



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

Ana Santos Aparício

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

Orientador: Doutor Rui Cabral de Sousa

Covilhã, Junho de 2013

Agradecimentos

Gostaria de agradecer,

Ao Doutor Rui Cabral de Sousa, meu orientador, pela sua disponibilidade e dedicação, bem como pela partilha dos seus conhecimentos, que foram o maior suporte e apoio para a concretização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, como representante da Faculdade de Ciências da Saúde, pela construção do caminho para o futuro.

À Helena e aos restantes amigos que fiz ao longo destes últimos seis anos, por acreditarem em mim mesmo quando eu não acreditava.

E por último, mas não menos importante, à minha família, especialmente a minha mãe e a minha irmã, porque sem elas nunca teria chegado onde cheguei.

Resumo

Em qualquer das suas vertentes principais, colite ulcerosa ou doença de Crohn, a doença inflamatória intestinal é uma patologia com grande impacto na sociedade: comumente associada à ocorrência de quadros alternados de exacerbação aguda e de remissão parcial ou total dos sintomas, é globalmente considerada como uma doença incapacitante e responsável pela diminuição acentuada da qualidade de vida do paciente.

Ainda sem cura conhecida, o tratamento da doença inflamatória intestinal assenta actualmente no controlo sintomático através de terapêutica convencional com ácido 5-aminosalicílico e corticóides, uma abordagem que é eficaz na grande maioria dos casos. Contudo, uma minoria de situações não irá obter resposta com estas medidas farmacológicas; quadros patológicos mais severos irão necessitar de um tratamento mais intensivo com imunossuppressores e agentes biológicos, fármacos que poderão estar associados à vantagem adicional de indução da cicatrização das lesões da mucosa intestinal. Esta possibilidade, a concretizar-se, poderá estar associada à alteração da história natural da doença, de acordo com investigações recentes, resultando numa melhor qualidade de vida e na minimização das complicações a curto, médio e longo prazo para o paciente. No entanto, as questões práticas relativas à segurança destas novas opções terapêuticas não podem ser desconsideradas.

Será objectivo deste trabalho a revisão teórica da evidência científica até à data relativamente ao papel dos imunossuppressores e dos agentes biológicos na manutenção terapêutica da doença inflamatória intestinal e até que ponto a sua utilização será, a longo prazo, mais benéfica para a situação clínica dos pacientes quando em comparação com os tratamentos convencionais.

Palavras-Chave

Doença inflamatória intestinal; Doença de Crohn; Colite ulcerosa; Terapia imunossupressora; Agentes biológicos.

Abstract

In both of its major types, ulcerative colitis and Crohn's disease, inflammatory bowel disease has a high impact on society: commonly associated with the alternation of episodes of acute exacerbation and partial or total remission of symptoms, it's globally regarded as a disabling disease, responsible for the acute decrease of the patient's quality of life.

Without a known cure yet, the treatment for inflammatory bowel disease is currently built upon the symptomatic control through a conventional treatment with 5-aminosalicylic acid and corticoids, which is effective in most cases. However, a small minority won't respond to these pharmacologic measures; severe clinical presentations will need an intensive treatment with immunosuppressants and biological agents, both possibly linked to the healing of gut mucosal lesions. This possibility, if real, can be associated to a change in the natural history of the disease, according to recent conclusions, which can result in a better quality of life and a minimization of complications in a short, medium and long term to the patient. The practical questions concerning the safety of these new therapeutic options, however, cannot be disregarded.

The theoretical revision of the scientific evidence available until the moment regarding the role of immunosuppressants and biological agents in the therapeutic maintenance of the inflammatory bowel disease, and whether its use will, in long term, be more benefic to the patients' clinical situation when compared to the conventional treatments, will be the main purpose of this work.

Keywords

Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Immunosuppressant therapy; Biological agents.

Índice

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract	iv
Lista de Acrónimos	vi
Introdução	1
Doença inflamatória intestinal	2
Conceitos e definições.....	2
Epidemiologia	2
Etiologia e factores associados.....	3
Clínica e diagnóstico.....	4
Abordagem terapêutica na DII	5
Tratamento convencional.....	5
Novos tratamentos	6
As novas terapêuticas farmacológicas	7
Terapêutica imunossupressora	7
Terapêutica biológica	10
Tratamento convencional <i>versus</i> Novos tratamentos	13
Referências bibliográficas	20

Lista de Acrónimos

DII	Doença Inflamatória Intestinal
DC	Doença de Crohn
CU	Colite Ulcerosa
5-ASA	Ácido 5-aminosalicílico
CH	Cura Histológica
Anti-TNF	Anticorpo para o Factor de Necrose Tumoral alfa
AZA	Azatioprina
6-MP	6-Mercaptopurina
MTX	Metotrexato
TPMT	Tiopurina Metiltransferase
IFX	Infliximab
ADA	Adalimumab
CZP	Certolizumab Pegol
NTZ	Natalizumab

Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) é a denominação genérica para todo o conjunto de entidades patológicas do intestino que são mediadas por processos auto-imunes.¹ Destas, a colite ulcerosa e a doença de Crohn são responsáveis por cerca de 80 a 90% dos casos.¹⁻³ Estima-se que a DII afecte cerca de 25 mil cidadãos portugueses, a maioria dos quais diagnosticados no início da idade adulta, entre os 20 e os 40 anos, tendo a sua incidência vindo a aumentar, não só em Portugal mas em praticamente todos os países industrializados, ao longo das últimas três décadas.^{1,4}

Qualquer que seja a vertente específica, a DII é geralmente incapacitante e responsável pela diminuição da qualidade de vida do paciente, sendo muito comum a ocorrência de quadros alternados de crise aguda seguida de remissão dos sintomas.¹⁻⁴ Os pacientes tendem a considerar o quadro clínico que lhes está associado como sendo embaraçoso e humilhante, o que pode resultar em perda de confiança e auto-estima e, em casos mais extremos, dificuldade em encontrar ou manter emprego.¹⁻³ Nos pacientes mais jovens, especialmente adolescentes, estão por vezes também associados problemas psicológicos e atraso do crescimento e desenvolvimento sexual.²⁻⁴ Assim, é possível afirmar que a DII é uma doença com grande impacto na sociedade.^{4,5}

Como patologia crónica e ainda sem cura conhecida, a manutenção terapêutica da DII assenta no controlo dos sintomas, essencialmente através do uso de fármacos.¹ A grande maioria dos pacientes responde de maneira positiva ao tratamento com ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) ou agentes semelhantes e à corticoterapia, mas existe uma pequena parcela de indivíduos cujo controlo sintomático é mais difícil de obter.^{1,4} Considerando que a patogénese da doença parece envolver condições e mecanismos auto-imunes, está actualmente em discussão a possibilidade de administração imediata de imunossuppressores e agentes biológicos após o diagnóstico.⁴⁻⁶

Este trabalho propõe-se assim a rever a evidência científica actualmente disponibilizada e a tirar conclusões relativamente ao papel dos imunossuppressores e dos agentes biológicos no controlo da DII, com especial atenção para as situações em que a introdução precoce dos mesmos poderá ter efeitos a longo prazo mais benéficos para o doente quando em comparação com a terapia convencional actualmente em utilização. Para tal realizou-se uma pesquisa abrangente de artigos científicos disponibilizados na Cochrane, na MedScape e na PubMed durante os últimos quinze anos, recorrendo às palavras-chave '*inflammatory bowel disease*' (ou *IBD*), '*immunosuppressive treatment*' (ou *immunosuppressors*) e '*biological therapy*' (ou *biologicals*).

Doença inflamatória intestinal

Conceitos e definições

Tal como previamente mencionado, a DII engloba duas vertentes principais: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU), cuja destriça é essencialmente histológica.¹

A DC é caracterizada por uma inflamação transmural segmentar, o que significa que segmentos de mucosa lesada alternam com segmentos de mucosa não lesada, e pode afectar qualquer localização de todo o tracto gastrointestinal.^{2,4} Regra geral, é definida por local de afectão ou por padrão de doença.^{2,4} A CU, por outro lado, é caracterizada por uma inflamação da mucosa intestinal limitada ao cólon; pode ser dividida em doença distal, a qual afecta o recto e/ou o cólon sigmóide, ou mais extensa.^{3,4}

Cerca de 5% dos indivíduos diagnosticados com DII, contudo, vão apresentar características histológicas de ambas, tornando assim impossível o encaixe correcto em apenas uma das duas vertentes; esta situação é clinicamente referida como colite indeterminada.⁴

Epidemiologia

Relativamente aos dados epidemiológicos disponibilizados a nível mundial, a incidência da DC é aproximadamente de 5-10 novos casos em 100 mil indivíduos por ano e a evidência científica diz que este valor tem tendência a aumentar.^{2,4} A incidência da CU é actualmente cerca de 10-20 novos casos em 100 mil indivíduos por ano e a tendência tem sido para que estes números permaneçam estáveis.^{3,4} Com o tempo, as taxas de incidência da DC, anteriormente mais baixas, têm vindo a igualar as da CU, o que denota o grande impacto da doença no quadro social actual.⁵

As taxas de incidência tendem a ser superiores nos países do Norte da Europa e da América do Norte, áreas geográficas associadas a países desenvolvidos que estão historicamente relacionados com os primeiros casos documentados de DII.^{1,4,5} Países em vias de desenvolvimento, em comparação, têm tendência a apresentar taxas de incidência mais baixas, apesar de não se saber ao certo se é uma evidência real ou se existem outras variáveis de relevo, nomeadamente a pouca disponibilidade de meios de avaliação e diagnóstico nestes locais e a confusão com causas infecciosas que justifiquem as queixas comuns associadas ao quadro clínico, como, por exemplo, a ocorrência de diarreia.^{4,5} Estas diferenças parecem

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

assentar mais nas influências ambientais e nos diferentes estilos de vida do que propriamente na herança genética das populações.^{4,6}

A DII afecta particularmente indivíduos jovens, apresentando um pico de incidência entre os 10 e os 40 anos de idade.^{1,4} Pode, no entanto, afectar indivíduos em qualquer faixa etária, com cerca de 15% dos casos a serem diagnosticados após os 60 anos, situação que é mais frequente no sexo masculino.^{4,5} Relativamente à preferência de sexo, parece existir uma maior incidência de casos de DC na população feminina, especialmente no final da adolescência e no início da vida adulta, o que pode sugerir um papel importante por parte dos factores hormonais na patofisiologia da doença.⁵ A CU, por outro lado, parece ser mais frequente na população masculina.^{4,5}

Etiologia e factores associados

Apesar da qualidade das investigações efectuadas até ao momento, a etiologia da DII permanece desconhecida e as teorias apresentadas relativamente à patogénese da mesma são extensas e complexas.¹ O consenso actual é que as alterações associadas à DII são a resposta de um organismo geneticamente susceptível a certos estímulos ambientais.^{1,4}

Os estudos epidemiológicos ajudaram a estabelecer o peso da doença e a sua distribuição por idade e área geográfica, mas a sua avaliação permitiu também a identificação de factores com associação ao diagnóstico.⁴ Destes, foram considerados como mais relevantes a história familiar positiva, os hábitos tabágicos e a apendicectomia prévia.^{4,5}

Relativamente aos factores genéticos, sabe-se que estes, para além de conferirem susceptibilidade ao desenvolvimento da DII, influenciam também o grau de severidade e de extensão da doença, a resposta individual à corticoterapia e o possível aparecimento de manifestações extra-intestinais.^{4,6} A evidência científica afirma também que o *background* genético tem um papel mais relevante na DC do que na CU.^{4,6}

Os hábitos tabágicos foram considerados factor de risco para a DC, com os fumadores a terem duas vezes mais probabilidade de desenvolver a doença do que os não-fumadores^{4,5}; por outro lado, a relação entre a exposição ao fumo do tabaco e o desenvolvimento de CU revelou ser inversamente proporcional.^{4,5} Comprovada está também a influência dos hábitos tabágicos na evolução clínica de ambas as doenças, com cerca de 40 a 50% dos pacientes a apresentarem resultados muito semelhantes aos não-fumadores num curto espaço de tempo após substituírem o cigarro pelo penso de nicotina.⁵

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

Já a realização de apendicectomia mostrou ser um importante factor de protecção no desenvolvimento da CU, estando esta intervenção cirúrgica associada a uma redução de 69% do risco de doença, especialmente quando realizada antes dos 20 anos de idade.^{4,5} Os pacientes com CU que realizaram apendicectomia apresentam também um risco diminuído no que diz respeito ao desenvolvimento de quadros de exacerbação aguda da doença e de necessidade de terapia imunossupressora e/ou colectomia.⁵ O efeito da apendicectomia na DC foi também estudado, mas os resultados não foram estatisticamente significativos para se poderem tirar conclusões.⁵

Os mecanismos pelos quais estas evidências acontecem ainda não estão esclarecidos.^{5,6}

Clínica e diagnóstico

O quadro clínico da DC é bastante heterogéneo, o que por vezes dificulta o diagnóstico, mas tipicamente inclui dor abdominal, diarreia nocturna, febre e perda ponderal.^{1,2,4,7} A obstrução intestinal é uma possibilidade quando a doença induz o desenvolvimento de estenose, fístula ou abscesso^{1,2,4}; a doença perianal e as manifestações extra-intestinais (mais frequentemente a nível dos olhos, pele e articulações) são comuns.^{1,4,7} A longo prazo podem ainda surgir complicações derivadas da má absorção que lhe está associada, entre as quais se incluem anemia, colelitíase, nefrolitíase e doença óssea metabólica.⁷

A sua evolução clínica é caracterizada pela exacerbação e remissão dos sintomas e está associada a uma elevada taxa de morbilidade, com 15% dos pacientes a serem considerados incapazes de trabalhar cerca de 5-10 anos após o diagnóstico.^{2,4}

O principal sintoma da CU é a diarreia sanguinolenta, à qual pode estar associada cólicas abdominais, urgência e/ou tenesmo.^{1,3,4} Tal como acontece na DC, a evolução clínica também se caracteriza por uma alternância de períodos de exacerbação e remissão do quadro: cerca de 50% dos pacientes sofrem uma recaída em menos de um ano após o diagnóstico e uma minoria refere recaídas frequentes ou doença crónica contínua.^{1,3,4,7} Ao fim de um ano, contudo, cerca de 90% dos pacientes estão totalmente aptos para trabalhar.⁷

Tanto a DC como a CU estão associadas a um risco aumentado para o desenvolvimento de adenocarcinoma do cólon.⁷

É importante saber diferenciar a DII de outras doenças inflamatórias do intestino. A confirmação é feita através de uma combinação de história clínica e exame objectivo com investigações bioquímicas, endoscópicas, radiológicas e histológicas, sendo às vezes também necessário realizar investigações na área da medicina nuclear.¹⁻⁴ Uma vez confirmado o

diagnóstico, importa definir a extensão da doença, de maneira a determinar qual a melhor abordagem terapêutica.^{1,4}

Abordagem terapêutica na DII

Apesar da investigação intensiva realizada ao longo dos últimos anos nesse sentido, a DII ainda não tem cura conhecida¹; nem mesmo o tratamento cirúrgico, o qual envolve a remoção da porção afectada do intestino e acaba por ser necessário em 70-80% dos pacientes com DC, é curativo, sendo as recaídas frequentes.^{2,4} Os tratamentos farmacológicos são apenas realizados com o intuito de controlar os sintomas, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e minimizar as complicações a curto, médio e longo prazo.^{4,7}

Tratamento convencional

Indivíduos com DII são obrigados a viver com uma condição patológica crónica que requer o uso de fármacos potentes para controlar um quadro clínico que é no mínimo incomodativo.⁴ As *guidelines* actuais dependem do local e do grau de severidade da doença, bem como da sua associação com complicações, e são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância do paciente à medicação.^{4,7}

Nas situações de doença ligeira a moderada, a mesalazina (5-ASA) oral tem sido o fármaco mais utilizado e com melhor resposta,^{2,7} apesar de novas evidências científicas sugerirem que a eficácia da mesalazina é menor quando em comparação com o budesonido, um corticóide com taxas de absorção e biodisponibilidade muito limitadas, o que lhe permite produzir um efeito terapêutico sem grandes níveis de toxicidade sistémica,⁸ especialmente nos pacientes com afectação do íleon terminal/cólon direito.⁷ A hipótese de que a DC pode ser consequência de uma actividade exacerbada da flora bacteriana intestinal levou à utilização de antibióticos, nomeadamente o metronidazol, no seu tratamento.^{2,7}

Quando a doença é de moderada a severa, o tratamento é feito à base de prednisona diária na sua forma oral, tópica ou intravenosa até à remissão dos sintomas ou ao aparecimento de efeitos secundários associados ao uso prolongado de corticóides,^{2,4,7,8} nomeadamente síndrome de Cushing, osteoporose, diabetes e infecções oportunistas.⁹ A corticoterapia, contudo, apesar de considerada muito eficaz na indução da remissão da doença, não é eficaz como tratamento de manutenção.⁸

A ocorrência de infecção ou abscesso requer antibioterapia apropriada e drenagem do último.⁷

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

A resposta ao tratamento deve ser avaliada ao longo de várias semanas; regra geral, a melhoria sintomática começa a evidenciar-se cerca de 2-4 semanas após o início do tratamento e atinge a sua resposta máxima às 12-16 semanas.^{7,8} O tratamento, quando bem tolerado, deve ser continuado até à total remissão dos sintomas ou até deixar de existir resposta clínica.⁷

Os pacientes que atingem a remissão são então propostos para uma terapia de manutenção que previna a recaída; aqueles que permanecem sintomáticos devem tentar uma terapêutica alternativa.^{4,7,8}

Novos tratamentos

Novos fármacos têm sido entretanto desenvolvidos.⁷ Estes, para além de servirem como alternativa terapêutica para situações que não respondem à terapia convencional, têm por principal e novo objectivo a cicatrização das lesões da mucosa intestinal que podem ser encontradas nestes pacientes, tais como eritema, edema, nódulos e úlceras, cujo grau de friabilidade e risco de hemorragia está directamente relacionado com o grau de severidade da doença de base.^{7,10} Por outras palavras, são fármacos que procuram a cura histológica (CH), também chamada de remissão endoscópica.⁷

Estudos efectuados antes do evento destas novas terapêuticas concluíram que os pacientes com DII que conseguiam alcançar a CH obtinham melhores resultados clínicos durante o *follow-up* a longo prazo, nomeadamente apresentando uma maior taxa de remissão da doença, uma menor necessidade de corticoterapia, hospitalização e/ou tratamento cirúrgico e um menor risco de desenvolvimento de adenocarcinoma do cólon.¹⁰ Pode assim afirmar-se que a cicatrização das lesões é uma maneira eficaz de alterar a história natural da doença, com diminuição dos riscos de morbilidade e mortalidade.^{7,10} Perante estes resultados favoráveis, a CH tornou-se não só uma meta a alcançar com o tratamento mas também um ponto importante para as previsões de prognóstico clínico da DII.^{8,10}

Convém lembrar, contudo, que nem sempre a CH e a melhoria do quadro clínico são observadas em simultâneo: muitos pacientes sem quaisquer lesões da mucosa observáveis à endoscopia experienciam ainda dores abdominais, sensação de inchaço e diarreia, entre os sintomas mais comuns.¹⁰ Nesta situação é importante excluir diagnósticos alternativos à DII, entre os quais doença celíaca, insuficiência pancreática e síndrome do intestino irritável.^{1,10}

As novas terapêuticas farmacológicas

Os imunossuppressores e os agentes biológicos foram considerados como possibilidades no tratamento da DII há cerca de dez anos, quando a evidência científica denotou que a patofisiologia da doença incluía processos semelhantes àqueles identificados para a artrite reumatóide e outras doenças auto-imunes.^{8,11} Estas novas possibilidades terapêuticas ofereceram uma esperança renovada aos pacientes que não respondem, ou respondem de forma muito ténue, ao tratamento convencional.¹¹

Mas numa altura em que se discute a possibilidade de alterar a história natural da doença, o controlo sintomático deixou de ser o principal objectivo e a CH desempenha um papel cada vez mais importante na avaliação da eficácia do tratamento da DII.^{10,11} Tanto os imunossuppressores como as terapias biológicas foram considerados eficazes na cicatrização das lesões da mucosa.¹⁰ As informações provenientes dos estudos clínicos, contudo, têm de ser aplicadas de forma adequada na prática médica: para isso, importa saber seleccionar os pacientes que podem beneficiar destas abordagens, otimizar as doses terapêuticas e, talvez o mais importante, respeitar o tempo de actuação dos fármacos.¹¹

Assim, de uma maneira geral e de acordo com as *guidelines* estabelecidas, os imunossuppressores análogos das tiopurinas são bastante eficazes como terapêutica de manutenção da remissão induzida por corticóides, enquanto o metotrexato é uma possibilidade na DC que é refractária ou dependente da corticoterapia e simultaneamente intolerante às tiopurinas.^{7,8,11} Os anticorpos para o factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF) são eficazes nos pacientes que não respondem à terapêutica combinada corticóide/agente imunossupressor, ou naqueles que, por contra-indicação clínica, não podem ser submetidos à mesma.^{7,11} Para os pacientes com uma resposta inadequada ou intolerância às novas terapêuticas, existem novos anticorpos recentemente disponibilizados no mercado e outros actualmente em desenvolvimento.^{7,8,11}

Convém relembrar, no entanto, que, apesar da profunda investigação científica actual e ao longo dos últimos anos, existem ainda muitos dados não comprovados e muitas perguntas sem resposta.⁸

Terapêutica imunossupressora

Inicialmente, a imunossupressão como forma de tratamento era apenas considerada nas situações de leucemia e de transplante de órgãos.¹² Com o tempo, contudo, descobriu-se que

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

os fármacos imunossupressores eram capazes de modular o sistema imunitário a longo prazo, o que foi posteriormente extrapolado para todos os pacientes com patologias de possível etiologia auto-imune.^{12,13}

O uso de agentes imunossupressores tem eficácia plenamente demonstrada para a DC activa, tanto na indução da remissão da doença como na sua manutenção.^{10,14} A mesma afirmação, contudo, não é completamente aplicável à CU, com os ensaios clínicos a garantirem a eficácia do tratamento mas por vezes na ausência de uma significância estatística tão forte quanto aquela observada para a DC.^{15,16}

Estão actualmente disponíveis no mercado: os análogos das tiopurinas, azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina (6-MP); o análogo do folato, metotrexato (MTX); os inibidores da calcineurina, ciclosporina e tacrolimo.^{14,15}

As tiopurinas AZA e 6-MP têm sido usadas com sucesso no tratamento da DII há mais de 30 anos, apesar de a sua eficácia ainda ser actualmente muito discutida.¹² Uma vez que o seu tempo de acção é muito lento, podendo demorar cerca de 12-17 semanas para produzir o efeito terapêutico desejado, não é aconselhado o seu uso em monoterapia.^{8,12,14}

Regra geral, são utilizadas como agentes de segunda linha no tratamento da DC, com o intuito de manter os pacientes em remissão após interrupção da corticoterapia, ou como agentes adjuvantes de primeira linha para os pacientes que não respondem ou relatam eventos adversos importantes como consequência do tratamento convencional.^{8,12-14,16} Também na CU, as tiopurinas, em especial a AZA, foram consideradas eficazes no tratamento da fase activa da doença.¹²

Devido aos riscos de toxicidade que lhes estão associados, a AZA e a 6-MP devem ser iniciadas em baixas doses e é aconselhada a realização de monitorização laboratorial, com hemograma e provas hepáticas, mensalmente.^{8,12} Também recomendada está a investigação da geno e fenotipagem da tiopurina metiltransferase (TPMT) para identificação dos indivíduos com défice de actividade enzimática, os quais estão em maior risco de desenvolver efeitos secundários severos relacionados com o estado de supressão da actividade da medula óssea.^{8,13}

Efeitos secundários de menor gravidade, entre os quais reacções de hipersensibilidade, pancreatite e hepatite secundária a fármacos, ocorrem em 1-15% dos pacientes e têm mais tendência a ser relatados durante a realização de terapêutica activa.^{12,13,17} Pacientes que apresentem ligeira intolerância gastrointestinal a uma das tiopurinas devem tentar outros agentes do mesmo grupo farmacológico antes de considerarem outras possibilidades.^{8,12}

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

O risco de estes pacientes virem a desenvolver uma doença mieloproliferativa não foi completamente confirmado, mas é actualmente uma das principais questões em debate.^{12,13} Também não foram confirmados potenciais riscos para mulheres em idade fértil ou em período de gestação.¹²

O MTX, também utilizado no tratamento da artrite reumatóide e da psoríase, tem adquirido cada vez mais importância no tratamento da DC, uma vez que a sua administração intravenosa foi demonstrada como sendo eficaz na indução da remissão em pacientes com doença activa e intolerante ou dependente da corticoterapia.^{8,18} Actualmente, tem sido utilizado, apesar de em muito menor escala, como imunossupressor de segunda linha em pacientes com DC activa que são resistentes ou não toleram a terapêutica com tiopurinas, com a vantagem em relação a estas de ter um tempo de acção mais rápido.^{18,19}

A eficácia do MTX no tratamento da CU está de momento a ser avaliada; dados preliminares indicam que não existem diferenças significativas quando comparada com a eficácia do mesmo na DC.²⁰

Como ainda não existe evidência científica suficiente para estabelecer *guidelines* para a terapêutica com MTX na DII, são utilizadas as mesmas que para a artrite reumatóide: deve ser evitado nos pacientes com factores de risco para toxicidade hepática e a monitorização laboratorial é recomendada durante o período de tratamento; alterações associadas a disfunção hepática devem induzir a interrupção do fármaco ou ser investigadas com biópsia.^{8,18,19} O risco de desenvolver doença mieloproliferativa é baixo ou até mesmo inexistente, uma vez que o fármaco não interage nem é incorporado nos ácidos nucleicos.¹⁹

O MTX está completamente contra-indicado na gravidez devido aos seus efeitos teratogénicos e as mulheres em idade fértil devem apenas submeter-se ao tratamento em última instância.^{8,19}

Os inibidores da calcineurina, por sua vez, têm um uso limitado na DII, apesar de serem uma alternativa bastante popular no tratamento da artrite reumatóide, psoríase e doença de Behcet's.²¹

A ciclosporina é um potente agente imunossupressor originalmente utilizado nos pacientes transplantados.²² Associada a um início de acção rápido, sabe-se que, na sua forma oral, pode ser importante na indução da remissão da CU e na sua manutenção enquanto as tiopurinas não exercem o seu lento efeito terapêutico; quando na sua forma intravenosa, é eficaz como terapia de manutenção nos doentes com CU severa.^{7,8,21,23,24} No entanto, apesar da sua eficácia, a ciclosporina não é recomendada como terapia de longo prazo: não só apresenta uma janela terapêutica muito estreita, o que obriga à rigorosa monitorização dos valores de

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

ciclosporinemia durante o tratamento,^{22,25} como também está associada a altos níveis de toxicidade sistêmica.²²

Os efeitos secundários mais importantes são a falência renal, associada à nefrotoxicidade do fármaco,^{21,24} e as infecções oportunistas, as quais podem ser evitadas realizando profilaxia antibiótica para *Pneumocystis carinii* com a associação de trimetoprim e sulfametoxazol.^{8,22} Mais recentemente reconheceu-se também a neurotoxicidade como uma complicação importante, sendo relatada em 10-25% dos casos; sintomas incluem desde tremores e disestesias a convulsões e alteração do estado de consciência, os quais podem reverter se o fármaco for atempadamente descontinuado.²⁵

Durante anos, a ciclosporina foi o único fármaco, além dos corticóides, com eficácia comprovada nos quadros severos de exacerbação aguda da CU.²² Mais recentemente, contudo, a sua importância no tratamento da CU diminuiu, tendo sido substituída pelos agentes biológicos.²⁶

O papel da ciclosporina na DC, especialmente quando na presença de fístula, só foi comprovado a altas doses, e os seus benefícios terapêuticos não ultrapassam os riscos associados aos seus efeitos adversos.^{8,24}

Já o tacrolimo, um macrólido com acção imunomoduladora, está actualmente em investigação como uma alternativa terapêutica à ciclosporina.^{27,28} Tem a vantagem de ser muito bem absorvido pela mucosa gastrointestinal, logo, pode ser administrado oralmente com sucesso, mesmo nos pacientes com uma mucosa intestinal extremamente danificada.²⁷ Os efeitos secundários observados não implicaram grande severidade e foram facilmente tratados de forma convencional.^{27,29} No entanto, uma vez que não existe ainda evidência científica significativa relativamente à sua eficácia e segurança, a sua recomendação no tratamento da DII está ainda interdita.^{14,15}

Terapêutica biológica

O uso de agentes biológicos, nomeadamente de anticorpos anti-TNF, mudou radicalmente a terapêutica de manutenção da DII, especialmente na sua vertente de DC.¹¹ A possibilidade da sua utilização nesta área surgiu quando modelos animais demonstraram que os anticorpos anti-TNF bloqueavam ou reduziam a produção de citocinas por parte das células T *helper* na resposta inflamatória; uma vez que estudos *in vitro* já haviam demonstrado que a produção de TNF está aumentada nos pacientes com DC, tal como acontece nos pacientes com artrite reumatóide (os quais recorriam já à terapêutica biológica com anti-TNF como tratamento), havia a possibilidade de estes anticorpos serem úteis também na DII.³⁰

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

Uma chamada de atenção, contudo: apesar de terem eficácia demonstrada para a fase activa da doença, os agentes biológicos devem ser utilizados com cuidado nos pacientes com evidência de doença obstrutiva.¹⁴ O uso dos mesmos nestes pacientes pode resultar num agravamento da obstrução intestinal, com conseqüente deterioração do quadro clínico e necessidade de tratamento cirúrgico.^{14,31}

A insuficiência cardíaca moderada a grave (grau III/IV na classificação da New York Heart Association) é contra-indicação absoluta para o uso de agentes anti-TNF.³¹

Estão actualmente disponíveis no mercado os anticorpos monoclonais anti-TNF infliximab (IFX) e adalimumab (ADA) e o certolizumab pegol (CZP), um fragmento de anticorpo peguilado.^{8,11} O natalizumab (NTZ) é um dos novos anticorpos mais promissores.^{8,11}

O IFX, o primeiro e o mais estudado de todos os anticorpos anti-TNF, é actualmente considerado como sendo especialmente benéfico nos pacientes com DC moderada a severa que é refractária ao tratamento e associada à formação de fístula.^{8,11,30,32} O estudo SONIC demonstrou, em adição, que o tratamento prolongado pode induzir a CH, associada a melhoria sintomática da doença e menor necessidade de tratamento cirúrgico e hospitalização a longo prazo.³³

Estudos mais recentes demonstraram também a sua eficácia no tratamento da CU, apesar de a fraca significância estatística dos ensaios clínicos obrigar à continuação de uma investigação mais aprofundada.^{34,35} Em 2006, o IFX foi aprovado no tratamento da doença moderada a severa que não responde ou é intolerante ao tratamento convencional ou ainda que apresenta contra-indicações ao uso do mesmo.²⁶

Uma outra conclusão da investigação efectuada relativamente a este fármaco foi que o seu uso é relativamente seguro, desde que utilizado nas condições apropriadas.^{14,15} Devido ao risco de reacções anafilácticas de infusão, a sua administração deve acontecer em ambiente controlado e com presença de resposta médica urgente caso seja necessário.^{8,35} O uso de IFX está também associado a um risco aumentado de desenvolver infecções oportunistas, nomeadamente tuberculose, listeriose e histoplasmose, as quais podem ser fatais quando não tratadas de forma adequada e atempada.^{9,30,32,35}

História pessoal de patologia do foro neurológico deve ser considerada alerta clínico, uma vez que existe relação, ainda que ténue, entre o uso do IFX e o desenvolvimento de doenças desmielinizantes.³¹ Há também que prestar atenção aos pacientes com antecedentes pessoais de doença do foro neoplásico, os quais têm risco aumentado para o desenvolvimento de linfoma e outras doenças mieloproliferativas.³¹

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

Apesar de ser eficaz na indução e na manutenção da remissão da DC, o IFX tem a desvantagem de ser imunogénico, ou seja, a sua administração intermitente e prolongada leva ao desenvolvimento de anticorpos antiquméricos, os quais estão associados à perda gradual da eficácia do fármaco e reacções de infusão e de hipersensibilidade tardias.^{32,36} O ADA é uma imunoglobulina recombinada que se liga com alta afinidade e especificidade ao TNF mas não à linfotóxina; quando administrado por injeção subcutânea, tem alta eficácia na indução da remissão em pacientes com DC moderada a severa, produzindo o seu efeito terapêutico sem o risco de imunogenicidade que está associado ao IFX.^{11,36,37} Este fármaco é igualmente eficaz como segunda linha após perda de resposta terapêutica ou desenvolvimento de intolerância a outro agente anti-TNF, apesar de a resposta não ser tão positiva quando em comparação com os pacientes que não realizaram tratamento biológico prévio.³⁷

O ADA tem vindo também a ganhar noções de eficácia e segurança no tratamento da CU moderada a severa que não responde à corticoterapia ou aos imunossuppressores, apesar de os ensaios clínicos carecerem de significância estatística e de não terem ainda sido realizados nas situações agudas a nível hospitalar.³⁸ Em 2012, o ADA foi aprovado para o tratamento da CU moderada a severa em pacientes adultos que não respondem ao tratamento convencional.²⁶

Já o CZP, o qual tem uma alta afinidade pelo TNF, demonstrou ser benéfico numa população selecta de pacientes com DC moderada a severa.^{11,14,39} Administrado de forma subcutânea e associado a um início de acção bastante rápido, demonstrou resultados positivos ao fim de apenas duas semanas de tratamento e mostrou ser bem tolerado pelos pacientes com DC, sugerindo-se também a possibilidade de induzir a CH quando mantido em terapêutica prolongada.^{10,39,40} Como não contém uma porção cristalizável (a porção Fc) na sua estrutura, ao contrário dos outros anticorpos, não produz activação do sistema complemento, citotoxicidade dependente de anticorpos nem apoptose celular, o que pode significar efeitos secundários adversos menos importantes, apesar de esta questão ainda estar a ser investigada.³⁹

O papel do CZP no tratamento da CU ainda não foi confirmado.²⁶

De momento existem novos agentes biológicos em desenvolvimento.^{8,11} Membro da classe dos inibidores selectivos da adesão molecular, o NTZ é um anticorpo monoclonal com acção contra a integrina alfa-4, a qual inibe a adesão e migração dos leucócitos para o tecido inflamado.⁴¹ Após ter sido considerado eficaz no tratamento de pacientes com esclerose múltipla, foi aprovado para a indução e manutenção da remissão da DC severa nos pacientes que apresentam uma resposta inadequada ou ausente às terapias convencionais e aos

restantes anticorpos anti-TNF.^{11,41,42} Uma percentagem considerável dos pacientes sob tratamento com NTZ apresentam também evidência clínica de CH após 10 semanas de tratamento.¹⁰

O NTZ foi considerado relativamente seguro e bem tolerado, mas os resultados dos ensaios clínicos efectuados até à data carecem de significância estatística.⁴¹ Ainda em estudo estão os casos de falecimento de pacientes por leucoencefalopatia multifocal progressiva associada ao vírus JC ao longo do tratamento, estando o verdadeiro benefício clínico do NTZ actualmente em discussão.^{41,42}

Outras possibilidades terapêuticas actualmente em estudo são o visilizumab, cujos ensaios clínicos pareciam inicialmente promissores mas mais recentemente foi considerado como estando associado a efeitos secundários cardíacos e vasculares preocupantes,^{15,43} o alicaforsen e o basiliximab, os quais poderão no futuro vir a ser utilizados no tratamento da CU activa e refractária ao tratamento convencional.¹⁵

Tratamento convencional *versus* Novos tratamentos

A evolução natural tipicamente observada nas duas principais vertentes da DII, a qual implica a alternância de exacerbações agudas da doença com períodos de remissão, obriga a que os pacientes tenham de realizar tratamento farmacológico para o resto da vida.⁴⁴⁻⁴⁶

Estudos epidemiológicos realizados por toda a Europa afirmam que, após o primeiro ano de diagnóstico com DC, cerca de 55% dos pacientes entram em remissão completa e 15% em remissão parcial, apresentando apenas um quadro de doença ligeira.^{45,46} No entanto, um terço dos indivíduos afectados apresenta manifestações clínicas associadas a um quadro de gravidade moderada a severa, com exacerbações frequentes dos sinais e sintomas que obrigam à hospitalização e podem mesmo colocar a vida em risco.^{45,46} Para agravar o panorama, cerca de 80% dos pacientes com DC irão requerer tratamento cirúrgico a curto, médio ou longo prazo, com os respectivos riscos associados^{44,46}; as lesões de mucosa, ainda assim, tendem a reaparecer logo no primeiro ano após a intervenção, em cerca de 75% dos casos, nas secções do cólon que não foram removidas, uma vez que a cirurgia não é curativa.⁴⁴⁻⁴⁶

No que diz respeito à CU, o curso da doença é mais difícil de determinar do que para a DC, uma vez que ela é muito variável.⁴⁷ Sabe-se que a sua actividade tende a diminuir com o

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

tempo e aproximadamente 50% dos pacientes apresentam remissão clínica com evidência de CH cerca de um ano após o diagnóstico, o que reduz de forma significativa o risco de colectomia destes pacientes.^{46,47} A probabilidade de requerer tratamento cirúrgico é maior nos primeiros doze meses ano após a confirmação do diagnóstico, sendo a extensão da doença, a presença de lesões na mucosa intestinal e a severidade do quadro sintomático inicial os melhores factores preditivos.^{46,47} No entanto, tal como acontece na DC, a cirurgia não pode ser considerada tratamento definitivo: cerca de 50% dos pacientes acabam por desenvolver uma situação clínica denominada ‘pouchite’ até 5 anos após a intervenção, a qual pode ser entendida como um relapso da CU localizada à bolsa ileal, entre outros quadros clínicos possíveis.⁴⁷

Estes dados são indicadores da importância de um tratamento eficaz.⁴⁴⁻⁴⁶

O tratamento ideal da DC e da CU permanece incerto e sob investigação.⁴⁴ Uma vez que não se conhecem ainda fármacos que sejam eficazes na prevenção completa da recorrência da doença (apesar de se saber que o uso de imunossuppressores e de agentes biológicos pode reduzir este risco em cerca de 50%),⁴⁶ será necessário que estas possibilidades terapêuticas permitam o controlo dos sintomas de forma rápida, segura e eficaz durante os quadros agudos e também que, uma vez induzida a remissão da doença, permitam a manutenção destes períodos, adiando as exacerbações durante o máximo de tempo possível.⁴⁴⁻⁴⁶

O controlo do quadro sintomático, contudo, já não é suficiente: modificar a história natural da doença através da CH e evitar as complicações a longo prazo são actualmente dois dos principais objectivos da terapia farmacológica.^{10,45} Actualmente em discussão está a abordagem que será mais eficaz no cumprimento destas metas: deverão os imunomoduladores e os agentes biológicos, os quais têm eficácia comprovada na cicatrização das lesões da mucosa intestinal, ser utilizados como tratamento inicial da doença (uma abordagem que é denominada como ‘*top-down*’) ou, pelo contrário, deverá o tratamento convencional continuar a ser a primeira opção terapêutica e os novos agentes serem reservados apenas para os pacientes que não respondem, recaem ou desenvolvem dependência do mesmo (abordagem denominada como ‘*step-up*’)?⁴⁴

Actualmente, a grande maioria dos pacientes com DC activa é inicialmente tratada com corticóides, sendo o principal intuito o controlo dos sintomas associados à patologia.⁴⁶ A evidência clínica relativamente à sua eficácia é clara: cerca de 60% dos pacientes respondem com remissão completa da doença em menos de um ano.⁴⁵ A toxicidade da corticoterapia e os efeitos secundários adversos a curto prazo que lhe estão associados são considerados um pequeno preço a pagar pela indução da remissão, algo que se espera que aconteça antes de as dosagens dos corticóides ultrapassarem a barreira do admissível.^{44,48}

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

No entanto, a maioria dos pacientes acaba por se tornar resistente ou dependente destes fármacos.⁴⁸ Além disso, sabe-se que eles não têm qualquer papel na manutenção da remissão, na prevenção de exacerbações agudas ou na indução da CH.⁴⁵

O advento dos imunossuppressores e dos agentes biológicos revolucionou a abordagem terapêutica à DC, com cerca de 80% dos pacientes a relatarem melhoria sintomática acentuada e 50% a entrar mesmo em remissão.^{44,45} Estudos efectuados por Hyams e seus colegas em populações pediátricas evidenciaram resultados igualmente positivos, com cerca de 85% das crianças e adolescentes a entrar em remissão sem necessidade de corticoterapia, o que reforça a ideia que os imunomoduladores, quando utilizados numa fase inicial do tratamento, têm a capacidade de alterar a história natural da DC.^{44,49}

Estes agentes foram também associados a taxas de CH mais elevadas e a efeitos terapêuticos a longo prazo comprovados, nomeadamente redução das taxas de hospitalização e das necessidades de tratamento cirúrgico, devido a esta capacidade de alterar a história natural, com conseqüente manutenção da qualidade de vida.^{10,44,45}

Ainda sob investigação está o seu papel na prevenção da recaída da DC após tratamento cirúrgico por colectomia.⁴⁵

A prednisona deverá ser iniciada nos pacientes diagnosticados com DC moderada a severa, excepto naqueles com presença de abscesso ou perfuração, situações que deverão ser controladas com antibióticos e/ou cirurgia; o uso do budesonido continua como primeira escolha para casos de doença ligeira e localizada.^{14,44,45,50} Pacientes que não atingem a remissão em 1-2 meses ou que recaem após completar meio ano de corticoterapia, qualquer que seja o grau de gravidade da doença, devem iniciar imediatamente tratamento com um imunomodulador à escolha, geralmente AZA.^{14,44,46,50} Se após 3-4 meses de terapia imunossupressora o paciente se mantiver com sintomas e/ou a realizar corticoterapia concomitantemente, há que iniciar tratamento biológico com um anti-TNF, regra geral IFX, o qual deve ser mantido de forma contínua.^{14,44,45,48,50}

Já o tratamento inicial convencional da CU é efectuado recorrendo ao uso de 5-ASA, normalmente mesalazina, quando a doença tem um grau de severidade de ligeiro a moderado.^{15,26,51} Os 5-ASA são inicialmente aplicados na sua forma tópica, se a localização da doença o permitir (até ao ângulo esplénico), podendo ser concomitantemente administrados por via oral uma vez que a combinação de ambos está associado a maiores taxas de sucesso; caso não se desencadeie uma resposta clínica, pode também recorrer-se à administração de corticóides orais ou, se tal for possível, tópicos, cuja eficácia é maior quando aplicados em associação com outro fármaco.^{15,51} No campo das mais recentes novidades terapêuticas, muito promissores foram os ensaios realizados com o budesonido MMX®, uma fórmula de budesonido

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

a ser aplicada nos pacientes com CU activa, de grau de gravidade ligeiro a moderado, que limita a libertação do corticóide à localização pretendida, reduzindo a toxicidade sistémica e os efeitos secundários adversos que estão associados à corticoterapia.^{52,53}

Esta combinação de 5-ASA e corticóides, contudo, tende a não ser suficiente nas situações de CU extensa e, principalmente, nas suas apresentações severas, cujo possível envolvimento sistémico pode implicar risco de vida.⁵¹ Os inibidores da calcineurina, como a ciclosporina, apesar de eficazes nas exacerbações agudas, têm a desvantagem de não serem recomendados como terapêutica contínua de manutenção.^{15,51} Uma vez que induz a cicatrização das lesões da mucosa, a AZA permite a indução da remissão da CU mesmo na ausência de corticoterapia concomitante, algo que não é possível com os 5-ASA⁵⁴; dessa maneira, as tiopurinas são uma possibilidade de escolha nos pacientes que desenvolvem doença dependente ou refractária aos corticóides.^{51,54} Por sua vez, os pacientes com doença severa que são refractários ao tratamento convencional ou que sofrem uma exacerbação aguda grave são candidatos a fazer tratamento com IFX, o qual foi recentemente considerado eficaz no tratamento da CU, com as vantagens adicionais de poder ser mantido como terapêutica de manutenção e de eventualmente induzir a CH que está associada a efeitos terapêuticos a longo prazo.^{15,51,55}

Apesar de estarem associados a um menor risco de necessidade de intervenção cirúrgica a longo prazo, recorrer ao uso de imunossuppressores e/ou agentes biológicos no tratamento da CU deve ser sempre confrontado com a sua relação risco/benefício quando comparada com a mesma aplicada à colectomia imediata.^{51,55} Ainda sob investigação, tal como acontece na DC, está o papel destes novos agentes na prevenção da recaída após cirurgia, apesar de a sua eficácia no tratamento da ‘pouchite’ desenvolvida por pacientes submetidos a cirurgia ter sido confirmada.^{45,47}

A principal desvantagem da utilização destes novos fármacos no tratamento da DII está relacionada com a supressão do sistema imunitário.⁴⁴ Esta, a longo prazo, pode associar-se a um risco aumentado de infecções oportunistas, mesmo na ausência de leucopenia, e ao desenvolvimento de doenças do foro neoplásico, nomeadamente doenças mieloproliferativas, tendo sido estabelecida uma associação relevante entre o uso combinado de IFX e imunomoduladores com o linfoma das células T hepatoesplénicas.^{44,45} Convém chamar à atenção, contudo, que o registo TREAT estabeleceu uma relação directamente proporcional entre o risco de desenvolvimento destes graves efeitos secundários consequentes ao tratamento com agentes biológicos (nomeadamente o IFX) com o uso concomitante de prednisona, o que acontece quando se recorre à abordagem ‘step-up’ e se realiza tratamento prévio com corticóides para induzir a remissão.^{9,44}

Outras questões problemáticas importantes também mencionadas pela evidência científica são a dificuldade (às vezes até impossibilidade) de redução das doses de manutenção dos

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

imunossupressores e dos agentes biológicos, tal como se faz na corticoterapia para controlo dos efeitos adversos, bem como o início de acção muito lento de alguns imunossupressores (nomeadamente as tiopurinas), o que limita a sua utilização em situações agudas.^{44,50}

Então, de acordo com a prática actual, estes novos agentes terapêuticos são apenas considerados como alternativa nos pacientes que não obtêm qualquer benefício terapêutico com o tratamento convencional.^{44,45} A principal razão prende-se a motivos de ordem risco/benefício: a abordagem ‘*top-down*’ iria expor os pacientes a um risco de toxicidade desnecessário, uma vez que a evidência científica ainda não é suficiente para se afirmar com certeza que um tratamento inicial mais agressivo permite atingir os objectivos a longo prazo de forma mais eficaz.^{45,46}

Existe evidência suficiente, porém, para afirmar que a exposição tardia a fármacos tão potentes é menos eficaz do que quando realizada logo após o diagnóstico; a explicação avançada é que os mecanismos patogénicos de base, entretanto não interrompidos, resultam na formação de lesões irreversíveis que transformam o fenótipo da doença, inicialmente inflamatório, num essencialmente estenosante ou penetrante, o qual não pode ser farmacologicamente tratado.^{44,45,50} Os novos tratamentos seriam assim recomendados como primeira escolha para os pacientes que apresentam um quadro inicial severo ou àqueles que têm maior risco de evoluir para um estado incapacitante da doença, de maneira a evitar que esta se torne resistente ao tratamento biológico.^{44,50}

Variáveis da DII que estão associadas a uma evolução complicada são: o diagnóstico numa idade precoce durante a infância ou adolescência; a presença de lesões intestinais ocupantes de uma extensa área de mucosa intestinal e/ou localizadas no intestino delgado e/ou localizadas na região perianal; a necessidade de corticoterapia logo no momento do diagnóstico ou durante os primeiros seis meses após o mesmo; e, por fim, um quadro clínico com evidência de manifestações extra-intestinais.^{44,45,47}

A avaliação de certos marcadores séricos (ASCA, anti-OmpC, anti-CBir1 e anti-I2, entre os mais importantes) e de certas mutações genéticas (nomeadamente aquelas associadas ao gene CARD15, as quais justificam cerca de 20% da predisposição genética para a DC) poderão adicionalmente oferecer uma identificação positiva dos pacientes com pior prognóstico associado.^{44,56} Convém lembrar que o estudo do perfil genético é útil também na identificação dos pacientes que estão em maior risco de resposta desadequada e/ou de apresentar efeitos secundários adversos aos fármacos, apesar de a AZA ser, até ao momento, o único cuja farmacogenética assume um papel de maior importância.⁵⁶

Num futuro não muito distante, pensa-se que será possível testar os marcadores genéticos de relevância para prever a severidade da evolução clínica da DC a médio e longo prazo.^{45,56} No

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

que diz respeito ao papel da herança genética na CU, a investigação tem sofrido um grande impulso e esperam-se progressos relevantes nos próximos anos.⁵⁷

Além da herança genética, sabe-se que os factores ambientais que estão associados ao desenvolvimento da DII desempenham um papel igualmente importante na evolução clínica da mesma.⁵¹ Destes factores, os quais compõem um grupo vasto e homogéneo ainda não documentado por completo, o fumo do tabaco é aquele que mais foi estudado pela evidência científica e que está actualmente melhor caracterizado.⁵⁸

No que diz respeito à DC, os hábitos tabágicos estão associados a um risco aumentado de desenvolver um grau agressivo da doença, sofrer exacerbações agudas de forma mais frequente, desenvolver complicações e necessitar de tratamento cirúrgico e/ou terapêutica com imunossuppressores quando comparados com os não-fumadores.^{45,58,59} Dados mais recentes relatam também a existência de uma resposta terapêutica significativamente menor ao tratamento com IFX nos pacientes fumadores.⁴⁵

A evidência afirma, contudo, que este efeito nefasto do fumo do tabaco tende a desaparecer com a cessação tabágica; uma possível explicação é o facto que a maioria dos indivíduos que deixam de fumar acaba por adoptar estilos de vida mais saudáveis, nomeadamente no que diz respeito ao seguimento de dietas mais apropriadas à sua condição clínica.⁵⁸

Por outro lado, como existe uma relação inversamente proporcional entre a exposição ao fumo do tabaco e o desenvolvimento de CU, os efeitos da cessação tabágica nestes pacientes tendem também a ser contrários àqueles observados na DC: indivíduos que deixam de fumar após o diagnóstico tendem a apresentar um aumento da severidade da doença após a interrupção do hábito, o que resulta em exacerbações mais frequentes e maior necessidade de hospitalização, com recurso a fármacos mais potentes do que aqueles convencionais.⁵⁹

Os hábitos tabágicos não são os únicos factores de risco ambientais que estão associados à DII, mas a cessação tabágica é a única alteração relativa aos mesmos que foi significativamente associada a alterações importantes na evolução clínica de ambas as vertentes da doença.⁴⁵

Uma variável que não apresentou diferenças significativas foi a necessidade de tratamento cirúrgico a longo prazo, evidência que pode ser justificada pelo facto de poderem ser necessárias décadas após o diagnóstico até existirem indicações para o tratamento cirúrgico e a maioria dos estudos não terem sido efectuados no período de tempo conveniente.^{58,60}

Assim, e de acordo com a evidência científica actualmente disponível, a melhor alternativa terapêutica de momento é um tratamento híbrido, definido como uma abordagem ‘*step-up*’ mais agressiva: o clínico deve preservar a associação directamente proporcional entre o grau

de severidade da doença e a potência do tratamento, tendo sempre presente a lembrança que quanto mais precocemente forem introduzidos os imunossuppressores ou os agentes biológicos melhor será a evolução clínica a longo prazo.^{44,45}

Relembrar, no entanto, que é impossível definir ao certo qual a melhor abordagem terapêutica para cada caso individual: este ser estudado sob os vários pontos de vista previamente apresentados de forma a escolher a abordagem que mais benefícios oferece ao nosso paciente, não só a curto mas também, e principalmente, a longo prazo.⁴⁴

Conclusão

Apesar dos avanços científicos dos últimos anos, a DII ainda não tem cura conhecida, sendo o tratamento actual apenas realizado com o intuito de controlar os sintomas. Contudo, com a introdução da terapêutica imunossupressora e dos agentes biológicos, a cicatrização das lesões da mucosa tornou-se não só possível como um dos principais objectivos a alcançar com o tratamento, uma vez que a CH poderá estar relacionada com alteração da história natural da doença.

Dados disponibilizados pelos mais variados estudos científicos e ensaios clínicos indicam-nos que os novos tratamentos, especialmente quando combinados, podem ser mais eficazes na indução da remissão da doença quando em comparação com o tratamento convencional. No entanto, a melhor altura para iniciar estes agentes permanece controversa: é verdade que quanto mais tempo decorre entre o diagnóstico da doença e o início da terapêutica imunossupressora e/ou biológica, maior será a probabilidade de as lesões intestinais terem atingido um grau irreversível de lesão, tornando a doença mais difícil de controlar e tratar; é possível afirmar, portanto, que um tratamento inicial intensivo resultará em maiores benefícios a longo prazo. No entanto, é necessário contrabalançar estes efeitos benéficos com o risco de toxicidade destes fármacos, cujos efeitos secundários adversos a longo prazo incluem infecções oportunistas graves e doenças do foro mieloproliferativo.

A evidência científica não é, de momento, suficiente em quantidade ou qualidade para permitir a conclusão de decisões terapêuticas. A maioria dos autores considera assim que, por motivos de segurança quando em comparação com o tratamento convencional, os imunomoduladores e os agentes biológicos deverão ser apenas utilizados como fármacos de segunda linha, com excepção daqueles com risco aumentado identificado de sofrer uma evolução clínica menos favorável cujos benefícios de um tratamento inicial mais agressivo ultrapasse os riscos que lhe estão associados. Uma questão interessante a estudar daqui por

uns anos: irão as taxas de mortalidade por DII diminuir ou, pelo contrário, irão aumentar devido à associação com estados de imunossupressão iatrogénica?

Num futuro próximo deverá chegar-se a consenso relativamente à identificação mais eficaz e segura dos pacientes de alto risco que irão beneficiar deste tratamento intenso logo após o diagnóstico. Ao longo dos próximos anos será também necessário continuar a investigação e os ensaios clínicos de forma a encontrar as estratégias mais eficazes e seguras para garantir a redução das necessidades de intervenção cirúrgica, das taxas de mortalidade e do risco de desenvolver adenocarcinoma do cólon nos pacientes com DII.

Referências bibliográficas

1. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th edition. USA: McGraw-Hill Companies; 2012.
2. Assche GV et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:7-27. doi:10.1016/j.crohns.2009.12.003.
3. Stange EF et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:1-23. doi:10.1016/j.crohns.2007.11.001.
4. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl V):v1-v16. doi: 10.1136/gut.2004.043372.
5. Loftus Jr. EV. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.063.
6. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *Journal of Internal Medicine* 2002;252:475-496.
7. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology* 2009 Jan. doi: 10.1038/ajg.2008.168.
8. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006;130:935-939. doi:10.1053/j.gastro.2006.01.047.
9. Lichtenstein GR et al. Serious Infections and Mortality in Association with Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006 May;4(5):621-630. doi:10.1016/j.cgh.2006.03.002.
10. Kakkar A et al. Targeting Mucosal Healing in Crohn's Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2011 Jun;7(6):374-380.

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

11. Panaccione R, Ghosh S. Optimal Use of Biologics in the Management of Crohn's Disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2010;3(3):179-189. doi: 10.1177/1756283X09357579.
12. Nielsen OH et al. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1699-1708.
13. Sood A et al. Long term results of use of azathioprine in patients with ulcerative colitis in India. *World J Gastroenterol* 2006 Dec 7;12(45):7332-7336.
14. Dignass A et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:28-62. doi:10.1016/j.crohns.2009.12.002.
15. Travis SPL et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:24-62. doi:10.1016/j.crohns.2007.11.002.
16. Ghosh S et al. Is thiopurine therapy in ulcerative colitis as effective as in Crohn's disease? *Gut* 2006;55:6-8. doi:10.1136/gut.2005.074401.
17. Chande N et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD000545. doi: 10.1002/14651858.CD000545.pub4.
18. Feagan BG et al. Methotrexate for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med* 1995 Feb;332:292-297. doi: 10.1056/NEJM199502023320503.
19. Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2003;15(3):225-231. doi: 10.1097/01.meg.0000049994.68425.dd.
20. Oren R et al. Methotrexate in Chronic Active Ulcerative Colitis: A Double-Blind, Randomized, Israeli Multicenter Trial. *Gastroenterology* 1996 May;110:1416-1421.
21. Feagan BG et al. Low-Dose Cyclosporine for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med* 1994 Jun;330:1846-1851. doi: 10.1056/NEJM199406303302602.
22. Arts J et al. Long-term Outcome of Treatment with Intravenous Cyclosporine in Patients with Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004 May;10(2):73-78.
23. Brynskov J et al. A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial of Cyclosporine Therapy in Active Chronic Crohn's Disease. *N Engl J Med* 1989 Sep;321:845-850. doi: 10.1056/NEJM198909283211301.
24. McDonald JWD et al. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 Jun, Issue 2. Art. No.: CD000297. DOI: 10.1002/14651858.CD000297.pub2.
25. Miller LW. Cyclosporine-Associated Neurotoxicity. *Circulation* 1996;94:1209-1211. doi: 10.1161/01.CIR.94.6.1209.
26. Danese S et al. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis - past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:855-866. doi: 10.1111/apt.12284.

27. Ierardi E et al. Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:371-377.
28. Fellermann K et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *The American Journal of Gastroenterology* 1998 Oct;93:1860-1866. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.539_g.x.
29. Baumgart DC et al. Tacrolimus Is Safe and Effective in Patients with Sever Steroid-Refractory or Steroid-Dependent Inflammatory Bowel Disease - A Long-Term Follow-Up. *The American Journal of Gastroenterology* 2006 May;101:1048-1056. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00524.x.
30. Targan SR et al. A Short-Term Study of Chimeric Monoclonal Antibody cA2 To Tumor Necrosis Factor α For Crohn's Disease. *N Engl J Med* 1997 Oct;337(15):1029-1035.
31. Pache I, Rogler G, Felley C. TNF- α blockers in inflammatory bowel diseases: Practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly* 2009;139(19-20):278-287.
32. Probert CSJ et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002. doi:10.1136/gut.52.7.998.
33. Colomber JF et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57 Suppl II:A1.
34. Kohn A et al. Infliximab in the treatment of severe ulcerative colitis: a follow-up study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2004;8:235-237.
35. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction or remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005112. DOI: 10.1002/14651858.CD005112.pub2.
36. Hanauer SB et al. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-333. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.030.
37. Sandborn WJ et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn's Disease Previously Treated with Infliximab: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007 Jun;146(12):829-838.
38. Sandborn WJ et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2012;142(2):257-265. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032.
39. Sandborn WJ et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007 Jul;357:228-238.
40. Schreiber S et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol (CDP870) for Treatment of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2005;129(3):807-818. doi:10.1053/j.gastro.2005.06.064.

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

41. Sandborn WJ et al. Natalizumab Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2005 Nov;353:1912-1925. doi: 10.1056/NEJMoa043335.
42. Targan SR et al. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007 May;132(5):1672-1683. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.024.
43. Sandborn WJ et al. Anti-CD3 antibody visilizumab is not effective in patients with intravenous corticoid-refractory ulcerative colitis. *Gut* 2010 Nov;59(11):1485-1492. doi: 10.1136/gut.2009.205443.
44. Shergill AK, Terdiman JP. Controversies in the treatment of Crohn's disease: The case for an accelerated step-up treatment approach. *World J Gastroenterol* 2008;14(71):2670-2677. doi: dx.doi.org/10.3748/wjg.14.2670.
45. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease - evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25:3-12. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03134.x.
46. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Ther Adv Gastroenterol* 2010;3(2):77-86. doi: 10.1177/1756283X10361304.
47. Cosnes et al. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-1794. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
48. D'Haens G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008 Feb;371(9613):660-667. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60304-9.
49. Hyams J et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology* 2007 Mar;132(3):863-873. doi:10.1053/j.gastro.2006.12.003.
50. Hanauer SB. Clinical perspectives in Crohn's disease. Turning traditional treatment strategies on their heads: current evidence for "step-up" versus "top-down". *Rev Gastroenterol Disord* 2007;7 Suppl 2:S17-S22.
51. Meier J et al. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011;17(27):3204-3212.
52. Sandborn WJ et al. Once-Daily Budesonide MMX® Extended-Release Tablets Induce Remission in Patients With Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Results From the CORE I Study. *Gastroenterology* 2012;143(5):1218-1226. doi: dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.003.
53. Travis SPL et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomized CORE II study. *Gut Online First*: 2013 Feb 22. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304258.
54. Ardizzone S et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53. doi: 10.1136/gut.2005.068809.

Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos

55. Rutgeerts P et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-2476.
56. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Aug;24(Suppl.3):2-10.
57. Thompson AI, Lees CW. Genetics of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(3):831-848. doi: 10.1002/ibd.21375.
58. Cosnes J et al. Smoking Cessation and the Course of Crohn's Disease: An Intervention Study. *Gastroenterology* 2001;120:1039-1099. doi:10.1053/gast.2001.23231.
59. Beaugerie L et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology* 2001 Jul;96:2113-2116. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03944.x.
60. Sands BE et al. Risk of Early Surgery for Crohn's Disease: Implications for Early Treatment Strategies. *The American Journal of Gastroenterology* 2003 Dec;98(12):2712-2718. doi:10.1016/S0002-9270(03)01707-6.