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence<sup>44</sup> (Quadro 1).

## 6. Distribuição da documentação referida no ponto anterior aos elementos do grupo

Tanto a meta-análise como a respectiva literatura foram fornecidas antes da sessão aos participantes, de modo a permitir uma leitura e análise dos resultados da meta-análise e dos artigos.

## 7. Distribuição dos tópicos pelos elementos do grupo para análise detalhada

Os grupos de trabalho foram previamente divididos de forma aleatória. Cada questão foi entregue a um grupo de trabalho.

### 8. Reunião de Consenso

A reunião de consenso decorreu na Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), em Lisboa, na manhã do dia 24 de Abril de 2010. Foram colocadas as seguintes quatro questões previamente consensualizadas:

- 1) **Existem subgrupos de doentes com CU com maior propensão para atitudes imunomoduladoras?**
- 2) **Quando iniciar a imunossupressão na CU moderada a grave?**
- 3) **Que classe terapêutica deverá constituir a pri-**

## meira linha para a imunomodulação

(AZA / IFX) na CU moderada? E na CU grave?

### 4) **Baseada na evidência, o IFX poderá ser considerado o fármaco de primeira linha em doentes refractários a AZA na CU com actividade moderada? Quanto tempo esperar para considerar o doente não respondedor à AZA?**

A reunião de consenso decorreu de acordo com as normas da Técnica de Grupo Nominal (T.G.N.) ou método de Delbecq<sup>45</sup>. Esta técnica possibilita a obtenção de consensos de um modo estruturado através da discussão de um problema específico. Existe um moderador que tem o papel de mediar a discussão e fazer cumprir as regras durante a sessão. Durante a reunião, as questões foram introduzidas pelo responsável e desenvolvidas pelo seu respectivo grupo de trabalho. As respostas que emergiram da discussão foram enumeradas e votadas por todos os elementos do grupo de trabalho. Na discussão das várias questões cada participante pode responder anonimamente. Da votação saíram as principais conclusões da reunião de consenso.

### 9. Submissão do relatório final aos participantes

Após a elaboração do relatório final, este foi feito circular por todos os participantes que puderam ajudar na melhoria e adição de informação relevante.

## DEFINIÇÕES

*Remissão:* A definição de remissão depende das escalas/índice usados, mas deverá ter em conta a frequência de dejectões, ausência de urgência e ausência de sangue nas fezes. Para fins da meta-análise, usou-se a classificação de *Mayo* e a remissão foi definida pela proporção de doentes que se mantiveram



sem recidiva. Assim, a remissão foi definida por um índice de actividade *Mayo* ≤ 2 com nenhuma subescala individual > 1 e sem reaparecimento de sintomatologia clínica ou evidência endoscópica de actividade.

**Imunossupressão:** Modulação do sistema imunitário pela utilização de fármacos.

**DISCUSSÃO**

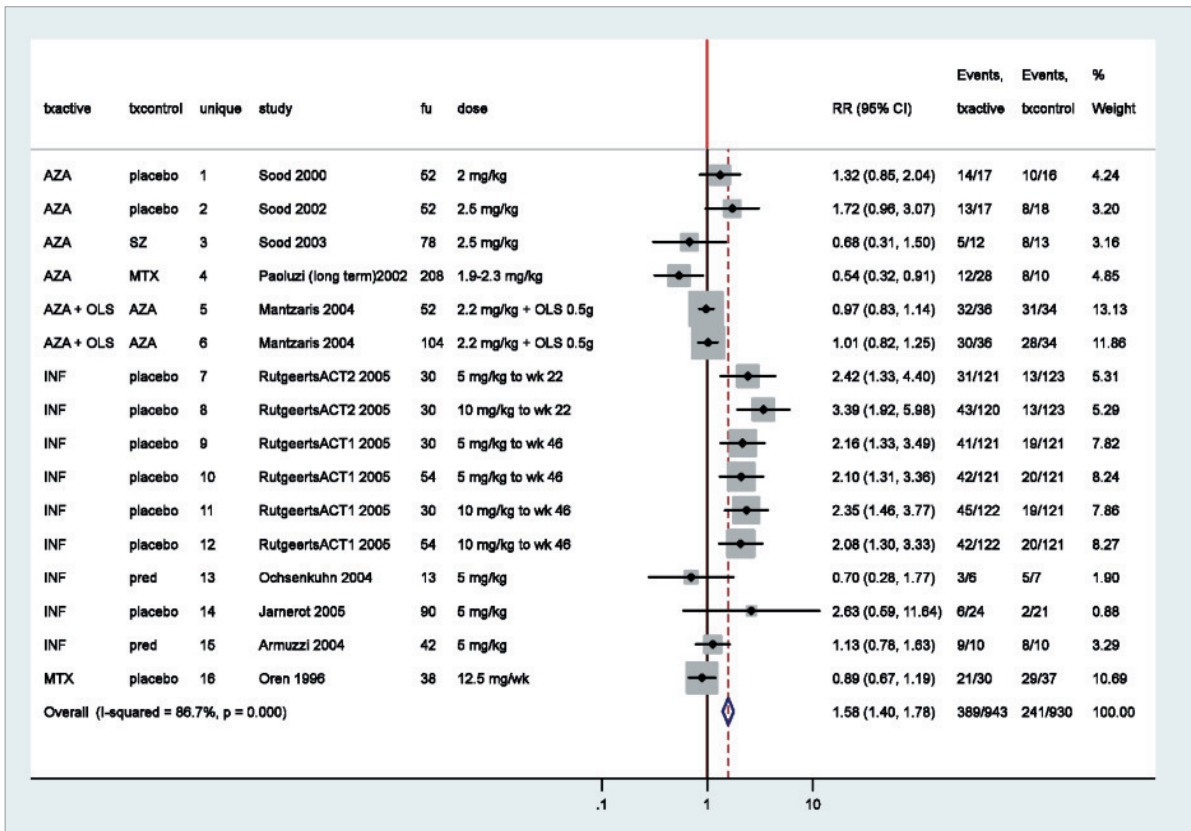
Na reunião foram colocadas as quatro questões acima descritas e foram analisados os principais resultados obtidos na meta-análise sobre a eficácia das principais terapêuticas actualmente convencionadas com efeito imunossupressor na manutenção da remissão em doentes com CU moderada a grave.

**Questão 1 – Existem subgrupos de doentes com CU com maior propensão para atitudes imunomoduladoras?**

Para investigar a existência de subgrupos com maior propensão para atitudes imunomoduladoras, definiram-se grupos de comparação: (1) AZA vs placebo; (2) AZA + Olsalazina vs AZA; (3) IFX vs placebo; e (4) metotrexato vs placebo. Focalizou-se a análise no resultado: manutenção da remissão clínica. Estudou-se a heterogeneidade e o efeito de subgrupo para explorar o impacto de certas características da população em estudo. O uso de imunossupressores aumentou significativamente

a taxa de doentes que permaneceram em remissão (RR = 1,58; IC 95% 1,40 - 1,78) (Fig. 1). No entanto, verificou-se uma marcada heterogeneidade entre os onze estudos, sendo que 86,7% da variação reflectida no risco relativo era devido a esse factor. Nos ensaios analisados visualizou-se associação positiva entre a idade precoce de diagnóstico e a propensão para atitudes imunomoduladoras (RR = 1,09; IC 95% 1,00 - 1,18); Quadro 2. Relativamente à associação de atitudes imunomoduladoras com o factor extensão da colite, observou-se que para os casos de pancolite e de colite esquerda não há associação (RR = 0,99; IC 95% 0,97 - 1,00; RR = 1,02; IC 95% 0,97 - 1,08, respectivamente; Quadro 2), mas existe uma tendência decrescente à medida que a proporção de doentes com proctite aumenta (RR = 1,39 IC 95%,1,10 - 1,74) (Fig. 2). Não se verificou a existência de associações com os factores idade, sexo e duração da doença (Quadro 2). No que diz respeito ao consumo de tabaco, a omissão deste dado importante em vários ensaios e a existência de um pequeno número de fumadores nas populações dos ensaios, não permitiu determinar a associação entre este factor e a propensão para atitudes imunomoduladoras.

Na prática clínica, o painel de peritos considerou que existem três factores preditivos da necessidade de imunomodulação: a idade à data do diagnóstico, a ausência de consumo de tabaco e a extensão da doença (pancolite). Na meta-análise, foi



**Fig. 1.** Efeito dos medicamentos com efeito imunossupressor na manutenção da remissão em doentes com colite ulcerosa moderada a grave quando comparado com placebo ou outros comparadores, utilizando o modelo de efeitos fixos.

possível identificar dois desses factores: a idade precoce de diagnóstico e a extensão da doença. O painel de peritos identificou divergências entre a prática clínica e a meta-análise, que podem dever-se às diferenças existentes entre as populações de doentes destas duas realidades, as populações super-seleccionadas (por critérios de inclusão e exclusão) dos ensaios clínicos aleatorizados e controlados versus as populações mais heterogêneas da prática clínica.

Os peritos presentes na reunião de consenso consideraram discutível a tendência observada entre atitudes imunomoduladoras e a proctite. Assim, não foi possível obter uma resposta completa para a questão da existência, ou não, de subgrupos com maior propensão para imunomodulação. Para isso será necessário proceder a uma recolha de informação em estudos observacionais e em coortes mais representativos da população em geral.

### Questão 2 – Quando iniciar a imunossupressão na CU moderada a grave?

Para responder a esta questão teve-se em conta os vários significados que o “quando” poderia adquirir: a idade, a duração da doença/tempo, a gravidade da doença, o tipo de resposta aos corticosteróides, a existência de factores de risco. A informação existente nos ensaios clínicos incluídos na meta-análise não permitiu responder à questão por heterogeneidade significativa das formas moderadas a graves, uma vez que os estudos juntam estes dois extractos de doença. Supõe-se que haja informação relevante em estudos observacionais e em estudos retrospectivos não contemplados. No entanto, é provável que seja difícil fazer uma avaliação epidemiológica adequada destes dados clínicos e analíticos, pela sua escassez e pela forma como os mesmos se apresentam. Dos ensaios disponíveis em doentes com CU grave verificou-se uma falta de eficácia na manutenção da remissão (RR = 1,20 IC 95%; 0,81 - 1,78) (Fig. 3).

A existência de alguma heterogeneidade na prática clínica, resultante da ausência de estudos clínicos que explorem esta questão, também dificulta a sua valorização como evidência científica. Apesar destas limitações, o grupo de peritos, baseado na sua experiência clínica, identificou três factores importantes para a introdução de terapêutica imunossupressora com o objectivo de manter os doentes com CU moderada a grave em remissão: falência à corticoterapia (corticodependência ou corticoresistência), ausência de resposta a salicilatos, forma de apresentação grave. O grupo de peritos sugeriu o seguimento das recomendações da ECCO para a introdução de imunossupressão (6F)<sup>13</sup>. Esta recomendação da ECCO aconselha imunossupressão em doentes que tiveram recidiva precoce e frequente com 5 - ASA, em doentes corticodependentes, em doentes alérgicos ao 5 - ASA e nos que responderam à indução da remissão com ciclosporina.

### Questão 3 – Que classe terapêutica deverá constituir a 1ª linha para a imunomodulação (AZA / IFX) na CU moderada? E na CU grave?

Uma vez que os estudos referentes a AZA e IFX têm populações

**Quadro 2.** Meta regressão que analisa por subgrupos as potenciais fontes de heterogeneidade (idade, sexo duração, extensão da CU, gravidade da CU, tempo de *follow-up*, *Intention-to-treat*, tipo de estudo, corticoresistente e corticodependente).

| Variável                      | RR (95% CI)<br>Univariado | Valor-P | RR(95%CI)<br>Multivariado |
|-------------------------------|---------------------------|---------|---------------------------|
| Idade no ensaio (anos)        | 1,05<br>(0,98; 1,13)      | 0,18    |                           |
| Homens (%)                    | 0,98<br>(0,96; 1,01)      | 0,19    |                           |
| Idade de diagnóstico (anos)   | 1,09<br>(1,00; 1,18)      | 0,06    |                           |
| Duração da doença (anos)      | 0,96<br>(0,81; 1,14)      | 0,62    |                           |
| Pancolite (%)                 | 0,99<br>(0,97; 1,00)      | 0,13    |                           |
| Colite esquerda (%)           | 1,02<br>(0,97; 1,08)      | 0,43    |                           |
| Proctite/proctosigmoidite (%) |                           |         | 0,11<br>(0,001 - 0,20)    |
| Nenhuma                       | 0,96<br>(0,93; 0,99)      | 0,01    |                           |
| 4-18%                         | 0,43<br>(0,34; 0,56)      | 0,00    |                           |
| Gravidade                     |                           |         |                           |
| Moderada a grave              | 1,46<br>(1,05; 2,06)      | 0,03    |                           |
| Gravidade                     | 1,18<br>(0,65; 2,15)      | 0,56    |                           |
| Tempo de <i>follow-up</i>     | 0,99<br>(0,99; 0,99)      | 0,03    |                           |
| <i>Intention-to-treat</i>     |                           |         |                           |
| Não                           | 0,97<br>(0,67; 1,42)      | 0,88    |                           |
| Sim                           | 1,81<br>(1,31; 2,52)      | 0,00    |                           |
| Ensaio aberto                 |                           |         |                           |
| Sim                           | 0,76<br>(0,44; 1,29)      | 0,29    |                           |
| Não                           | 1,64<br>(1,24; 2,17)      | 0,00    |                           |
| Multicêntrico                 |                           |         |                           |
| Não                           | 0,99<br>(0,73; 1,34)      | 0,92    |                           |
| Sim                           | 1,99<br>(1,44; 2,74)      | 0,00    |                           |
| Corticoresistentes            |                           |         | 1,37<br>(0,79 - 1,94)     |
| Não                           | 1,07<br>(0,78; 1,46)      | 0,68    |                           |
| Sim                           | 1,92<br>(1,34; 2,75)      | 0,00    |                           |
| Corticodependentes            |                           |         |                           |
| Não                           | 2,03<br>(1,55; 2,64)      | 0,00    |                           |
| Sim                           | 0,98<br>(0,84; 1,14)      | 0,75    |                           |

diferentes e não existem estudos comparativos directos, tornou-se impossível escolher entre os dois fármacos qual deveria ser de primeira linha na CU moderada. Na tentativa de obter uma melhor abordagem do problema, o grupo nominal fez uma reestruturação das questões, resultando três perguntas chave:

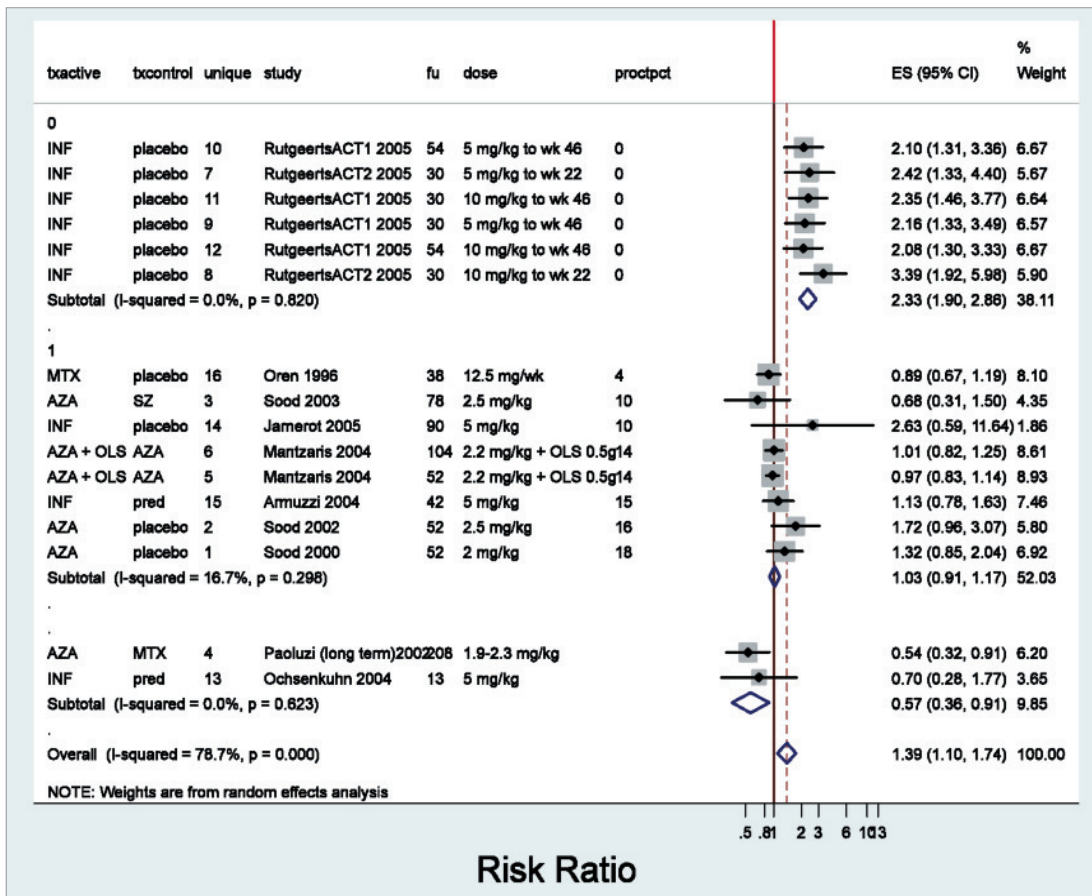
- Existe evidência que a AZA é um fármaco de manutenção na CU moderada a grave?
- Existe evidência que o IFX é um fármaco de manutenção na CU moderada a grave?
- Qual é, na prática clínica, o fármaco de primeira linha na terapêutica da CU moderada a grave?

Após essa reestruturação, isolando a AZA e o IFX, a meta-análise já possui informação susceptível de responder às novas questões. Foi reconhecido pelo grupo de peritos existir evidência quanto ao IFX ser um fármaco de manutenção na CU moderada a grave. O grupo considerou o mesmo relativamente à AZA (75%). Aproximadamente 80% dos peritos escolheriam a AZA como fármaco de primeira linha para a terapêutica de manutenção na CU moderada a grave. Apesar desta escolha, salientaram-se as limitações/desvantagens da AZA: perda de resposta ao longo do tempo para um valor inferior a 40% e inexistência de evidência de cicatrização da mu-

cosa. Não foram explorados alguns factores que poderiam ter ajudado na escolha entre terapêuticas, como a separação das populações de acordo com a gravidade da doença (moderada e grave), o tipo de falência a corticosteróides (corticodependência e corticoresistência) e a experiência prévia relativamente a imunossuppressores (doentes sob imunossupressão e doentes “naives”). Outra limitação teria sido o momento de avaliação do efeito dos fármacos sobre a manutenção da remissão, ou seja, não ter sido feita uma avaliação da introdução do fármaco sem ser no contexto de episódio de agudização da doença. Finalmente, o grupo achou que estudos de comparação directa entre fármacos AZA e IFX, bem como estudos de associação de medicação, poderiam enriquecer esta avaliação.

**Questão 4 – Baseado na evidência, o IFX poderá ser considerado o fármaco de primeira linha em doentes refractários a AZA na CU com actividade moderada? Quanto tempo esperar para considerar o doente não respondedor à AZA?**

O IFX foi considerado, por unanimidade, o fármaco de primeira linha em doentes com CU moderada refractários à AZA.



**Fig. 2.** Efeito dos medicamentos com efeito imunossupressor na manutenção da remissão em doentes com (proctpct = 0) ou sem proctite (proctpct > 0) utilizando o modelo de efeitos aleatórios em formato exponencial.

Embora existam apenas 2 ensaios clínicos, os ACT 1 e ACT 2, a evidência científica foi considerada forte pelo facto de se tratar de ensaios aleatorizados e controlados. Nestes ensaios clínicos, 46% dos doentes incluídos eram refractários à terapêutica imunomoduladora em curso. Relativamente ao intervalo de tempo para definir falência à AZA, a maioria dos participantes considerou que se deveria esperar 3 a 6 meses (75%). Os restantes consideraram que se deveria esperar um intervalo de tempo superior a 6 meses (17%) e outros que deveria ser inferior a 3 meses (8%).

**RECOMENDAÇÕES**

**Existem subgrupos de doentes com CU com maior propensão para atitudes imunomoduladoras?**

Recomenda-se a necessidade de imunomodulação, considerando factores como a extensão da doença, a idade do diagnóstico e o consumo de tabaco. (Qualidade da Evidência e Força da Recomendação: 5D)

**Quando iniciar a imunossupressão na CU moderada a grave?**

Recomenda-se iniciar imunossupressão na falência à corti-

coterapia, na ausência de resposta aos salicilatos, e/ou na existência de uma forma de apresentação grave. O clínico deve ter sempre em conta a recomendação internacional da ECCO 6F<sup>13</sup>. (Qualidade da Evidência e Força da Recomendação: 5D)

**Existe evidência de que a AZA e o IFX são fármacos de manutenção na CU moderada a grave?**

Sim, existe evidência de que a AZA e o IFX são tratamentos adequados à manutenção da remissão na CU moderada a grave. (Qualidade da Evidência e Força da Recomendação: 1A)

**Baseado na evidência, o IFX poderá ser considerado o fármaco de primeira linha em doentes refractários à AZA na CU com actividade moderada?**

Sim, pode considerar-se o IFX como o fármaco de 1ª linha em doentes refractários à AZA. (Qualidade da Evidência e Força da Recomendação: 1A)

O Quadro 3 apresenta a Qualidade de Evidência e a Força da Recomendação utilizada neste consenso.

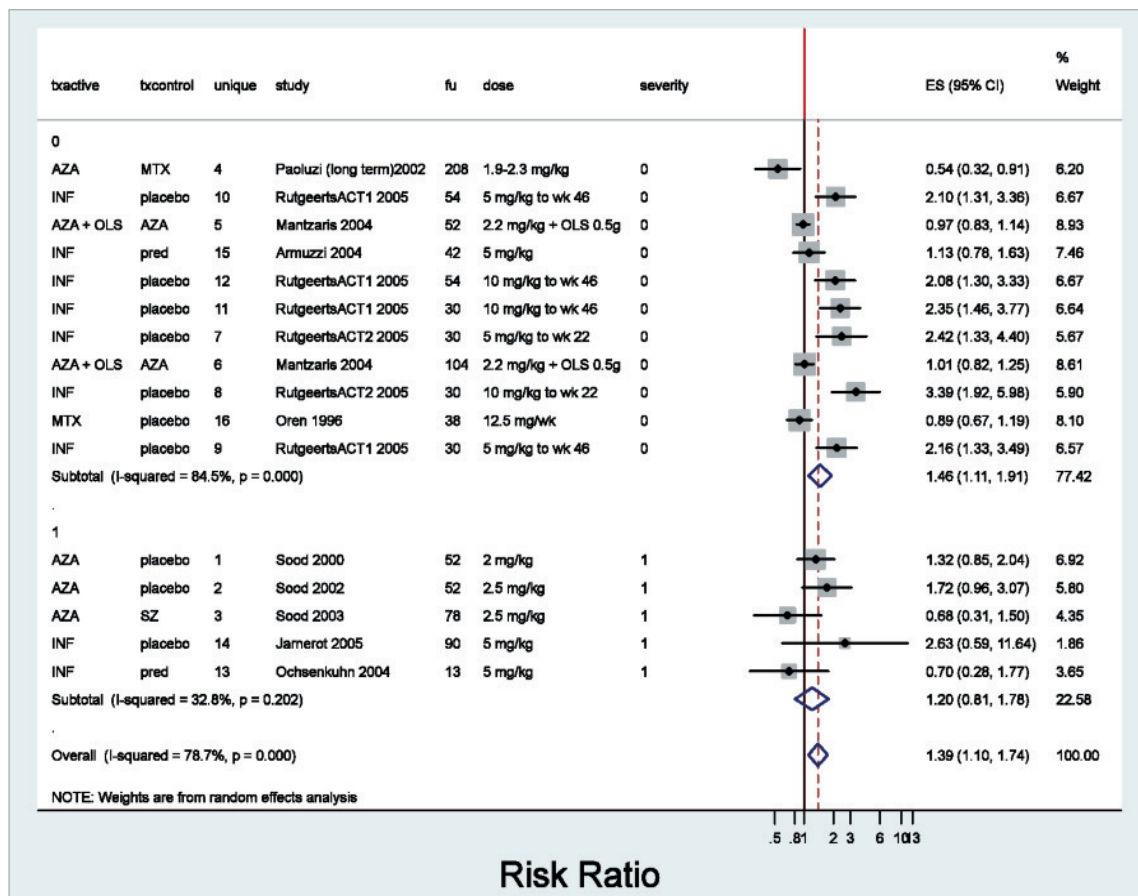


Fig. 3. Efeito dos medicamentos com efeito imunossupressor na manutenção da remissão em doentes com colite ulcerosa moderada a grave us grave utilizando o modelo de efeitos aleatórios em formato exponencial.



## CONCLUSÕES

Atendendo que a CU tem elevado impacto na qualidade de vida do doente, a terapêutica de manutenção da remissão torna-se cada vez mais relevante. O nosso objectivo consistiu na actualização do conhecimento quanto a novas terapêuticas de manutenção da remissão em doentes com CU moderada a grave e na sua adaptação à prática clínica nacional, através de recomendações baseadas na evidência.

Na reunião de consenso, o grupo nominal concluiu ser importante iniciar terapêutica imunossupressora na falência à corticoterapia (corticodpendência ou corticoresistência), existindo evidência de que tanto o IFX como a AZA, são fármacos capazes de manter a remissão na CU moderada a grave. Na prática clínica nacional, a AZA é o fármaco mais usado como primeira linha na terapêutica de manutenção da remissão da CU moderada a grave. O IFX foi considerado o fármaco de primeira linha em doentes com CU moderada refractários à AZA, sendo esta afirmação suportada pela maior evidência científica. Na sua prática clínica, o médico deve sempre ter em conta as recomendações desta reunião e as recomendações internacionais actuais (ECCO)<sup>33</sup>.

O grupo nominal constatou que a literatura sobre terapêutica de manutenção é escassa e muito heterogénea. Houve concordância quanto à necessidade de estudos adicionais sobre este problema em que se ultrapassem as limitações encontradas e sejam abordadas as questões pendentes, nomeadamente a escolha de grupos populacionais sobreponíveis, a comparação directa entre diferentes opções de terapêutica de manutenção e o controle dos factores capazes de influenciar a resposta à terapêutica, que permitam que se tomem decisões com maior evidência.

**Quadro 3.** Qualidade da evidência e força das recomendações deste consenso.

| Recomendação  | Qualidade da evidência e força da recomendação |
|---|--|
| Recomenda-se a ter em conta na necessidade de imunomodulação através de factores como a extensão da doença, a idade do diagnóstico e o consumo de tabaco.       | 5D   |
| Recomenda-se iniciar imunossupressão quando há falência à corticoterapia, ausência na resposta a salicilatos, e/ou existência numa forma de apresentação grave. | 5D   |
| Recomendado tanto o IFX como a AZA como fármacos de manutenção na CU moderada a grave.  | 1 <sup>a</sup>                                 |
| O IFX foi considerado o fármaco de 1 <sup>a</sup> linha em doentes com CU moderada refractários à AZA.  | 1 <sup>a</sup>                                 |

## REFERÊNCIAS

1. Committee for medicinal products for human use. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of ulcerative colitis European Medicines Agency. 2008.
2. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, *et al*. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:794-802.
3. Lopes H, Curado A. Terapêutica Farmacológica da Colite Ulcerosa. *GE – J Port Gastroenterol* 2009;16:140-141.
4. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, *et al*. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:254-261.
5. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, *et al*. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-697.
6. Azevedo LF, Magro F, Portela F, *et al*. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:499-510.
7. Yun J, Xu CT, Pan BR. Epidemiology and gene markers of ulcerative colitis in the Chinese. *World J Gastroenterol* 2009;15:788-803.
8. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, *et al*. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-1559.
9. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, *et al*. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811.
10. Lees CW, Heys D, Ho GT, *et al*. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:411-419.
11. Russo EA, Harris AW, Campbell S, *et al*. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:308-314.
12. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, *et al*. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-498.
13. Travis SP, Stange EF, Lémann M, *et al*. European evidenced-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24-62.
14. Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acesso a 15 Março de 2010.
15. Graça L. A Técnica de Grupo Nominal (TGN) ou Delbecq-Van de Ven. Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa. Textos 2008;T 1467.