



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Avanços no Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

Adriano João Marques Pinto da Mota

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Doutora Célia Maria Duarte Lemos Vicente.

Covilhã, Maio de 2012

Agradecimentos

À Dra. Célia Vicente, agradeço a disponibilidade, a confiança depositada, o apoio científico e excelente orientação.

À minha família e amigos agradeço todo o apoio, paciência e memoráveis momentos partilhados.

Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal é uma doença crônica, que inclui a Doença de Crohn, a Colite Ulcerosa e a Colite Indeterminada. Apesar da etiologia da Doença Inflamatória Intestinal continuar desconhecida, um melhor entendimento do sistema imunológico da mucosa intestinal e dos elementos envolvidos na fisiopatologia da Doença de Crohn e da Colite Ulcerosa permitiram, na última década, o desenvolvimento de diversos fármacos direcionados a componentes específicos da cadeia inflamatória envolvidos na fisiopatologia desta doença. A introdução destas terapias biológicas permitiram melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com Doença inflamatória Intestinal moderada a severa. Destas novas terapias, quatro fármacos encontram-se aprovados no tratamento da Doença inflamatória Intestinal pela *Food and Drugs Administration*: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab (agentes anti-TNF α) e Natalizumab (agente anti-integrina α 4). A nível europeu, só o Infliximab e o Adalimumab encontram-se aprovados. Adicionalmente, diversos agentes biológicos têm também evidenciado resultados promissores (Vedolizumab, Ustekinumab e Tocilizumab), o que abre a discussão quanto a futuras perspectivas terapêuticas.

Neste trabalho, discutir-se-á a terapia atual da Doença Inflamatória Intestinal e o papel dos agentes biológicos anteriormente citados no tratamento da Doença de Crohn e da Colite Ulcerosa.

Palavras-chave

Doença de Crohn, Colite Ulcerosa, fármacos biológicos, agentes Anti-TNF- α , futuras terapias

Abstract

The Inflammatory bowel disease is a chronic disease, which includes the Crohn's disease, Ulcerative Colitis and Undetermined colitis. In spite of the etiology of the Inflammatory Bowel Disease remain unknown, a better understanding of the immunologic system of the intestinal mucosa and the elements involved in the physiopathology of Crohn's disease and Ulcerative Colitis allowed, in the last decade, the development of several drugs directed at specific components from the inflammatory chain involved in inflammatory bowel disease's pathophysiology. These biologic therapies allowed to significantly improve the quality of life of patients with moderate to severe forms of the disease. From these new therapies, four drugs are approved by the *Food and Drugs administration*, for the treatment of Inflammatory Bowel Disease: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab (anti-TNF α agents) and Natalizumab (Anti-Integrin α 4 agent). In Europe, only Infliximab and Adalimumab are approved for this purpose. Additionally, several biologic agents have also demonstrated promising results (Vedolizumab, Ustekinumab and Tocilizumab), which have opened the discussion regarding future treatment perspectives.

In this paper will be discussed the current therapy for Inflammatory Bowel Disease and the role of the previously cited biologic agents in the treatment of Crohn's disease and Ulcerative Colitis.

Keywords

[1linha de intervalo]

Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Biologic Drugs, Anti-TNF- α Therapies, Future Therapies

Índice

1- Introdução	1
2- Manifestações clínicas	2
3- Classificação	5
4- Tratamento farmacológico atual	8
4.1- Terapêutica não biológica	8
4.1.1- Aminossalicilatos	8
4.1.2- Budesonido	9
4.1.3- Antibióticos	10
4.1.4- Corticosteróides	11
4.1.5- Tiopurinas: Azatioprina e 6-mercaptopurina	12
4.1.6- Metotrexato	13
4.2- Terapêutica Biológica	13
4.2.1- Agentes Anti-TNF- α	16
4.2.1.1- Infliximab	16
4.2.1.2- Adalimumab	19
4.2.1.3- Certolizumab pegol	23
4.2.2- Natalizumab (anti integrina- α 4)	25
5- Perspetivas terapêuticas futuras	27
5.1- Vedolizumab (anticorpo anti-integrina α 4 β 7)	27
5.2- Ustekinumab (anti IL-12/IL-23 p40)	28
5.3- Tocilizumab (anticorpo anti-recetor IL-6)	29
6- Conclusões	30
7- Bibliografia	31

Lista de Figuras

Figura 1- Biomarcadores da mucosa intestinal envolvida na DII. Encontram-se indicados os alvos terapêuticos dos fármacos biológicos discutidos

Lista de Tabelas

Tabela 1- Diagnóstico diferencial entre a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa

Tabela 2- Classificação de Montreal para a Doença de Crohn

Tabela 3- CDAI: Itens e fatores de ponderação

Tabela 4- Classificação de Montreal da Colite Ulcerosa (severidade)

Tabela 5- Classificação de Montreal da Colite Ulcerosa (extensão)

Lista de Acrónimos

DII- Doença Inflamatória Intestinal

DC- Doença de Crohn

CU- Colite Ulcerosa

5-ASA- Ácido 5-amino-salicílico

CZP- Certolizumab Pegol

CDAI- Crohn's disease activity index

AZA/MP- Azatioprina e 6-Mercaptopurinas

TNF- α - Factor de necrose tumoral α

IFN- γ - Interferon-gamma

IL- Interleucina

Células Th- Células T-helper

Acm- Anticorpo monoclonal

EMA- European Medicines Agency

ERDC- Estudo randomizado duplo cego

ACT- Active Ulcerative Colites Trial

IV- Intravenoso

HRQL- Qualidade de vida relacionada com a saúde

IBDQ- Inflammatory Bowel Disease Questionary

SF-37- Medical outcomes study 36-item short form health survey physical

ACCENT- A Crohn's disease Clinical trial Evaluating Infliximab in a New long-term Treatment Regiment

ATI- Anticorpos contra o infliximab

CLASSIC-I -Clinical assessment of Adalimumab safety and efficacy studied as an induction therapy in Crohn's

GAIN- Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab nonresponders

CHARM- Crohn's trial of the fully human antibody Adalimumab for remission maintenance

ADHERE- Aditonal long-term dosing with Humira to evaluate sustained remission and efficacy in DC

CHOICE- Crohn's Disease WHO Failed Prior Infliximab to Collect Safety Data and Efficacy via Patient-Reported Outcome Measures

PRECISE- PEGylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease Safety and Profile

PCR- Proteína C reactiva

ENACT- Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy

ICAM-I- Molécula de adesão intercelular humana I

Capítulo 1- Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é considerada uma doença crónica que inclui 3 entidades: a Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerosa (CU) e a Colite Indeterminada (1). A incidência da DII aumentou consideravelmente nos últimos anos, sendo considerada uma das doenças mais prevalentes do tubo digestivo (2,3). O mecanismo fisiopatológico responsável pelo desenvolvimento da DII envolve a inflamação crónica e descontrolada da mucosa intestinal, em resposta a um potencial agente agressor. No entanto, ao contrário dos indivíduos normais, estes mecanismos não são inibidos quando o agente agressor é removido, perpetuando a inflamação da mucosa (1).

Apesar da etiologia da DII ainda ser desconhecida, existe consenso entre os investigadores de que a DC e a CU são o resultado da combinação de quatro componentes básicos: fatores ambientais (estilo de vida ocidental, condições sanitárias, exposição a infeções e tabagismo), múltiplas variações genéticas, alterações na flora intestinal e distúrbios nas respostas imunes inatas e adaptativas. No entanto, nenhum destes fatores pode sozinho desencadear ou manter a inflamação intestinal, sendo necessária a interação dos diversos componentes referidos para desencadear esse processo. As variações da influência de cada um destes fatores de indivíduo para indivíduo explicam a diversidade de manifestações clínicas observadas na CU e na DC (1).

A DII afeta indivíduos de qualquer idade, no entanto, apresenta dois picos de maior incidência: um primeiro entre os 15 e os 30 anos e um segundo entre os 50 e 70 anos, sendo este último mais frequentemente associado a casos de DC (3). Num estudo português por Azevedo LF et al, concluiu-se que a prevalência da DII tem aumentado em Portugal (86 pacientes/100000 habitantes em 2003 para 146 pacientes/100000 habitantes em 2007), sendo os distritos de Lisboa (173/100000 habitantes) e do Porto (163/100000 habitantes) os mais afetados (4).

Neste trabalho, após uma pequena revisão das manifestações clínicas da DC e da CU, discutir-se-á a terapia atual da Doença Inflamatória Intestinal, particularmente os agentes biológicos Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol (CZP) e Natalizumab. Posteriormente, discutir-se-á o potencial papel de algumas terapias biológicas ainda em estudo (Vedolizumab, Ustekinumab e Tocilizumab), no tratamento da DII.

Capítulo 2- Manifestações Clínicas

Tendo em conta que a DC e a CU são entidades diferentes, as manifestações e achados clínicos da DII vão ser diferentes mediante a entidade clínica. As diferenças na apresentação clínica entre a DC e a CU encontram-se resumidas na tabela 1.

Tabela 1- Diagnóstico diferencial entre a DC e a CU (6)

Manifestações clínicas	Colite ulcerosa	Doença de Crohn
Hematoquezias	Comum	Raro
Muco ou pus nas fezes	Comum	Raro
Atingimento do intestino delgado	Não	Sim
Pode afetar o trato gastrointestinal superior	Não	Sim
Massa abdominal	Rara	Por vezes no quadrante inferior direito
Manifestações extraintestinais	Comuns	Comuns
Obstrução do intestino delgado	Raramente	Comum
Obstrução do colón	Raramente	Comum
Fístulas e doença perianal	Não	Comum
Características patológicas	Colite ulcerosa	Doença de Crohn
Inflamação transmural	Não	Sim
Arquitetura distorcida das criptas	Sim	Não
Criptite e abscessos	sim	sim
Granulomas	Não	Sim, mas raros nas biópsias da mucosa

Fissuras e lesões não confluentes	Raramente	Comuns
-----------------------------------	-----------	--------

Na DC as lesões estão distribuídas num padrão não confluyente, sendo que a inflamação é transmural (5-7). Esta doença pode afetar qualquer segmento do tubo digestivo, no entanto, no momento do diagnóstico, o íleon terminal (47%) e o cólon (28%) são os locais mais frequentemente atingidos (6). A progressão da doença é geralmente caracterizada por episódios de exacerbação e remissão de duração variável, no entanto, em 10-15% dos casos a doença é contínua (5). A apresentação clínica vai depender da localização da doença, podendo incluir diarreia, dor abdominal, febre, sinais de obstrução intestinal, bem como a presença de sangue e muco nas fezes (6). Em cerca de 20-30% dos pacientes encontram-se lesões perianais no momento do diagnóstico, acrescido de um risco cumulativo de 50% de vir a desenvolver estas lesões (5). Dentro das complicações inclui-se a formação de fistulas, abscessos e a estenose e/ou obstrução intestinal (5,6,7).

O curso da CU é caracterizado por períodos sintomáticos intercalados com períodos de remissão. Ao contrário do que se verifica na DC, na CU a extensão da doença está limitada ao cólon e reto, progredindo de uma forma retrograda contínua, com envolvimento inflamatório limitado à camada mucosa (5,7). Esta progressão é responsável por casos de pancolite em 90% dos casos, após 20 anos de evolução da doença (5). Na CU, a apresentação é frequentemente aguda ou subaguda, muitas vezes simulando uma etiologia infecciosa, sendo que os sintomas vão depender da extensão e severidade da inflamação. Dentro das manifestações principais, a associação de diarreia e hematoquezias é comum nestes pacientes, ao contrário dos pacientes com DC. Devido ao padrão de distribuição da doença, os pacientes com CU frequentemente sentem também dor no quadrante inferior esquerdo. No caso de doença mais severa, são frequente episódios de náuseas e perda ponderal, sendo a associação de dor abdominal severa e febre sugestivas de colite fulminante ou megacólon tóxico (5,6,7).

Tanto a DC como a CU estão associadas a manifestações extraintestinais (25-40% dos pacientes). Estas manifestações podem afetar praticamente qualquer sistema, no entanto envolve mais frequentemente o sistema músculo-esquelético e dermatológico. A dor músculo-esquelética é considerada a manifestação extraintestinal mais comum (9-53%). Além desta, a artrite periférica (5-20%) e a espondilite anquilosante (1-26%) constituem as manifestações extraintestinais mais comuns do sistema músculo-esquelético (8). Quanto às manifestações dermatológicas, estão presentes em 2-34% dos pacientes com DII, sendo o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso as manifestações mais comuns. No entanto, diversas outras lesões podem ocorrer (psoríase, estomatite aftosa e Síndrome de Sweet) (8). O sistema ocular também é ocasionalmente afetado (0,3-5%), sendo a episclerite, a esclerite e a uveíte as manifestações oculares mais comuns (8). A colangite esclerosante primária (principal fator de

risco para o desenvolvimento de colangiocarcinoma), a colelitíase, a trombose da veia porta, a pancreatite induzida por fármacos (Azatioprina ou 6-mercaptopurina) e hepatotoxicidade induzida por fármacos (tiopurinas, metotrexato, sulfassalazina, ciclosporina e agentes biológicos) constituem as manifestações hepatobiliares mais frequentes (8). Adicionalmente há que referir a possibilidade de aparecimento de nefrolitíase, uropatia obstrutiva e fístulas do trato urinário em 6-23% dos pacientes (8). Em último lugar, é comum o aparecimento de alterações da função pulmonar, no entanto o aparecimento de patologias significativas é extremamente raro.

Capítulo 3- Classificação

A classificação atual da DII, conhecida como Classificação de Montreal, resultou da revisão da classificação de Viena, aplicada anteriormente.

A classificação de Montreal, relativamente à DC, considera 3 parâmetros: idade de início, localização da doença e comportamento da doença (tabela 2) (9).

Tabela 2. Classificação de Montreal para a Doença de Crohn (9)

Idade de diagnóstico	A1: <16 anos A2: entre 17 e 40 anos A3: >40 anos
Localização	L1: íleon L2: cólon L3: íleon+cólon L4: doença superior isolada*
Comportamento	B1: não estenosante, não penetrante B2: estenosante B3: penetrante P (acrescentado ao B1-B3 em caso de doença perianal concomitante)

*adicionado ao L1-L3 em caso de doença gastrointestinal superior estar presente

Esta classificação tem algumas limitações dado que a doença perianal fistulizante não está necessariamente associada à doença intestinal fistulizante, sendo que é necessário pensar numa subclassificação relativa à doença perianal isolada. Um outro problema reside na dinâmica do comportamento da doença ao longo do tempo, tornando difícil uma classificação adequada quanto a esse parâmetro (9,10).

Uma ferramenta adicional, conhecida como CDAI (Crohn's disease activity index), deve ser considerada nos pacientes com DC. O CDAI não é uma classificação da DC, mas representa uma estimativa numérica da interpretação dos sintomas do paciente, permitindo definir a severidade da atividade da doença. O cálculo do CDAI resulta da soma dos produtos de uma lista de oito itens, multiplicados por fatores de ponderação, cujo total define a severidade da atividade da doença (tabela 3) (11)

Tabela 3- CDAl: Itens e fatores de ponderação (11)

Item (soma diária por semana)	Fator de ponderação
Número de dejeções líquidas ou bastante moles	x2
Dor abdominal (classificada de 0-3 em grau de severidade) durante uma semana	x5
Bem-estar geral (classificado subjetivamente de 1-4)	x7
Somatório de achados físicos por semana: <ul style="list-style-type: none"> • Artrite/artralgia • Lesões mucocutâneas • Irite/uveíte • Doença anal (fissura, fistula) • Fístula externa (enterocutânea, vaginal, etc.) • Temperatura superior a 37,8°C 	x20
Utilização de antidiarreicos	x30
Massa abdominal (não=0, questionável=2, sim=5)	x10
Hematócrito <0,47 nos homens e <0,42 em mulheres	x6
Desvio percentual do peso padrão	x1

Os valores totais inferiores ou iguais a 150 são associados a doença quiescente ou em remissão. Valores acima de 150 são indicativos de doença ativa, se superiores a 450 permitem a classificação de doença extremamente severa (11)

A classificação de Montreal, relativamente à CU, avaliou a doença segundo dois parâmetros: severidade (tabela 4) e extensão (tabela 5).

Tabela 4. Classificação de Montreal da CU (severidade) (9)

Severidade	Definição
S0- Remissão clínica	Assintomática
S1- CU leve	Passagem de 4 ou menos fezes por dia (com ou sem sangue), ausência de doença sistémica e marcadores inflamatórios normais
S2- CU moderada	Passagem de mais de 4 fezes por dia com sinais mínimos de toxicidade sistémica
S3- CU severa	Passagem de pelo menos 6 fezes com sangue por dia, pulso>90 bpm, temperatura>37,5°C, hemoglobina<10,5g/100ml e marcadores inflamatórios>30mmHg

Tabela 5. Classificação de Montreal da CU (extensão) (9)

Extensão	Anatomia
E1- proctite ulcerosa	Envolvimento limitado ao reto (limite proximal da inflamação é distal à junção retosigmóide)
E2- CU distal	Envolvimento limitado a uma proporção do cólon e do reto distal à flexura esplénica
E3- UC extensa (pancolite)	Envolvimento estende-se proximal à flexura esplénica

Capítulo 4- Tratamento farmacológico atual

A terapêutica atual da DII engloba o tratamento farmacológico, nutricional e cirúrgico. No âmbito deste trabalho abordar-se-á somente o tratamento farmacológico.

A terapêutica farmacológica atual tem como objetivos o controlo da atividade da doença, bem como a prevenção das recidivas. Para atingir esses objetivos são utilizados fármacos de diversas classes farmacológicas, nomeadamente: anti-inflamatórios, imunossuppressores, antibióticos, probióticos e agentes biológicos (12).

4.1- Terapêutica não biológica

4.1.1- Aminossalicilatos

São derivados do ácido 5-amino-salicílico (5-ASA), utilizados como terapêutica de primeira linha na CU e na DC leve a moderada. Estes fármacos exercem efeitos terapêuticos a nível tópico, no lúmen intestinal, estando disponíveis diversas formulações orais, enemas e supositórios, desenvolvidas para permitir uma melhor distribuição do fármaco em locais de ação específicos. Para esse efeito, existem formulações de libertação lenta, de libertação retardada pH-dependentes, e pro-fármacos “azo-bound”. (13,14).

Vários métodos de atuação foram implicados para estes fármacos, incluindo inibição da produção do IL-1 e TNF-alfa, produção de radicais livres e oxidantes, bem como inibição da via da lipoxigenase e do fator nuclear kappa B (15).

Dentro dos aminossalicilatos, os principais utilizados são a sulfassalazina, a messalazina, a olsalazina e a balsalazina (13-15). Estes fármacos são muitas vezes utilizados em combinação com corticosteróides para induzir a remissão em pacientes com DII (15).

A sulfassalazina é constituída por uma molécula 5-ASA ligada a uma sulfapiridina por uma ligação azotada. Esta ligação impede que o fármaco seja absorvido no estômago ou intestino delgado, sendo somente clivada por bactérias do cólon (15). Apesar da sulfassalazina ser eficaz na manutenção da remissão na CU, tem sido substituída por compostos 5-ASA mais recentes, devido a uma menor incidência de efeitos secundários nestes últimos, comparativamente à sulfassalazina (8,16). A grande maioria dos efeitos secundários da

sulfassalazina estão relacionados com a molécula sulfapiridina. A ausência desta molécula nas formulações de messalazina, olsalazina e a balsalazina poderá explicar a menor incidência de efeitos adversos destes fármacos. Consequentemente, devido a diversos casos de intolerância à sulfassalazina, é aconselhável substituir este fármaco por agentes 5-ASA mais recentes (15,17). No entanto, a sulfassalazina demonstra eficaz no tratamento de sintomas extraintestinais articulares, devendo ser considerada no tratamento de pacientes com DII e artrite associada (8).

A messalazina está disponível atualmente em formulações orais e retais para o tratamento e como terapia de manutenção da CU ativa leve a moderada (12). No entanto, a eficácia deste fármaco no tratamento da DC ativa é baixa, comparativamente aos corticosteroides, ao budesonido e ao placebo, segundo resultados de uma meta-análise por Lim W-C et al (17). Apesar de ser um fármaco bastante seguro e bem tolerado, os pacientes devem ser informados de raros, mas sérios efeitos adversos (pancreatite, pleurite, miocardite), bem como da necessidade de monitorização da função renal no tratamento a longo prazo (devido ao risco de nefrite intersticial) (18).

A olsalazina e a balsalazina são consideradas pro-fármacos, com a mesma ligação azotada que a sulfassalazina, no entanto a sulfapiridina é substituída por outro 5-ASA (olsalazina) ou por um composto inerte (balsalazina). Estes compostos atuam nos mesmos locais que a sulfassalazina, sendo eficazes na indução manutenção da remissão da CU. Além disso são também eficazes na indução da remissão da DC, no entanto, são necessárias doses mais elevadas que no tratamento da CU (15).

4.1.2- Budesonido

O budesonido é um corticóide sintético recomendado como um dos fármacos de primeira linha para o tratamento da DC ativa leve a moderada envolvendo o íleon ou cólon direito (14, 19). Este fármaco, devido à sua rápida metabolização hepática, está associado a menor taxa de efeitos secundários associados aos corticoides. (20)

Numa revisão sistemática de estudos randomizados, por Seow CH et al, demonstrou-se que este fármaco (na dose de 9 mg/dia) é mais eficaz que o placebo ou a messalazina na indução da remissão na DC, após 8 semanas de tratamento (20). Por outro lado, este fármaco não se demonstrou superior aos corticosteróides, particularmente em pacientes com formas severas de DC (CDAI>300), apesar de ser mais seguro. Deste modo, a aplicação do budesonido em pacientes com formas severas de DC (CDAI>300) não deve ser considerada. (20)

4.1.3- Antibióticos

A utilização dos antibióticos na DII é baseada no possível envolvimento da flora bacteriana intestinal na patogénese da doença (12,13,15). A flora entérica encontra-se alterada e bactérias podem ser encontradas na mucosa inflamada, sugerindo uma possível perda da tolerância imunológica nos pacientes com DII. Deste modo, os antibióticos são utilizados no sentido de manipular a flora intestinal, muitas vezes contrabalançados pela utilização de probióticos, especialmente na CU (21). Consequentemente, os antibióticos são utilizados no tratamento de fístulas, abscessos abdominais, sobrecrecimento bacteriano e doença perianal. Quanto ao papel dos antibióticos como terapia de remissão na DC e CU ativas, foi comprovada a sua eficácia numa revisão sistemática e meta-análise recentes por Khan KJ et al. No entanto, devido ao elevado número de antibióticos testados, os dados são difíceis de interpretar (22).

Tendo em conta a necessidade de tratamento prolongado, são comuns diversos efeitos secundários, principalmente náuseas, anorexia, diarreia, infeções por *candida*, e neuropatia periférica (causada por metronidazol) (13).

Até à data, são escassos os estudos realizados relativos ao papel dos antibióticos nos doentes com CU. Apesar deste facto, bastantes clínicos utilizam antibióticos como terapia adjuvante na CU severa (9). No entanto, a utilização destes fármacos na CU deve ser feita com cuidado, devido ao risco de desenvolvimento de colite pseudomembranosa associada a antibióticos (13).

Por outro lado, o papel dos antibióticos na DC está melhor estudado, sendo atualmente utilizados nestes pacientes o metronidazol, ornidazol, ciprofloxacina, tobramicina, claritromicina, cotrimoxazol e antibióticos utilizados no tratamento da tuberculose (12). Entre estes, o metronidazol e a ciprofloxacina são os mais utilizados (13,14).

O metronidazol foi nas últimas décadas comparado com diversas terapias como agente de primeira linha na DC, tendo demonstrado igual eficácia no tratamento da DC comparativamente à sulfasalazina. Além disso, mostrou-se eficaz no tratamento de pacientes cujo tratamento com a sulfasalazina não foi eficaz. (12,14). A aplicação do metronidazol no tratamento da doença perianal na DC tem demonstrado efeitos estatisticamente significativos na redução da drenagem de fístulas e dor associada (22,23). Adicionalmente, o metronidazol tem demonstrado efeitos benéficos na prevenção de recidivas pós-cirúrgicas na DC, particularmente quando associado à terapia com azatioprina, conforme demonstrado por D'Haens et al num estudo meta-análise (24).

A ciprofloxacina é utilizada, tal como o metronidazol, no tratamento da doença perianal na DC (22,23,25), não demonstrando efeito significativo nas taxas de remissão da DC, apesar de ser bem tolerado, segundo resultados de um estudo piloto recente por Thia KT et al (25).

4.1.4- Corticosteróides

Os corticosteróides são recomendados em pacientes com DC ou CU ativas, sem resposta adequada a formulações orais 5-ASA combinadas com tratamento tópico, bem como em pacientes sintomáticos. (15,19).

Esta classe de fármacos vai suprimir a inflamação nas suas fases iniciais, nomeadamente o aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e infiltração por neutrófilos, bem como as manifestações tardias, como a ativação de fibroblastos, proliferação vascular e depósito de colagénio. Além destas ações, os corticosteróides também influem a resposta imunológica dos linfócitos T, diminuem a produção de citocinas e fator nuclear κ B (12).

Os corticosteróides são eficazes em induzir remissão tanto na CU como na DC. No entanto, não são adequados como terapia de manutenção, devido aos efeitos secundários severos e irreversíveis associados ao seu uso a longo termo. Entre estes destacam-se anormalidades eletrolíticas, osteoporose, necrose asséptica, úlceras pépticas, cataratas, disfunções endócrinas, infeções e desordens psiquiátricas (psicose). Além disso, alguns pacientes tornam-se dependentes e outros refratários aos corticosteróides, havendo resposta ao tratamento em apenas 1/3 dos casos (12,13,26).

Os corticosteróides podem ser administrados por diversas vias, nomeadamente via oral (prednisona, prednisolona e budesonido), retal (valerato de betametasona, propionato de beclametasona e metassulfobenzoato de prednisona, budesonido, hidrocortisona), parenteral (prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona). As formulações orais são usadas em doses muito variáveis, devido à falta de publicações sobre doseamentos otimizados. O esquema inicial mais comum nos casos moderados de DII é a prednisolona na dose 40-60 mg/d (15); nas formas mais severas podem ser utilizadas doses mais elevadas, sendo o desmame iniciado logo após resposta terapêutica. Os corticóides de administração retal são uteis no tratamento de doença distal (proctite e proctosigmoidite). A via parenteral é frequentemente utilizada em pacientes com doença severa e hospitalizados, havendo poucos dados quanto à dose ótima de utilização. A dose deve ser adaptada à situação do doente, sendo os benefícios a nível da sintomatologia máximos entre o 6º e o 8º dia de tratamento. (13,15,19).

4.1.5- Tiopurinas: Azatioprina e 6-mercaptopurina (AZA/MP)

Estes modificadores imunológicos são utilizados como terapia de manutenção em pacientes com DII após terapia indutora com corticosteróides ou cirurgia, pacientes com DII severa, pacientes dependentes ou resistentes à ação dos corticosteroides e como tratamento de primeira linha de fístulas. (13,14) Estes fármacos são também recomendados em pacientes com colite ulcerosa severa que necessitam de tratamento com corticosteróides ou pacientes que necessitam um novo tratamento de corticosteróides no espaço de um ano (19). Estes fármacos fazem parte do tratamento *gold standart* no tratamento da DC esteróide-dependente, além de ter um efeito poupador de corticoesteróides na DC ativa e quiescente (27).

Estes fármacos são responsáveis por uma diminuição da contagem leucocitária, pelo que é prudente obter uma contagem celular completa de 2 em 2 semanas na fase inicial de tratamento e de 3 em 3 meses no tratamento de manutenção. (15)

Numa meta-análise por Prefontaine et al foram identificados e analisados os resultados de 8 estudos randomizados relativos ao tratamento da DC com azatioprina e 6-mercaptopurina, sendo 5 relativos a doença ativa, tendo os autores concluído que estes fármacos são uma terapia eficaz na indução da remissão na DC ativa (27) para além do seu papel como terapia de manutenção anteriormente referido.

Os efeitos destes fármacos na CU não estão tão bem estudados como na DC. Numa meta-análise recente, realizada por Gisbert JP et al, foram incluídos 30 estudos não controlados e 7 controlados, tendo sido demonstrada uma eficácia de 65% na indução e 75% na manutenção da remissão. Quando foram considerados somente estudos comparando AZA/MP vs placebo, a redução do risco absoluto foi de 23%, demonstrando a eficácia destes fármacos na prevenção das recaídas, comparativamente ao placebo (28).

Os efeitos secundários destas tiopurinas são raros mas graves, nomeadamente o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin, linfoma hepatoesplénico de células T e pancreatite (3-5%) (14,19). A presença de qualquer uma destas complicações é indicação para a interrupção do tratamento com estes fármacos. Apesar destes efeitos secundários, os benefícios obtidos com o tratamento parecem justificar o risco. No entanto, são necessários mais estudos para definir a duração ótima de tratamento, de modo a maximizar a duração da remissão clínica, com um risco mínimo de complicações potencialmente letais (19)

4.1.6- Metotrexato

O Metotrexato é uma terapia eficaz na indução e manutenção da remissão em pacientes com DC. Este fármaco é geralmente utilizado em pacientes que falharam um tratamento anterior com AZA/MP, já que 20% dos pacientes não conseguem tolerar e 30% não respondem ao tratamento (29,30). O tratamento com metotrexato está também reservado a pacientes córtico-resistentes ou dependentes.

Este fármaco inibe a dihidrofolato reductase, bloqueando a síntese de *DNA* e causando morte celular, sendo importante no tratamento de doenças auto-imunes, como a psoríase. No entanto, os benefícios deste fármaco na DII são resultado dos efeitos anti-inflamatórios adicionais (15).

Na DC, o metotrexato numa dose semanal de 25mg é eficaz na indução da remissão e uma dose de 15mg semanais na manutenção da remissão em pacientes sem tratamento anterior com AZA/MP. Na CU, o uso do metotrexato foi pouco estudado, no entanto, segundo resultados de estudos retrospectivos, a taxa de resposta é de 60-70% (29,30).

Num estudo por Wahed M. et al (30) foi avaliada a eficácia do Metotrexato em 131 doentes com DC ou CU intolerantes ou sem resposta a tiopurinas. Nos doentes com DC, obteve-se resposta clínica em 62% dos pacientes refratários a AZA/MP e 60% dos pacientes intolerantes a AZA/MP, sem diferença significativa entre os grupos ($P=1.0$). Entre os pacientes com CU, 78% dos pacientes refratários a AZA/MP responderam ao tratamento com metotrexato, sendo a taxa de resposta de 65% entre os intolerantes a AZA/MP. Tendo em conta estes dados, o metotrexato mostra uma considerável taxa de resposta em doentes com DC ou CU, intolerantes ou sem resposta ao tratamento com AZA/MP (30).

Os efeitos secundários graves são raros e incluem leucopénia, pneumonite intersticial por hipersensibilidade e fibrose hepática. A vigilância e prevenção do aparecimento deste último efeito é particularmente importante em pacientes com obesidade mórbida ou consumo alcoólico abusivo, podendo o tratamento com metotrexato ser contraindicado nestas situações (15).

4.2- Terapêuticas biológicas

A etiologia da DII ainda não foi identificada, no entanto, uma disfunção da imunidade da mucosa intestinal foi implicada na fisiopatologia desta doença. A mucosa intestinal, em situações normais, encontra-se num equilíbrio de mecanismos inflamatórios, regulado pela produção de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral α (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ), interleucina (IL) 1, IL-6, IL-12, IL-23) e citocinas anti- inflamatórias (IL-4, IL-

10, IL-11). Na DII este mecanismo encontra-se desregulado, devido à produção excessiva de citocinas inflamatórias que, em conjunto com as células imunitárias inatas, estimulam as células T-helper (Th) a diferenciar-se em células Th1 e células T produtoras de IL-17. Adicionalmente, as citocinas vão induzir a expressão de receptores de moléculas de adesão nas células endoteliais que, conjuntamente com quimiocinas, vão iniciar a migração leucocitária para os locais de inflamação. Estes leucócitos, em conjunto com as citocinas, vão contribuir para a manutenção da resposta inflamatória descontrolada, resultando nos danos tecidulares encontrados na DII (31, 32).

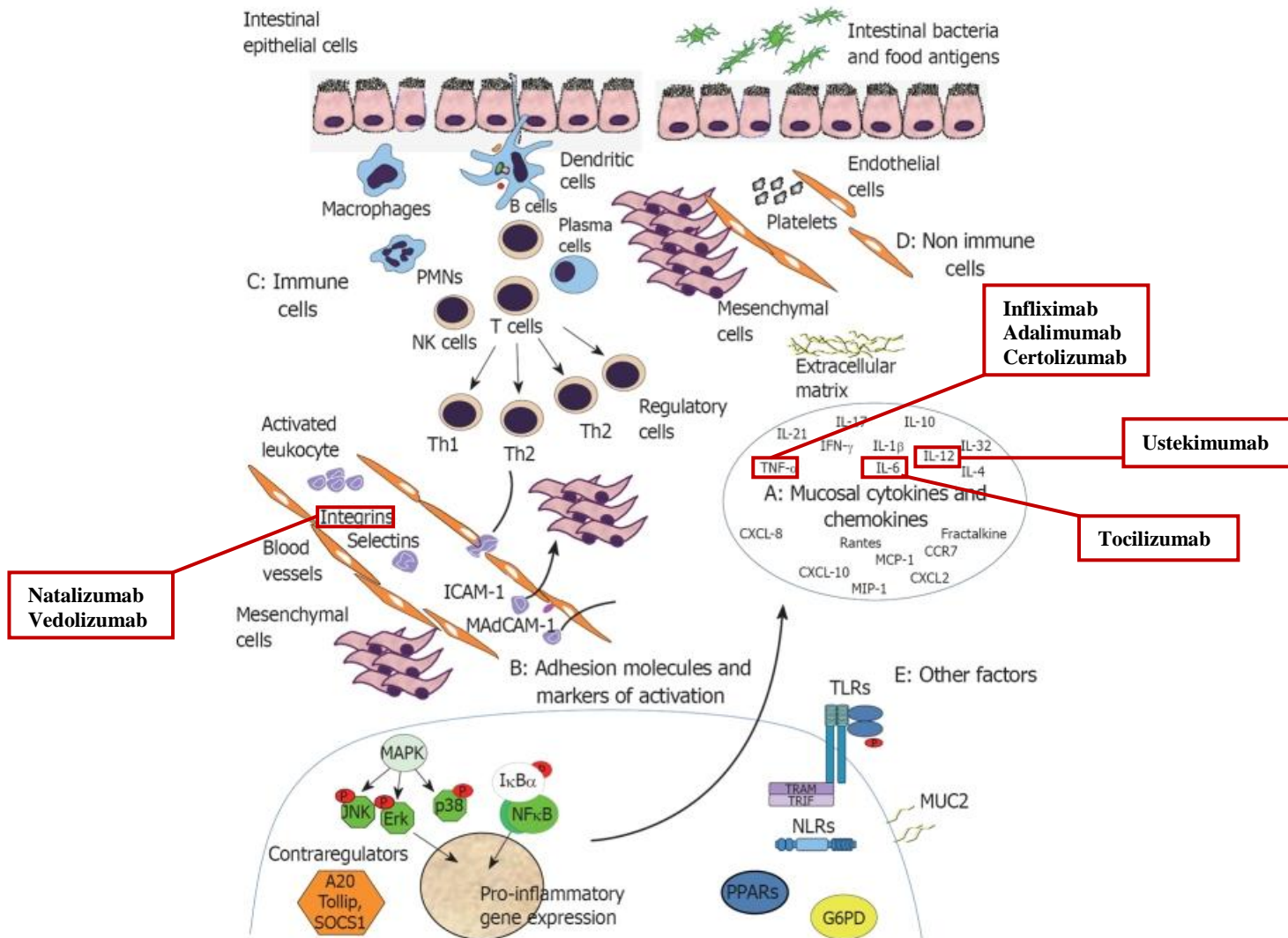


Figura 1-Biomarcadores da mucosa intestinal envolvida na DII. Encontram-se indicados os alvos terapêuticos dos fármacos biológicos discutidos neste trabalho. (Adaptado de: Scaldaferrri F et al. Mucosal biomarkers in inflammatory bowel disease: Key pathogenic players or disease predictors? World J Gastroenterol. 2010 June 7; 16(21): 2616-2625.)

Os agentes biológicos atuam sobre citocinas específicas dentro dos mecanismos anteriormente referidos (Figura 1), bloqueando a restante cadeia inflamatória. Deste modo, o desenvolvimento destes agentes biológicos permitirá um bloqueio imunitário orientado para o problema, evitando situações de imunossupressão generalizada desnecessária. Além disso, apesar do grande leque de opções terapêuticas referidas anteriormente, apenas 50% dos pacientes conseguem uma remissão sustentada com esses fármacos, além de estarem sujeitos a efeitos secundários significativos, como a citopénia causada pela azatioprina e o risco de dependência ou resistência aos corticosteróides (32).

A abordagem clínica clássica no tratamento da DII é designada de “*step-up*”. Nesta abordagem, a estratégia de tratamento começa com a utilização de fármacos menos eficazes mas com melhor perfil de segurança (aminossalicilatos, antibióticos). Caso esses fármacos não se demonstrem eficazes na indução e remissão da doença, recomenda-se a utilização de fármacos com alta eficácia mas com eventuais efeitos tóxicos mais marcados.(33)

Em contraste com esta abordagem clássica “*step up*”, tem surgido nos últimos anos a proposta de uma abordagem “*top-down*”. Esta abordagem defende a utilização de terapias biológicas e imunossupressoras como terapia de primeira linha em paciente nos quais se prevê um decurso mais complicado da doença, no sentido de evitar a utilização desnecessária de corticoesteróides, tendo em conta o espectro de efeitos secundários e a alta percentagem de pacientes dependentes ou refratários ao tratamento com essa classe de fármacos (33). Adicionalmente, a intervenção precoce com um fármaco biológico, anterior a uma administração de corticosteróides, vai aumentar a eficácia e os perfis de segurança de alguns agentes biológicos, como os anti-TNF- α , comparativamente à administração de corticosteróides em primeiro lugar. Além disso, ao contrário dos corticosteróides, os agentes biológicos vão duplicar a taxa de cicatrização da mucosa intestinal a longo prazo, tendo um impacto na história natural da doença, além de serem fármacos eficazes na manutenção da remissão (14,33,34).

Apesar das vantagens desta abordagem “*top-down*”, cerca de 50% dos pacientes com DII não chegam a necessitar de corticosteróides, logo esta abordagem sujeita estes pacientes a possíveis efeitos secundários graves (infecções oportunistas, linfoma de células T hepatoesplénico), sem obter benefícios a nível do curso natural da doença, realçando a importância da correta seleção dos pacientes nesta abordagem. Uma outra barreira da aplicação deste esquema reside no elevado custo atual das terapias biológicas (34, 35).

Atualmente existem 4 fármacos biológicos aprovados pela FDA: os agentes anti-TNF- α infliximab, adalimumab e certolizumab pegol, e o anticorpo monoclonal (Acm) Natalizumab. A nível Europeu, a EMA (European Medicines Agency) recusou a comercialização do CZP (36) e do Natalizumab (37).

4.2.1- Agentes Anti-TNF- α

4.2.1.1- Infliximab

O infliximab é um anticorpo quimérico monoclonal que tem como alvo a citocina pró-inflamatória TNF- α , a qual vai ligar à mucosa intestinal, neutralizando o seu efeito. Igualmente, este fármaco liga-se ao TNF ligado a células T ativas ou outras células imunes, promovendo a apoptose ou a destruição destas células por toxicidade celular anticorpo-dependente (31).

A nível europeu este fármaco está aprovado para o tratamento da DC e da CU moderadas a severas em adultos (incluindo a fistulizante), com ausência de resposta a um tratamento com corticosteróides e/ou imunossuppressores, ou com contraindicações/intolerância a estes tratamentos. Estes mesmos critérios são aplicáveis ao tratamento de crianças entre os 6-17 anos com DC, no entanto, em combinação com imunossuppressores clássicos (35).

Relativamente ao papel do infliximab na DC, um grande estudo randomizado, ACCENT (A *Crohn's disease Clinical trial Evaluating Infliximab in a New long-term Treatment Regimen*) I, avaliou o Infliximab como tratamento de manutenção na DC activa (38). 573 pacientes, com um score CDAI superior a 220 pontos, receberam uma dose IV de infliximab 5mg/kg e foram avaliados ao final de 2 semanas. 355 (58%) responderam a essa primeira dose (diminuição do CDAI em 70 pontos ou mais e uma diminuição de 25% do valor total). Posteriormente, os pacientes responsivos foram distribuídos em 3 grupos que receberam doses de 5 mg/kg na semana 2 e 6, seguidas de doses de placebo (grupo I), infliximab 5mg/Kg (grupo II) ou infliximab 10 mg/kg (grupo III) de 8 em 8 semanas, até às 46 semanas. Na semana 30, 39% dos pacientes no grupo II ($p=0,003$) estavam em remissão ($CDAI < 150$), 45% no grupo III ($p=0,0002$) comparativamente aos 21% do grupo I, comprovando uma melhor eficácia do infliximab como terapia de manutenção, comparativamente ao placebo. Relativamente ao tempo de resposta ao tratamento, foi igualmente superior nos grupos II e III (38 e >54 semanas respetivamente) comparativamente ao grupo I (19 semanas), comprovando um maior tempo de resposta nos pacientes tratados com infliximab, comparativamente ao placebo (38).

Posteriormente foi realizado o ACCENT II, com o objetivo de avaliar o papel do infliximab na DC fistulizante. Neste ERDC, 282 pacientes com DC e uma ou mais fístulas abdominais ou perianais há pelo menos 3 meses, receberam 5mg/kg de infliximab nas semanas 0, 2 e 6. Na semana 14, os pacientes foram avaliados quanto à resposta (diminuição de 50% das fístulas), tendo 195 (69,1%) respondido ao tratamento. Estes pacientes foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: um grupo recebeu uma dose de placebo de 8 em 8 semanas, até um total de 54 semanas, enquanto o outro recebeu 5mg de infliximab, com a mesma distribuição temporal. No final das 54 semanas, 36% dos paciente tratados com infliximab não tinham fístulas ($p=0,009$) comparativamente aos 19% do grupo placebo. Adicionalmente,

verificou-se um tempo de resposta ao tratamento com infliximab superior ao tratamento com placebo (>40 semanas vs 14 semanas, $P<0.001$) (39).

Em Portugal, um estudo realizado nos Hospitais da Universidade de Coimbra por Sousa et al (40), avaliou também a eficácia do infliximab no tratamento da DC, bem como o seu perfil de segurança. Para esse efeito, foram revistos os processos dos doentes com DC seguidos entre Dezembro de 1998 e Dezembro de 2004, tratados com pelo menos uma infusão de infliximab. Dos 52 pacientes considerados, 35 (67,3%) responderam ao tratamento, estando 22 (42,3%) em remissão completa à 8ª semana. No final do follow-up, 28 (53,0%) mantinham resposta favorável, estando 13 (25%) em remissão completa. 19 (36,5%) doentes desenvolveram efeitos adversos (reações agudas relacionadas com a infusão) motivando o abandono da terapia em 5 (9,6%) dos casos (40).

O papel do infliximab como terapia de indução e manutenção da remissão na CU foi estudado em 2 estudos randomizados, duplo-cegos (ERDC), placebo-controlados conhecidos como *Active Ulcerative Colitis Trials 1 e 2* (ACT-1 e ACT-2) (41). Em ambos os estudos, 364 pacientes com CU moderada ou grave receberam placebo ou infliximab (5 ou 10 mg/kg) IV na semana 0, 2 e 6, e posteriormente, a cada 8 semanas, durante 46 semanas no ACT-1 e 22 semanas no ACT-2. Os pacientes no ACT-1 foram seguidos durante 54 semanas, enquanto que no ACT-2 foram seguidos durante 30 semanas.

No ACT-1, os pacientes que receberam as doses de infliximab (5 ou 10mg) mostraram melhores taxas de remissão comparativamente ao placebo na semana 8 (5mg-38.8%, $p<0,001$; 10mg-32%, $p=0,002$; placebo-14.9%), na semana 30 (5mg-33.9%, $p=0,001$; 10mg-36.9%, $p<0,001$; placebo-15.7%) e na semana 54 (5mg-34.7%, $p=0,001$; 10mg-34.4%, $p=0,001$; placebo-16.5%). Adicionalmente, foi comprovada uma melhor cicatrização da mucosa comparativamente ao placebo na semana 8 (5mg-62%, $p<0,001$; 10mg-59%, $p<0,001$; placebo-33.9%), na semana 30 (5mg-50.4%, $p<0,001$; 10mg-49.2%, $p<0,001$; placebo-24.8%) e na semana 54 (5mg-45.5%, $p<0,001$; 10mg-46.7%, $p<0,001$; placebo-18.2%). Além destes resultados, foi igualmente comprovado uma maior taxa de descontinuação de corticóides comparativamente ao placebo, com resultados mais significativos na dose de 5 mg, segundo os resultados da semana 30 (5mg-24.3%, $p=0,030$; 10mg-19.2%, $p=0,125$ placebo-10.1%) e da semana 54 (5mg-25.7%, $p=0,006$; 10mg-16.4%, $p=0,149$; placebo-8.9%) (41).

No ACT-2 as taxas de remissão foram igualmente superiores nos pacientes com infliximab às 8 semanas (5mg-33.9%, $p<0,001$; 10mg-27.5%, $p<0,001$; placebo-5.7%) e às 30 semanas (5mg-25.6%, $p=0,003$; 10mg-35.8%, $p<0,001$; placebo-10.6%). Relativamente à cicatrização da mucosa, foi superior nos pacientes medicados com infliximab às 8 semanas (5mg-60.3%, $p<0,001$; 10mg-61.7%, $p<0,001$; placebo-30.9%) e às 30 semanas (5mg-46.3%, $p=0,009$; 10mg-56.7%, $p<0,001$; placebo-30.1%). A descontinuação de corticóides foi igualmente superior nos pacientes com infliximab (5mg-18.3%, $p=0,010$; 10mg-27.3%, $p<0,001$; placebo-3.3%) (41).

Perante estes resultados, comprovou-se a eficácia do infliximab como tratamento da CU quer na indução, quer na manutenção da CU, com uma maior cicatrização da mucosa e uma maior taxa de descontinuação de corticóides. Como conclusão adicional, não se verificaram grandes diferenças nos resultados entre as 2 doses estudadas, sendo os 5mg uma dose inicial eficaz.

O impacto do infliximab na qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQL) também foi estudado na população do ACT-1 e 2 (42). Para o efeito, foram aplicados 2 questionários: o IBDQ (*inflammatory Bowel Disease Questionary*), específico da doença, e o SF-37 (*Medical outcomes study 36-item short form health survey physical*), questionário mais generalista, após as infusões de infliximab (5 ou 10mg). Na semana 8 de tratamento, verificou-se uma melhoria dos scores IBDQ tanto para a dose de 5mg (40, $P < 0.001$) como para a dose de 10mg (36, $P < 0.001$), comparativamente ao placebo. Os resultados do SF-37 demonstraram igualmente resultados superiores com a utilização do infliximab, comparativamente ao placebo (42).

Apesar da eficácia do infliximab na DII, em raras situações, diversos efeitos secundários sérios podem ocorrer, como as reações agudas à infusão, infeções graves, lúpus induzido por fármacos, reações tardias de hipersensibilidade, desmielinização, possível risco aumentado de linfoma, falência cardíaca e morte. Zabana Y et al avaliaram o perfil de segurança do infliximab na DII num estudo envolvendo 152 pacientes (121 DC, 24 CU e 7 com colite indeterminada) com uma média de 5 infusões de infliximab (87% com 3 infusões no mínimo) tendo sido seguidos até Março de 2008 (média de 142 semanas de follow-up). 13% apresentaram reações à infusão (principalmente rubor e dispneia), 13% infeção viral ou bacteriana e 2 pacientes desenvolveram uma neoplasia (1,3%), nomeadamente um caso de linfoma de Burkitt e um de seminoma. Deste modo, este estudo comprovou o perfil de segurança do infliximab, com efeitos adversos em menos de 10% dos casos, podendo considerar este fármaco como uma terapia segura a longo prazo (43).

Lees CW et al, também avaliaram o perfil de segurança das terapias anti-TNF- α . Para tal, analisaram os dados disponíveis de todos os doentes tratados com infliximab em Edimburgo entre 1999 e 2007, perfazendo um total de 202 pacientes, seguidos em média durante 2.4 anos. Os pacientes foram avaliados 90 dias após a administração de infliximab, tendo sido registados 95 efeitos adversos em 58 pacientes (28.7%). 36 desses efeitos foram graves, ocorrendo em 30 pacientes (14,9%) No final do follow-up o número total de efeitos adversos graves foi de 49: 7 mortes (idade média de 74 anos, 6 delas não foram associadas ao tratamento), 6 tumores malignos, 4 reações agudas à infusão, 3 reações *serum sickness-like* e 24 casos de infeção grave. Estes casos fazem parte do total de 111 efeitos adversos registados no final do follow-up. (44).

Uma preocupação adicional reside na formação de anticorpos contra o infliximab (ATI), responsáveis pela diminuição dos níveis deste fármaco, com consequente perda de resposta

terapêutica, responsável por abandono da terapia em 10% dos pacientes por ano. Estes ATI têm sido detetados em 30 a 61% dos pacientes tratados episodicamente com infliximab, comparativamente com os 7 a 10% pacientes detetados em casos de tratamento programado. Tendo em conta esta prevalência, têm sido desenvolvidos imunoensaios com o objetivo de detetar precocemente estes ATI, de modo a permitir uma melhor gestão de estratégias no caso de pacientes com perda de resposta ao infliximab (45-47).

4.2.1.2- Adalimumab

O adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado contra o TNF- α ao qual se liga, bloqueando a sua interação com os recetores celulares p55 e p75. Adicionalmente, induz a lise de células que expressam o TNF- α . Este fármaco é de administração subcutânea, com uma dose indutora de 160 mg, seguida de uma dose de 80 mg duas semanas mais tarde. Posteriormente, o tratamento continua com uma dose semanal de 40 mg (48).

Atualmente o adalimumab encontra-se aprovado para o tratamento da DC e da CU. A eficácia do adalimumab como terapia de indução de remissão na DC foi avaliada no estudo CLASSIC-I (*Clinical assessment of Adalimumab safety and efficacy studied as an induction therapy in Crohn's*). Neste estudo, 299 pacientes com DC moderada a grave, sem tratamento prévio com outro anti-TNF- α , receberam uma dose subcutânea de placebo ou uma dose de 40, 80 ou 160 mg de adalimumab na semana 0. Na semana 2, os pacientes receberam uma dose de placebo ou uma dose de 20, 40 ou 80 mg de adalimumab, respetivamente. Na semana 4, foi avaliada a taxa de remissão, definida como CDAI<150, entre os pacientes de cada grupo. As taxas nos grupos tratados com adalimumab nas doses 40/20 mg, 80/40 mg e 160/80 mg foram 18% (p=0,36), 24% (p=0,06) e 36% (p=0,001), respetivamente. No grupo placebo, a taxa de remissão foi de 12%. Relativamente à resposta clínica, definida como uma diminuição superior a 70 pontos no CDAI, foi de 59% na dose 80/40 e de 59% na dose 160/80, comparativamente aos 37% do grupo placebo. Deste modo, foi comprovada a eficácia do adalimumab como tratamento da DC, especialmente na dose 160mg, seguida por uma segunda dosagem de 80 mg, duas semanas depois (49).

Sandborn WJ et al, num ERDC conhecido como GAIN (*gauging Adalimumab Efficacy in infliximab nonresponders*), avaliou também a eficácia do Adalimumab como terapia de indução, mas em pacientes com perda de resposta ou intolerantes a um tratamento anterior com infliximab. Neste estudo participaram 325 pacientes com DC moderada a grave (CDAI entre 220 e 450 pontos), há pelo menos 4 meses. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber doses indutoras de adalimumab, 160 mg e 80 mg, nas semanas 0 e 2 respetivamente, ou doses de placebo nessas mesmas semanas. Na semana 4, os pacientes foram avaliados quanto à resposta (diminuição em mais de 70 pontos no CDAI) e qual a taxa de remissão (CDAI<150). 301 pacientes completaram o estudo, com uma taxa de remissão de

21% no grupo tratado com o adalimumab, superior à taxa de remissão de 7% no grupo placebo ($p < 0,001$). A resposta ao tratamento foi igualmente superior no grupo tratado com adalimumab (52%), comparativamente ao grupo placebo (34%) ($p = 0,001$). Quanto a efeitos adversos, ocorreram em 27% dos pacientes tratados com adalimumab, no entanto, só em 2 pacientes (1%) foram considerados graves (desidratação). Dentro dos efeitos adversos mais comuns, destacam-se as reações no local de administração (10%) e infeções (16%). Dentro dos episódios infecciosos, nenhum foi considerado grave (50).

Um estudo, por Hinojosa J. et al também avaliou a eficácia e segurança do adalimumab no tratamento da DC com perda de resposta ou intolerância ao infliximab, incluindo pacientes com doença fistulizante. Para tal, 50 pacientes receberam 2 doses de adalimumab: 16mg seguido de 8 mg duas semanas depois. Dos 36 pacientes com doença luminal, 83% responderam ao tratamento e 42% entraram em remissão. Entre os 22 pacientes com doença fistulizante, em 23% dos casos houve encerramento de todas as fístulas que estavam a drenar antes do tratamento, e em 41% dos pacientes houve uma diminuição do número de fístulas, na semana 4. No total ocorreram 19 efeitos adversos, dos quais 68% foram leves, só 1 caso foi grave (eritema pruriginoso). No entanto, este estudo teve certas limitações, nomeadamente o baixo número de pacientes participantes. Apesar disso, em concordância com o estudo GAIN, este estudo sugere o adalimumab como uma alternativa eficaz e segura para os pacientes sem resposta ou intolerantes ao tratamento com infliximab (51).

A eficácia do adalimumab como tratamento de manutenção foi igualmente avaliada, em dois ERDC conhecidos como CLASSIC-II e CHARM (*Crohn's trial of the fully human antibody Adalimumab for remission maintenance*). (52,53)

No CLASSIC II, 276 pacientes do CLASSIC-I receberam 40 mg na semana 0 (semana 4 do CLASSIC I) e na semana 2. 55 pacientes em remissão na semana 0 e 4 foram redistribuídos para receber 40 mg de duas em duas semanas, 40 mg cada semana ou placebo, durante 56 semanas. Em caso de falta de resposta ou exacerbação, estes pacientes podiam intercalar entre os esquemas de 40 mg semanais ou de 2 em 2 semanas. Os pacientes que não se encontravam em remissão na semana 0 e 4 não foram randomizados e receberam, com conhecimento, 40 mg de duas em duas semanas. Em caso de ausência de resposta ou exacerbação, estes pacientes podiam mudar para um esquema de 40 mg semanais. O objectivo seria a manutenção da remissão ($CDAI < 150$) nos pacientes randomizados até à semana 56. No final das 56 semanas, dos 55 pacientes randomizados na semana 4, as taxas de remissão foram de 79% no grupo com 40 mg adalimumab de duas em duas semanas, 83% no grupo com 40 mg semanais e 44% nos pacientes que receberam placebo ($p < 0,05$ em cada grupo vs placebo). Entre os 204 pacientes do grupo não randomizado, 93 pacientes (46%) encontravam-se em remissão na semana 56. Regra geral o medicamento foi bem tolerado, apesar de vários casos de efeitos colaterais, somente em 16% dos casos justificou-se a descontinuação do tratamento. Entre os efeitos adversos mais comuns destacam-se a

nasofaringite (19%), agravamento da DC (21%) e sinusite (9%). Relativamente aos efeitos adversos graves, ocorreram em 15% dos casos, a maioria deles no grupo não randomizado, havendo um único registo de malignidade (carcinoma de células escamosas), num paciente do grupo placebo. Relativamente à formação de anticorpos contra o adalimumab só se registou em 7 dos 269 pacientes (2.6%) (52). Todos estes dados demonstraram que a administração de adalimumab é eficaz como terapia de manutenção em pacientes com doença moderada a grave, tanto na dosagem de 40 mg semanais como na dosagem de 40 mg de duas em duas semanas, sendo bem tolerado na maioria dos casos.

O estudo CHARM, também permitiu avaliar o papel do adalimumab como terapia de manutenção na DC. Neste estudo, 854 pacientes receberam, com conhecimento, um 80 mg de adalimumab na semana 0, seguidos por 40 mg na semana 2. Na semana 4, foram randomizados para receber 40 mg de adalimumab de duas em duas semanas, 40 mg semanais ou placebo, até à semana 56. Em caso de exacerbação ou ausência de resposta mantida até à semana 14, os pacientes poderiam mudar para uma terapia “*open label*” de 40 mg de duas em duas semanas. Se estes pacientes mantivessem a ausência de resposta, poderiam voltar ao esquema semanal. Na semana 26, as taxas de remissão foram de 40%, 47% e 17%, para o grupo de 40 mg duas em duas semanas, 40 mg semanais e placebo ($p < 0,01$), e de 36%, 41% e 12% na semana 56 ($p < 0,01$). Deste modo, o adalimumab demonstrou-se mais eficaz que o placebo, mas sem grande variação entre os dois esquemas considerados, estando de acordo comparativamente aos resultados do CHARM II. Relativamente aos efeitos adversos, a maior taxa de descontinuação de terapia por estes efeitos foi no grupo placebo (13,4%). O efeito adverso mais comum foi a exacerbação da DC, mais marcada no grupo placebo comparativamente aos grupos tratados com adalimumab (32,2% no placebo, 19,6% no grupo 2 em 2 semanas, 18,7% no grupo semanal) (53). Os efeitos adversos graves também foram superiores no grupo placebo (15,3% vs 9,2% e 8,2%) (53).

Os pacientes envolvidos no CHARM participaram numa extensão “*open-label*”, conhecida como ADHERE (*additional long-term dosing with Humira to evaluate sustained remission and efficacy in DC*). No ADHERE, os pacientes randomizados no CHARM receberam, durante 2 anos, 40 mg de adalimumab de duas em duas semanas. Os pacientes que já tinham mudado para este esquema ou para o esquema “*open-label*” semanal, continuaram os seus regimes. Neste estudo os pacientes poderiam mudar para a dosagem semanal em caso de recidiva ou ausência de resposta. Após os dois anos de terapia, as taxas de remissão nos pacientes que no CHARM se encontravam randomizados para placebo, adalimumab semanal ou adalimumab de duas em duas semanas, foram de 37,6%, 49,8% e 41,9% respetivamente. Além disso, verificou-se uma diminuição na taxa de hospitalizações e necessidade de cirurgia, associadas a uma melhoria da qualidade de vida até 2 anos, em pacientes com DC moderada a grave (54). Deste modo, estes estudos, tal como o CLASSIC II, demonstraram que a administração de adalimumab é eficaz como terapia de manutenção em pacientes com doença moderada a

grave, tanto na dosagem de 40 mg semanais como na dosagem de 40 mg de duas em duas semanas, sendo bem tolerado na maioria dos casos.

A eficácia no tratamento da DC fistulizante foi avaliada numa análise “*pos hoc*” do estudo CHARM, tendo o adalimumab demonstrado uma maior eficácia que o placebo na redução do número médio de fístulas por dia (0,88 vs. 1,44) durante o tratamento duplo cego de um ano. Dos pacientes com cura das fístulas no final do estudo CHARM, 90% mantiveram o seu estado, após um ano de terapia “*open-label*” (55).

Na interpretação dos resultados de um estudo “*open-label*” conhecido como CHOICE (*Crohn's Disease Who Failed Prior Infliximab to Collect Safety Data and Efficacy via Patient-Reported Outcome Measures*), também se verificou melhorias a nível da DC fistulizante. Neste estudo, 673 pacientes sem resposta ou intolerantes ao infliximab receberam doses de indução (160mg/80mg) seguidas de doses de manutenção (40 mg de duas em duas semanas). 88 pacientes (13%) tinham pelo menos uma fístula com drenagem cutânea. Em 34 desses pacientes (39%) verificou-se cura completa das fístulas na última visita (abrangendo datas entre a semana 4 e a semana 36) (56).

O papel do adalimumab na CU foi estudado por Reinish et al. num ERDC que incluiu pacientes com *Mayo Score* ≥ 6 e *subscore* ≥ 2 apesar de tratamento com corticosteróides ou imunossupressores. Os 168 pacientes, com CU moderada a grave, foram randomizados para receber adalimumab 160/80 (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2, 40 mg nas semanas 4 e 6), adalimumab 80/40 (80 mg na semana 0, 40 mg na semana 2, 4 e 6) ou placebo. No final da semana 8, os pacientes do grupo 160/80 apresentavam uma taxa de remissão de 18,5% ($p=0,031$); o grupo 80/40 apresentava uma taxa de 10% ($p=0,833$) e o grupo placebo 9,2%. A taxa de efeitos adversos sérios foi de 4,0%, 3,8% e 7,0%, respetivamente. Estes resultados demonstram a eficácia na indução da remissão na CU em pacientes com falha de tratamento com corticosteróides e/ou imunossupressores, com resultados significativos na dose 160/80mg (57). Em Fevereiro de 2012 o Adalimumab foi aprovado para o tratamento de adultos com CU ativa moderada a severa, com intolerância, contra-indicações ou resposta inadequada à terapia convencional, incluindo corticosteroides e 6-Mercaptopurina ou Azatioprina (58).

O adalimumab demonstrou-se seguro nos estudos referidos anteriormente, sem nenhuma morte relacionada ao fármaco registada.

4.2.1.3- Certolizumab pegol

O certolizumab pegol é constituído por um fragmento de um anticorpo monoclonal Fab TNF- α humanizado, ligado a polietileno glicol, com administração subcutânea. Este fármaco encontra-se aprovado nos Estados Unidos, enquanto que na Europa só se encontra aprovado na Suíça e Rússia para o tratamento da DC em pacientes com doença moderada a grave com resposta inadequada à terapia convencional (59).

Este fármaco foi inicialmente avaliado por Stefan Schreiber et al., num estudo Phase II, como terapia para DC, onde a dose de 400 mg se demonstrou como mais eficaz, comparativamente ao placebo e às doses de 100 e 200 mg de CZP (60).

Após a análise das conclusões deste estudo, a eficácia do CZP foi avaliada em 2 estudos conhecidos como PRECISE 1 e PRECISE 2.

No ERDC conhecido como PRECISE (*PEGylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease Safety and Profile*) 1, um 662 pacientes com DC moderada a grave foram estratificados por valores de PCR (proteína C reativa) e distribuídos aleatoriamente para receber CZP 400 mg ou placebo, nas semanas 0, 2, 4 e de 4 em 4 semanas, até à semana 26. O objetivo era obter uma resposta clínica correspondente a uma diminuição superior a 100 pontos no CDAl de cada paciente. Foram realizadas duas avaliações: a primeira na semana 6 (avaliando a indução) e a segunda na semana 26. Na semana 6, a taxa de resposta no grupo tratado com CZP foi superior à do grupo placebo (35% vs. 27%, $P=0,02$). Quanto à taxa de pacientes com resposta tanto na semana 6 como na semana 26 foi mais modesta, correspondendo a 23% no grupo tratado com CZP e 16% no grupo placebo ($P=0,02$), com respostas mais evidentes nos pacientes com valores de PCR mais elevados. Relativamente às taxas de remissão, os valores entre os dois grupos não houve significância ($P=0,17$). Relativamente aos efeitos adversos, a taxa de ocorrências foi semelhante nos dois grupos, sendo as cefaleias, a nasofaringite e a dor abdominal as queixas mais prevalentes no grupo tratado (18%, 13% e 11% respetivamente). Quanto aos efeitos adversos graves, ocorreram em 10% dos pacientes tratados com CZP, 2% correspondentes a infeções graves. Relativamente à formação de anticorpos anti-Certolizumab, registou-se em 8% dos pacientes do grupo tratado com o fármaco (61).

O estudo PRECISE 2 foi igualmente um IRDC como o PRECISE 1, englobando 668 pacientes com DC moderada a grave. Este estudo desenrolou-se em parâmetros semelhantes ao PRECISE 1. Ao contrário do PRECISE 1, neste estudo todos os pacientes receberam doses de indução de 400 mg de CZP nas semanas 0, 2 e 4, sendo na semana 6 avaliada a resposta (diminuição CDAl superior a 100 pontos) e randomizados os pacientes que responderam ao tratamento (após estratificação por valores de PCR), para receber CZP ou placebo de 4 em 4 semanas, até à semana 26. 428 dos 668 pacientes (64%) responderam ao tratamento. Esta resposta manteve-

se até à semana 26 em 62% dos pacientes com PCR>10 mg/L (objetivo primário), enquanto que no grupo placebo o mesmo só se verificou em 34% dos pacientes ($p<0,001$). As taxas de manutenção de resposta, independentemente dos valores de PCR, foi de 63% nos pacientes tratados com CZP e 29% no grupo placebo ($p<0,001$). Quanto à taxa de remissão (CDAI<150) no final do estudo foi de 48% dos pacientes tratados com CZP e 29% no grupo placebo ($p<0,001$). Relativamente aos efeitos secundários, as cefaleias (13%), a nasofaringite (4%) e a exacerbação da DC (5%) foram dos efeitos secundários mais relatados na fase de indução. Esta tendência manteve-se na fase de manutenção com taxas de 7%, 6% e 4%, respetivamente. No entanto, estes valores foram semelhantes no grupo placebo (7%, 4% e 12%) e a taxa total de efeitos adversos totais foi semelhante em ambos os grupos (65% no grupo CZP e 67% no grupo placebo). Quanto aos efeitos adversos graves, ocorreram em 6% dos pacientes tratados com CZP (7% no grupo placebo) incluindo infeções graves em 6 pacientes (3%), que incluíram um caso de tuberculose. Relativamente à formação de anticorpos anti-certolizumab, registou-se em 9% dos pacientes tratados com CZP na fase de manutenção (62).

Estes 2 estudos comprovaram a eficácia do Certolizumab Pegol como tratamento da DC moderada a grave (mais evidente no PRECISE 2) comparativamente ao placebo, com um bom perfil de segurança, baixa taxa de infeções graves (2-3%) e formação de anticorpos (8-9%) (61,62).

Mais recentemente, nos estudos PRECISE 3 e 4, ainda em curso, têm-se avaliado os resultados da administração do CZP no prazo de 7 anos, estando disponíveis alguns dados preliminares.

O PRECISE 3 engloba pacientes do PRECISE 2 tratados com o CZP e pacientes tratados com placebo como terapias de manutenção. Este estudo tem como objetivo analisar os resultados do tratamento contínuo com CZP, comparativamente ao tratamento com placebo, após indução com CZP. No início do estudo a taxa de resposta ao tratamento era de 56% no grupo com tratamento contínuo e 38% no grupo tratado com placebo. As taxas de remissão foram de 48% e 32%, respetivamente. Após 80 semanas no PRECISE 3, as taxas de resposta foram de 66% e 63%, respetivamente, nos pacientes com resposta no final do PRECISE 2. Quanto aos pacientes em remissão no final do PRECISE 2, as taxas de remissão após 80 semanas foram de 62% para o grupo com tratamento contínuo e 63% no grupo com interrupção. Adicionalmente, tem-se verificado um maior número de pacientes com anticorpos contra o CZP no grupo com interrupção de tratamento, comparativamente ao tratamento contínuo. O CZP também se tem mostrado eficaz na indução/manutenção independentemente do uso de terapias anti-TNF anteriores segundo este estudo. 114 dos 141 pacientes não tinham utilizado infliximab anteriormente, estando 78% em remissão no início do estudo. Destes pacientes em remissão no início do estudo, após 1,2,3 e 4 anos as taxas de remissão foram de 59%, 41%, 32% e 22%, respetivamente (59).

O estudo PRECISE 4 tem avaliado a eficácia da re-indução com CZP em pacientes com perda de resposta ao tratamento no PRECISE 2. A perda de resposta foi definida como um aumento de pelo menos 70 pontos no CDAI de base ou $CDAI \geq 350$ pontos. Esses pacientes (124 pacientes) receberam 400mg de CZP nas semanas 0, 2 e 4 seguido de 400 mg a cada 4 semanas. Na semana 4 as taxas de resposta foram de 63% no grupo de pacientes que perderam resposta no tratamento contínuo, e 65% no grupo com terapia descontínua anterior. Na semana 52 do estudo, as taxas eram de 55% e 59% respetivamente, demonstrando que a estratégia de re-indução com CZP sem escalonamento da dose é eficaz como estratégia de atuação (63).

Tendo em conta os dados destes estudos, o certulizumab demonstra-se uma opção válida no tratamento da DC moderada a grave, tanto como tratamento de indução como de manutenção, independente das terapias anteriores, associado a um bom perfil de segurança (cefaleias, nasofaringite, exacerbações da DC e reações no local de administração os efeitos secundários mais comuns), com efeitos secundários graves semelhantes nos grupos tratados com CZP e placebo e sem mortes associadas à administração do fármaco.

A autorização da comercialização deste fármaco a nível europeu foi recusada pela EMA (36) por preocupação relativamente à segurança do fármaco, pela modesta eficácia como tratamento de indução e pela curta duração do estudo PRECISE 2. Relativamente a este último ponto, os resultados dos estudos PRECISE 3 e PRECISE 4, com a duração de 7 anos, permitirão avaliar a eficácia do CZP como terapia de manutenção, bem como os efeitos da sua administração a longo prazo (59,63).

4.2.2- Natalizumab (anti-integrina $\alpha 4$)

O Natalizumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga à integrina $\alpha 4$, inibindo seletivamente sinais responsáveis pelo recrutamento, proliferação, adesão e produção de citocinas pelas células T. Este efeito vai impedir/interromper o normal decurso da cadeia inflamatória (64). O Natalizumab encontra-se aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da DC moderada a grave, com sinais de inflamação e resposta inadequada ou intolerância à terapia convencional e a pelo menos um agente anti TNF (65).

A eficácia deste fármaco como terapia de indução e manutenção de remissão na DC foi estudada em dois ERDC conhecidos como ENACT (*Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy*) 1 e ENACT 2.

No ENACT 1, 905 pacientes com DC moderada a grave foram distribuídos aleatoriamente para receberem 300mg de Natalizumab ou placebo nas semanas 0, 4 e 8 de estudo. Na semana 10, os pacientes foram avaliados quanto à resposta e remissão. As taxas de resposta (56% no

grupo com Natalizumab e 49% no grupo placebo, $p=0,05$) e de remissão (37% e 30% respetivamente $p=0,12$). Dentro dos efeitos adversos, as infeções (49%), as cefaleias (30%) e as náuseas (17%) foram os sintomas mais relatados. Quanto aos efeitos adversos graves, a taxa foi igual no grupo tratado e no grupo placebo (7%).

Os 339 pacientes com resposta ao Natalizumab no ENACT 1 constituíram a população no ENACT 2, no qual foram distribuídos aleatoriamente para receber 400 mg de Natalizumab ou placebo de 4 em 4 semanas até à semana 56. O objetivo primário era uma resposta mantida até à semana 36 (61% no grupo Natalizumab e 28% no grupo placebo $P<0,001$). Relativamente às taxas de remissão, foram de 44% e 26%, respetivamente ($P=0,003$). Em termos de efeitos adversos, as infeções (62% no total, 3% graves), cefaleias (36%), náuseas (22%), nasofaringite (23%) e a dor abdominal (21%) foram as situações mais prevalentes. Quanto aos efeitos adversos graves, foram mais comuns no grupo placebo (10%) do que no grupo tratado (8%) (66).

Tendo em conta estes dados, o Natalizumab não se demonstrou muito superior ao placebo como terapia de indução, pelo que se observou no ENACT 1. No entanto, provou ser eficaz como terapia de manutenção, com consideráveis valores de resposta mantida e remissão na semana 36, comparativamente ao placebo.

Apesar de apresentar um bom perfil de segurança no decorrer destes estudos, a presença de um caso de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva numa extensão *open label* destes estudos levantou questões quanto à segurança deste fármaco (67). A frequência deste efeito adverso foi estimada em 1 por cada 1000 pacientes tratados com Natalizumab durante uma média de 17,9 meses, pelo que este efeito adverso deve ser tomado em conta quando se considera a utilização deste fármaco (68). Tendo em conta este risco de desenvolvimento de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, a EMA não autorizou a comercialização deste fármaco a nível europeu (37)

5- Perspetivas terapêuticas futuras

5.1- Vedolizumab (anticorpo anti-integrina $\alpha 4\beta 7$)

O Vedolizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado que reconhece especificamente a integrina $\alpha 4\beta 7$, tendo sido estudada a sua aplicação na CU.

Feagan et al realizaram um ERDC englobando 181 pacientes com CU ativa, distribuídos aleatoriamente para receber 0,5mg/kg, 2 mg/kg de vedolizumab ou placebo no dia 1 e dia 29. Adicionalmente, receberam tratamento concomitante com messalazina ou nenhum outro tratamento para a CU. Na semana 6 os pacientes foram avaliados quanto à remissão, cujas taxas foram de 33%, 32% e 14% para o grupo que recebeu 0,5mg/kg, 2 mg/kg e placebo, respetivamente (P=0,03). Quanto à taxa de pacientes com uma melhoria de pelo menos 3 pontos no score clínico da CU foi de 66%, 53% e 33%, respetivamente (P=0,002). A superioridade do Vedolizumab comparativamente ao placebo também foi evidente a nível dos sinais de remissão endoscópica, com taxas de melhoria de 28%, 12% e 8%, respetivamente (P=0,007). A prevalência de eventos adversos foi semelhante entre os três grupos considerados, sendo o agravamento a CU, a náusea e as cefaleias os sintomas mais relatados. Anticorpos específicos para o fármaco foram identificados em 44% dos pacientes, sendo o título superior a 1:125 em 24% dos pacientes (69).

Deste modo, o Vedolizumab demonstrou-se superior ao placebo na indução de remissão na CU, com um bom perfil de segurança, no entanto, é necessário ter em atenção a formação de anticorpos num título considerável em cerca de 1/4 dos pacientes.

Mais recentemente, Faegan et al realizaram um estudo fase 2 para avaliar o papel deste fármaco na DC, que sugeriu a possibilidade de um efeito benéfico dose-dependente, concordante com as taxas de resposta e remissão superiores na dose de 2mg/kg (53% e 37%) comparativamente à dose 0,5mg/kg (49% e 30%) e ao placebo (41% e 21%) (P=0,04). O fármaco demonstrou-se seguro, com uma taxa de formação de anticorpos contra o fármaco de 12% e 34% para o grupo 2mg/kg e 0,5mg/kg, respetivamente (70).

Deste modo, o Vedolizumab tem-se demonstrado um fármaco promissor no tratamento da DII, no entanto, seria importante a realização de estudos em populações maiores, bem como uma avaliação do impacto da considerável taxa de formação de anticorpos anti-Vedolizumab.

5.2- Ustekinumab (anti IL-12/IL-23 p40)

A IL-12 e a IL-23 têm sido implicadas na fisiopatologia da DC. A IL-12, produzida em excesso nos pacientes com DC, é responsável pela resposta desregulada das células T, particularmente das células Th1, direcionada a componentes da microflora bacteriana normal. A IL-23 tem igualmente sido implicado na regulação da resposta inflamatória excessiva das células Th17, particularmente na fase inicial da doença, e encontra-se, tal como a IL-12, expressa em excesso na mucosa dos pacientes com DC. Estas duas interleucinas partilham uma subunidade p40 cuja inibição compromete a atividade da IL-12 e IL-23. Consequentemente, o desenvolvimento de anticorpos específicos para esta subunidade podem ter utilidade terapêutica no tratamento da DC (71).

Tendo estes factos em consideração, foi desenvolvido o Ustekinumab, um Acm IgG1 humanizado que tem como alvo a subunidade p40 partilhada pela IL-12/IL-23.

A eficácia deste fármaco foi avaliada num estudo ERDC por Sandborn WJ et al (72). O estudo englobou duas populações: uma constituída por 104 pacientes com DC moderada a grave (população 1) e uma população de 27 pacientes com DC moderada a grave sem resposta ao infliximab (população 2).

A população 1 foi dividida em 4 grupos: placebo subcutâneo semanal entre a semana 0 a 3 seguido de Ustekinumab 90mg até à semana 11; Ustekinumab 90mg subcutâneo nas semanas 0 a 3 seguido de placebo até à semana 11; placebo IV na semana 0 e Ustekinumab 4.5mg/kg na semana 8; Ustekinumab 4.5mg/kg na semana 0 e placebo na semana 8.

A população 2 fez parte de um estudo “*open label*”, no qual recebiam Ustekinumab 90mg subcutâneo semanal entre a semana 0 e 4 ou Ustekinumab 4.5mg/kg na semana 0.

Na população 1, as taxas de resposta clínica dos grupos combinados que receberam Ustekinumab e dos que receberam placebo foram de 53% e 30% na semana 4 e 6 ($P=0,02$) e de 49% e 40% na semana 8 ($P=0,337$), respetivamente. Relativamente à taxa de remissão na semana 8, foi superior no grupo combinado Ustekinumab (26%) comparativamente ao placebo (17%) ($P=0,292$). Num subgrupo de 49 pacientes com tratamento anterior com infliximab a taxa de resposta foi significativamente superior comparativamente ao grupo placebo ($P<0,05$). Quanto aos efeitos adversos, foram mais comuns no grupo placebo (79%) comparativamente ao Ustekinumab (70%). Dentro do grupo Ustekinumab, a dor abdominal (12%), as infeções (15%) e cefaleias (12%), foram os efeitos adversos mais relatados. No entanto, as respetivas taxas no grupo placebo foram semelhantes ou superiores (12%, 23% e 15%). Quanto aos efeitos adversos graves, ocorreram em 2 pacientes tratados com Ustekinumab (4%), correspondendo a uma situação de obstrução intestinal e outra de doença coronária.

Na população 2, as taxas de resposta na semana 8 foram de 43% e 54% no grupo Ustekinumab subcutâneo e IV, respetivamente (72).

Tendo em conta estes dados, o Ustekinumab parece conseguir induzir uma resposta clínica em pacientes com DC moderada a grave. No entanto, os resultados só se demonstram realmente significativos em pacientes anteriormente tratados com Infliximab, sendo superiores para o Ustekinumab na formulação IV.

5.3- Tocilizumab (anticorpo anti-receptor IL-6)

A IL-6 atua como uma citocina pró e anti-inflamatória, secretada pelas células T e macrófagos. Esta citocina promove a transcrição do fator STAT-3, que induz os fatores bcl-2 e bcl-xL, resultando na resistência das células T à apoptose. Este fenómeno induz um ciclo vicioso, responsável pela resposta inflamatória crónica na DII. No entanto, a ação da IL-6 está dependente da sua ligação ao recetor solúvel IL-6, pelo que anticorpos específicos para este recetor surgem uma opção terapêutica no tratamento da DII (73).

A eficácia do Tocilizumab, um anticorpo anti-receptor IL-6, foi avaliada num ERDC quanto à sua eficácia, farmacocinética e perfil de segurança. Os 36 pacientes considerados no estudo (com DC ativa e scores CDAI>150) foram distribuídos aleatoriamente para receber doses intravenosas quinzenais de placebo, Tocilizumab ou doses alternadas de placebo/Tocilizumab, durante 12 semanas, na dose 8 mg/kg. O objetivo principal era uma taxa de resposta clínica, correspondente a uma redução do CDAI superior ou igual a 70 pontos. No final do estudo, 80% dos pacientes no grupo com Tocilizumab tinham uma resposta clínica superior, comparativamente ao grupo placebo (31%) (P=0,019) e ao grupo com tratamento alternado (42%). Relativamente à taxa de remissão (CDAI<150) foi superior no grupo tratado quinzenalmente com Tocilizumab (20%), comparativamente ao placebo (0%). Relativamente aos efeitos adversos, a incidência foi semelhante em todos os grupos de tratamento (74).

Apesar dos dados promissores deste estudo de Fase II, a população em estudo foi bastante reduzida, pelo que seria importante a realização de um ERDC com uma população mais abrangente e diversificada, incluindo pacientes sem resposta ao Infliximab, de modo a considerar, com melhor fundamentação, o Tocilizumab uma opção terapêutica nos pacientes com DC.

6-Conclusões

Na última década, o tratamento da DII evoluiu bastante, com o aparecimento de diversos fármacos biológicos direcionados para o bloqueio de componentes específicos da cadeia inflamatória (figura 1). Apesar do papel indiscutível da terapia convencional, estes novos fármacos são importantes para o tratamento da DII nas formas moderadas a graves.

Entre os fármacos biológicos disponíveis no mercado, o infliximab continua a ser a referência, com taxas de eficácia marcadas na indução e manutenção da remissão, quer na CU (38), quer na DC (40-42). No entanto, o risco de efeitos secundários graves (lúpus, infeções graves, linfoma, etc.), apesar de baixo, deverá ser ponderado na decisão terapêutica.

O adalimumab encontra-se atualmente aprovado no tratamento da DC e da CU. O papel deste fármaco na DC encontra-se bem estudado (49-57), com ações benéficas na indução (49) e manutenção (52,53) da remissão e tratamento da DC fistulizante (55,56). Adicionalmente, o adalimumab mostra-se eficaz no tratamento de pacientes sem resposta ao tratamento com infliximab (50,51,56), o que torna o adalimumab uma opção válida no tratamento destes pacientes.

Os resultados dos estudos PRECISE 1 (61) e PRECISE 2 (62) demonstraram a eficácia do CZP na indução e manutenção da remissão da DC. No entanto, devido à modesta eficácia como tratamento de indução e a curta duração do estudo PRECISE 2, este fármaco não se encontra aprovado pela EMA (36). Os estudos PRECISE 3 e 4, ainda a decorrer, permitirão avaliar melhor o impacto deste fármaco como tratamento de manutenção, o que trará novos dados quanto à aplicabilidade e segurança do CZP (59,63).

Quanto ao Natalizumab, nos estudos ENACT 1 e ENACT 2 (66) este fármaco demonstrou-se eficaz na manutenção da remissão da DC, mas pouco útil como tratamento de indução. A utilização do fármaco está associada a um risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (1/1000 pacientes), razão pela qual o Natalizumab não se encontra aprovado na Europa (37).

Entre as diversas terapias em estudo (6), o Vedolizumab (70), Ustekinumab (72) e o Tocilizumab (74) apresentam resultados promissores no tratamento da DC moderada a grave. No entanto, é evidente a necessidade da realização de estudos em populações maiores e duração adequada para a avaliar do perfil de segurança destes fármacos. Adicionalmente, é aconselhável a realização de estudos em populações resistentes à atuação do Infliximab e do adalimumab, já que estas continuam a ser as opções terapêuticas mais seguras e eficazes entre os fármacos biológicos.

7-Bibliografia

1. Hanauer SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:S3-S9.
2. Korzenik JR, Podolsky DK. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5(3):197-209.
3. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6): 1504-1517.
4. Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a Pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoeconomics and drug safety.* 2010.
5. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011;140:1785-1794.
6. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
7. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010;45:571-583.
8. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7(4):235-241.
9. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut.* 2006 June; 55(6):749-753.
10. Rebelo A, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Da classificação de Viena para a nova classificação de Montreal: caracterização fenotípica e evolução clínica da Doença de Crohn. *GE- J Port Gastroenterol* 2008;18:15-21
11. Freeman HJ. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol* 2008 July 14;14(26):4127-4130
12. Triantafilidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Drug design, Development and Therapy* 2011;5 185-210.
13. Rowe WA, Bashour M, Chiang WK, Dahl AA, Hardin E, Kini S et al. , *Inflammatory Bowel Disease Treatment & Management.* Medscape, 2011.
14. Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. What is the Optimal Therapy for Crohn's Disease: Step-up or Top-down?. *Expert Rev Gastroenterol Hepat.* 2010; 4(2):167-180.
15. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports.* 2011,63:629-642.
16. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;

17. Lim W-C, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12)
18. Williams C, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol* (2011) 4(4): 237-248
19. Blonski W, Buechner AM, Lichtenstein GR. Inflammatory Bowel Disease Therapy: Current State of The Art. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011; 27(4):346-357.
20. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, *et al.* Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000296.
21. Guandalini S. Update on the role of probiotics in the Therapy of pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Expert Rev Clin Immunol.*2010;6(1):47-54
22. Khan KJ,Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK *et al.* Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):661-73.
23. Maeda Y, Ng SC, Durdey P, Burt C, Torkington J, Rao PK *et al.* Randomized clinical trial of metronidazole ointment versus placebo in perianal Crohn's disease. *Br J Surg.*2010 Sep;97(9):1340-7.
- 24.D'Haens GR,Vermeire S,Assche GV,Noman M, Aerden I, Olmen GV *et al.*Therapy of Metronidazole with Azithioprine to Prevent Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: A Controlled Randomized Trial.*Gastroenterology* 2008;135:1123-1129.
25. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A *et al.* Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.*2009 Jan;15(1):17-24.
26. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review Article: Treatment Algorithms to Maximize Remission and Minimize Corticosteriod Dependence in Patients With Inflammatory Bowel Disease, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.*2008;28(6):674-688.
27. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD000545.
28. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: The Efficacy of Azathioprine and Mercaptopurine in Ulcerative Colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.*2009;30(2):126-137.
29. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: an 8-Year Retrospective Study in a Canadian Pediatric IBD Center. *Crohn's & Colitis Foundation of America,* 2011.
30. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO *et al.* Efficacy of Methotrexate in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients Unresponsive or Intolerant

to Azathioprine/Mercaptopurine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009; 30(6):614-620.

31. Bosani M, Ardizzone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3 77-97.

32. Bai A, Peng Z. Biological Therapies of Inflammatory Bowel Disease. *Immunotherapy*. 2010;2(5): 727-742

33. Oldenburg B, Hommes D, Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Top-Down or Bottom-up?. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(4):395-399.

34. Hanauer S. If biologic Therapy for IBD Cost a Dollar. *Medscape*. 2011.

35. Magro F, Portela F. Management of inflammatory Bowel Disease with Infliximab and Other Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapies. *Biodrugs* 2010; 24(1):3-14.

36. Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorization for CIMZIA [Online]. 2008 March 19; Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000740/WC500070614.pdf

37. Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorization for Natalizumab Elan Pharma [Online]. 2007 Nov 15; Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000624/WC500070716.pdf

38. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT trial. *The Lancet*. 2002; 359:1541-49.

39. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876-85.

40. Sousa HT, Portela F, Ferreira M, Andrade P, Leitão MC, Freitas D. Eficácia e segurança do infliximab no tratamento da doença de Crohn- experiência de um centro português. *GE- J Port Gastroenterol* 2006, 13: 75-81.

41. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353: 2462-76.

42. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D et al. The effects of Infliximab Therapy on Health-Related Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(4):794-802.

43. Zabana Y, Domènech E, Mañosa M, Garcia-Planella E, Bernal I, Cabré E et al. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010; 31(5):553-560.

44. Lees CW, Ali AI, Thomson AI, Ho G-T, Forsythe RO, Marquez L et al. The safety profile of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient- years follow-up. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;29(3):286-297.

45. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul; 2(7):542-53.
46. Baert F, Norman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):601-8.
47. Imaeda H, Andoh A, Fujiyama Y. Development of a new immunoassay for the accurate determination of anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease. *J gastroenterol* DOI 10.1007/s00535-011-0474-y.
48. Guidi L, Pugliese D, Armuzzi A. Update on the management of inflammatory bowel disease: specific role of adalimumab. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2011;4 163-172.
49. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-333.
50. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn Disease Previously Treated With Infliximab. *Ann Intern Med*. 2007;146:829-838.
51. Hinojosa J, Gomollón F, Garcia S, Cabriada JL, Saro C, Ceballos D et al. Efficacy and safety of short-term Adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to Infliximab: a prospective, open-label, multicenter trial. *Alimentary pharmacology & Therapeutics*. 2007; 25(4):409-418.
52. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56: 1232-1239.
53. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in Patients with Crohn's Disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.
54. Panaccione R, Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'haens GR, Robinson AM et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;31(12):1296-1309.
55. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; 58:940-948.
56. Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E et al. The CHOICE trial: Adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior Infliximab Therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;32(10):1228-1239.

57. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2001;60:780-787.
58. Humira: adalimumab, Summary of opinion (post authorization). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [Online]. 16 February 2012, Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000481/WC500122891.pdf
59. Stefan S. Certolizumab Pegol for the treatment of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(6):375-389.
60. Stefan S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khalig-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M et al. A randomized, placebo-controlled trial of Certolizumab Pegos (CDP870) for treatment of Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2005;129(3):807-818.
61. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D et al. Certolizumab Pegol for the treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
62. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J et al. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
63. Sandborn WJ, Schreiber S, Hanauer SB, Colombel JF, Bloomfield R, Lichtenstein GR et al. Reinduction with Certolizumab pegol in patients with relapsed Crohn's disease: results from the PRECISE 4 study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Aug;8(8):696-702.
64. Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2010; 3(4):239-258.
65. Panaccione R, Ghosh S. Optimal use of biologics in the management of Crohn's Disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2010;3(3):178-189.
66. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC et al. Natalizumab induction and maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2005; 353:1912-25.
67. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after Natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005 Jul 28;353(4):362-8.
68. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J et al. Evaluation of patients treated with Natalizumab for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N engl J Med.* 2006 March 2;354(9): 924-933.
69. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, MacDonald WD et al. Treatment of ulcerative Colitis with a Humanized Antibody to the $\alpha 4\beta 7$. *N Engl J Med* 2005; 352(24):2499-2507
70. Faegan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a human antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 Dec;6(12):1370-7

71. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's Disease: Pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol*. 2006 September 21;12(35):5606-5610.
72. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130-1141.
73. Mudter J, Neurath MF. IL-6 signaling in Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiological Role and Clinical Relevance. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1016-1023.
74. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):989-96.