



Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde

NOVAS TERAPÊUTICAS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Maria João Abreu Pinto

Covilhã, 2008



Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde

NOVAS TERAPÊUTICAS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Maria João Abreu Pinto

Covilhã, 2008

Dissertação apresentada à Universidade da Beira Interior
para obtenção do grau de Mestre em Medicina

Sob orientação científica de:

Dra. Célia Vicente

AGRADECIMENTOS

À Dra. Célia Vicente, expresso o meu agradecimento por ter aceitado e conduzido esta orientação, pela disponibilidade e pela amizade e confiança sempre demonstradas.

Aos meus pais, pelo amor, pelo apoio incondicional e pela força para suportar todas as adversidades.

Ao Gonçalo, pela alegria com que enche os meus dias, pelo carinho e pelo apoio constante.

À minha família, porque é nela que vamos buscar incentivo para continuar e o amparo nos momentos mais difíceis.

Aos meus colegas, pela cooperação e amizade ao longo destes anos e por directa ou indirectamente tornarem possível este trabalho e este curso

ÍNDICE

ÍNDICE.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS.....	III
ABREVIATURAS.....	IV
RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	IX
CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO.....	11
CAPÍTULO 2. MATERIAL E MÉTODOS.....	14
CAPÍTULO 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3.1. A FUNÇÃO DE BARREIRA DO EPITÉLIO INTESTINAL – MIGRAÇÃO TRANS-EPITELIAL DE NEUTRÓFILOS.....	19
3.2. AS CÉLULAS M DO EPITÉLIO INTESTINAL.....	21
3.3. A INTERACÇÃO LEUCÓCITO - CÉL. ENDOTELIAL.....	23
3.4. INTERACÇÃO ENTRE CÉLULAS IMUNES E CÉLULAS ENDOTELIAIS.....	23
3.5. ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO NEUROMUSCULAR.....	24
3.6. A IMUNOLOGIA DA DII.....	25
3.7. TOLERÂNCIA GI ORAL.....	26
3.8. A GENÉTICA NA DII.....	27

3.9. A PATOGÊNESE DA DII.....	28
CAPÍTULO 4. QUALIDADE DE VIDA NA DII.....	29
CAPÍTULO 5. TRATAMENTO.....	32
5.1. TERAPÊUTICA CONVENCIONAL.....	35
5.2. CIRURGIA.....	47
5.3. NOVAS TERAPÊUTICAS.....	49
5.3.1 TRATAMENTO BIOLÓGICO NA DC.....	52
5.3.2 TRATAMENTO BIOLÓGICO NA CU.....	60
5.3.3 PARA AS DUAS.....	64
5.4. TERAPÊUTICAS “STEP UP” VERSUS “TOP DOWN”.....	70
CAPÍTULO 6. CONCLUSÃO.....	73

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1** – Migração trans-epitelial de leucócitos. (Consultado em www.crono.icb.usp.br/glandpineal.htm)**20**
- Figura 2** – Placas de Peyer. Ramal Fernandez, L.M.; Benatez Baena, D.R.; Tecidos e órgãos linfóides - Un sistema imune mucosal organizado; Jano EMC – Ciência, tecnologia y medicina, 1997, 53; 1219-62.....**21**
- Figura 3** – Resposta imunológica intestinal a bactérias comensais. (Consultado em www.envbiomedicine.ethz.ch).....**22**
- Figura 4** – Patogénese da inflamação intestinal. (Consultado em www.mgh.harvard.edu).....**28**
- Figura 5** – Correntes e potenciais agentes terapêuticos e seus pontos de actuação. Yamamoto–Furusho, J.K., World J. Gastroenterol.2007;1893-96....**50**

ABREVIATURAS

AGCC – Ácidos gordos de cadeia curta

ATI – Anticorpos anti-infliximab

AZA – Azatioprina

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

E. coli – *Escherichia coli*

EGF – Factor de Crescimento da Epiderme

FOS – Fructo-oligossacarídeos

GI – Gatro-intestinal

GTP-ase – Guanosina trifosfato

HGF – Factore de Crescimento Hormonal

GMCSF – Factor Estimulador de Colónias Granulócitos-Macrófagos

ICAM – Molécula de Adesão Inter-Celular

IFN - Interferão

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleucina

IM - Intramuscular

IV – Intravenosa

KGF – factor de Crescimento dos Queratinócitos

LT – Leucotrieno

PL – Fosfolipase

PML – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

PMN – Polimorfonucleares

QV – Qualidade de Vida

RNA – Ácido desoxiribonucleico

SAM – Molécula de Adesão Selectiva

SC – Subcutânea

Te – T efectoras

Th – T helper

Tr – T regulador

TNF- α – Factor de Necrose Tumoral alfa

TC – Tomografia Computorizada

5 ASA – Ácido 5-aminosalicilato

5-LO – 5-Lipooxigenase

6MP – 6 Mercaptopurina

RESUMO

Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento do número de casos diagnosticados de Doença Inflamatória Intestinal (DII), aumento este que tem sido acompanhado por grandes progressos a nível da investigação da sua fisiopatologia e pelo constante aparecimento de novos fármacos, que têm revolucionado a terapêutica desta doença.

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica das novas terapêuticas da DII, incidindo sobretudo na sua eficácia e segurança. São abordados os agentes biológicos já aprovados, assim como agentes ainda experimentais, deixando novas perspectivas para o futuro. É ainda feita uma breve revisão da abordagem terapêutica clássica – step up - para depois a comparar com a nova abordagem, mais agressiva e individualizada, baseada nos agentes biológicos – top down.

Os materiais métodos utilizados consistiram em livros e revistas da especialidade, bem como a pesquisa de artigos no PubMed.

Esta doença desenvolve-se em indivíduos geneticamente predispostos, nos quais um antigénio despoleta uma cascata de reacções inflamatórias, que culminam numa resposta imune exacerbada que, por sua vez, se traduz numa má qualidade de vida para os doentes.

As terapêuticas clássicas, baseadas nos aminossalicilatos e corticosteróides, estão longe de responder a todas necessidades destes doentes e, por isso, as novas terapêuticas estão a ganhar espaço. Os mais promissores são os agentes biológicos, dirigidos a mecanismos específicos da

doença. Para já, em Portugal o infliximab é o único utilizado, nos E.U.A o certolizumab também já foi aprovado para a DII, mas muitos outros estão a ser desenvolvidos e considerados potencialmente eficazes. O dilema da terapia “step up” versus “top down” persiste, devendo ser analisado individualmente e de acordo com o bom senso clínico.

ABSTRACT

In the last few years, there has been an increase in the number of diagnosed cases of Inflammatory Bowel Disease (IBD), which has been accompanied by huge progresses on the investigation of its physiopathology and by the constant appearance of new drugs, which have revolutionized the treatment of this disease.

The purpose of this work is to make a bibliographic revision of the new therapeutics of IBD, focusing mainly in its efficacy and safety. The biologic agents already approved will be approached, as well as some experimental ones, leaving new perspectives for the future. The classic therapy– step up – will also be approached comparing it with the new one, more aggressive and individualized, based on the biologic agents – top down.

The bibliographic resources used consisted on books and magazines of the specialty, as well as the research of articles on PubMed.

This disease develops in genetically predisposed individuals, in which a antigen triggers a inflammatory cascade, that results in a exacerbated immune response which translates in a poor quality of life to the patient.

The classic therapies, based on the aminossalicilates and steroids, are far from answer to all patient's needs and, so, the new therapies are taking place. The most promising ones are the biologic agents, targeting specific disease mechanisms. So far, in Portugal Infliximab is the only one used, while in the U.S.A. Certolizumab has also been approved for IBD. Many

more are being developed and have been considered potentially efficacious. The dilemma “step up” versus “top down” therapy persists, and should be analyzed individually and according to the clinic’s good sense.

CAPÍTULO 1



INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Este trabalho sobre as novas terapêuticas farmacológicas da Doença Inflamatória Intestinal (DII) foi escolhido pela importância deste tema, tendo em conta a sua grande prevalência e influência na qualidade de vida dos doentes. Para além disso, nos últimos anos tem-se assistido a um aumento do número de casos diagnosticados, aumento este que tem sido acompanhado por grandes progressos a nível da investigação da sua fisiopatologia e pelo constante aparecimento de novos fármacos, que têm revolucionado a terapêutica. No entanto, não se pode caminhar rumo ao futuro e na direcção da farmacologia dirigida a um alvo imunológico preciso, sem consolidação das bases farmacológicas da terapêutica clássica da DII.

A Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU) são os dois tipos principais de DII e por isso serão as únicas abordadas. Apesar de serem

significativamente diferentes, a fisiopatologia é semelhante e a maioria dos tratamentos disponíveis são utilizados em ambas.

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre as novas terapêuticas da DII. Inicialmente, apresenta-se de uma forma geral a sua fisiopatologia, para facilitar a compreensão dos pontos de actuação dos vários fármacos. Segue-se uma breve abordagem sobre as terapêuticas convencionais, seus mecanismos de acção, vantagens e desvantagens, e, por fim, uma exposição sobre as novas terapêuticas já existentes, as que se estão a desenvolver e as perspectivas para o futuro. Será também abordada a questão da terapêutica “step up” versus “top down”, ou seja se se deve começar o tratamento pelas terapêuticas clássicas e ir subindo de degrau à medida que se constata que os primeiros tratamentos não são eficazes ou se haverá vantagem de se começar por uma terapia mais agressiva e individualizada, já com os novos fármacos biológicos.

CAPÍTULO 2



MATERIAL E MÉTODOS

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho recorreu-se a livros específicos sobre a DII e o seu tratamento, bem como a livros genéricos de Gastreenterologia, que permitiram desenvolver a fisiopatologia da doença e as terapêuticas convencionais.

Foi de grande utilidade o principal motor de busca em medicina, o PubMed, que fornece a informação mais actualizada sobre os avanços genéticos e as novas terapêuticas. Para a pesquisa foram introduzidas as palavras “inflammatory bowel disease”, “crohn’s disease” e “ulcerative colitis” (também em português) e os nomes dos fármacos. A pesquisa foi determinada pelos seguintes limites: língua (português, inglês e espanhol), tipo de artigo (case-studies, clinical trials, meta-análises, revisões, guidelines), artigos sobre humanos e pela data (fundamentalmente trabalhos do último ano, mas no caso

de não existirem trabalhos tão recentes sobre determinadas matérias, a data de pesquisa alargou-se até 2003).

Foram ainda utilizadas revistas de Gastreenterologia, onde se encontraram artigos sobre estudos recentes e sobre simpósios e congressos com as últimas novidades na DII.

CAPÍTULO 3



FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A inflamação da mucosa é uma importante resposta a patogénios entéricos, funcionando como barreira à entrada sistémica de micróbios e antigénios exteriores e como mecanismo activador do processo de neutralização e eliminação destes. Idealmente, a resposta inflamatória é suficientemente forte para os eliminar, mas com a duração adequada para não provocar danos na função e integridade da mucosa. No entanto, o nível de citotoxicidade necessário para uma resposta de defesa eficaz do hospedeiro pode causar lesões e disfunção, cuja severidade e extensão depende do equilíbrio entre os factores agressores e os mecanismos adaptativos e protectores endógenos da mucosa intestinal. Na DII estes factores endógenos são ultrapassados pelos factores lesivos e a resposta inflamatória pode ser crónica e intensa, resultando na perda da barreira funcional e desenvolvimento

de diarreia, enteropatia perdedora de proteínas, destruição da mucosa e malabsorção de nutrientes. [1]

A investigação nesta área tem focado primariamente os agentes e processos envolvidos na lesão tecidual, dando menos atenção aos mecanismos de protecção e reparação celular o que, por sua vez, se reflecte na abordagem terapêutica da doença, maioritariamente dirigida à diminuição do processo inflamatório e à inibição da produção de mediadores inflamatórios e imunes. Desta forma, os mecanismos de protecção da mucosa e cura das lesões apresentam um grande potencial para o desenvolvimento das novas estratégias terapêuticas. [1]

3.1. A FUNÇÃO DE BARREIRA DO EPITÉLIO INTESTINAL – MIGRAÇÃO TRANS-EPITELIAL DE NEUTRÓFILOS

Pensa-se que o aumento da permeabilidade epitelial tem um papel importante na sintomatologia e patogénese da DII. Sabemos que as *tight-junctions* são responsáveis pela taxa de permeabilidade da barreira do epitélio intestinal e assim, compreendendo a sua dinâmica e regulação, podemos manipular a sua função, o que tem um grande potencial na abordagem da doença. [1]

Sabe-se também que a migração trans-epitelial de polimorfonucleares (PMN) é um passo essencial na fisiopatologia da doença e ocorre em várias etapas (Fig 1). Primeiro os leucócitos entram em contacto com as células endoteliais, rolam sobre a parede dos vasos, para em seguida aderirem ao endotélio e transmigrarem do lúmen vascular para os tecidos. Cada uma destas etapas é influenciada por estímulos diferentes e mediada por diferentes moléculas de adesão. Assim, a descoberta de bloqueadores dos receptores dos neutrófilos fornece outra possível abordagem terapêutica. Outras estratégias estão a ser desenvolvidas para bloquear a interacção dos PMN com o endotélio. [1]

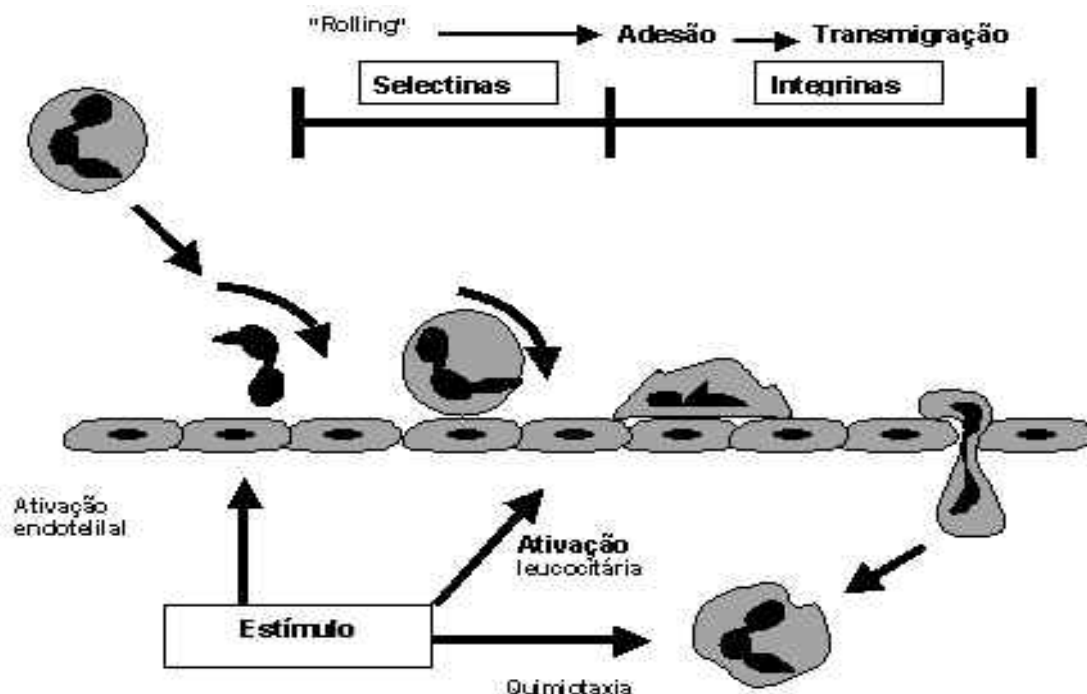


Figura 1 – Migração trans-epitelial de leucócitos.

(Consultado em www.crono.icb.usp.br/glandpineal.htm)

3.2. AS CÉLULAS M DO EPITÉLIO INTESTINAL

A mucosa gastro-intestinal (GI) tem um sistema imune local bem desenvolvido e independente do sistema imune sistêmico, que, juntamente com as barreiras mecânicas, participa na defesa do tracto GI. Do duodeno até ao recto existem folículos linfóides que se agrupam, formando as chamadas Placas de Peyer (Fig 2). Associadas a elas existem as células M, que capturam do lúmen macromoléculas, bactérias, vírus e protozoários (partículas potencialmente antigénicas) e transportam-nas para as células linfóides. (Fig 3) A entrada de certos antigénios leva à hiperplasia dos folículos linfóides, que adquirem a aparência de halo vermelho e, por fim, ao desenvolvimento de úlceras linfóides. [1]

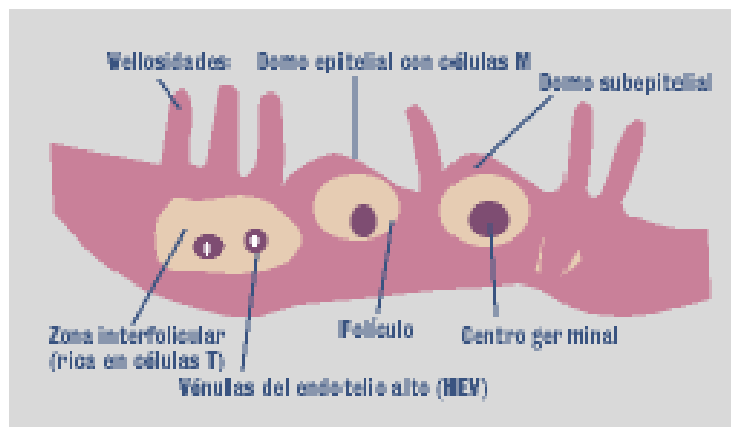


Figura 2 – Placas de Peyer. (Ramal Fernandez, 1997)

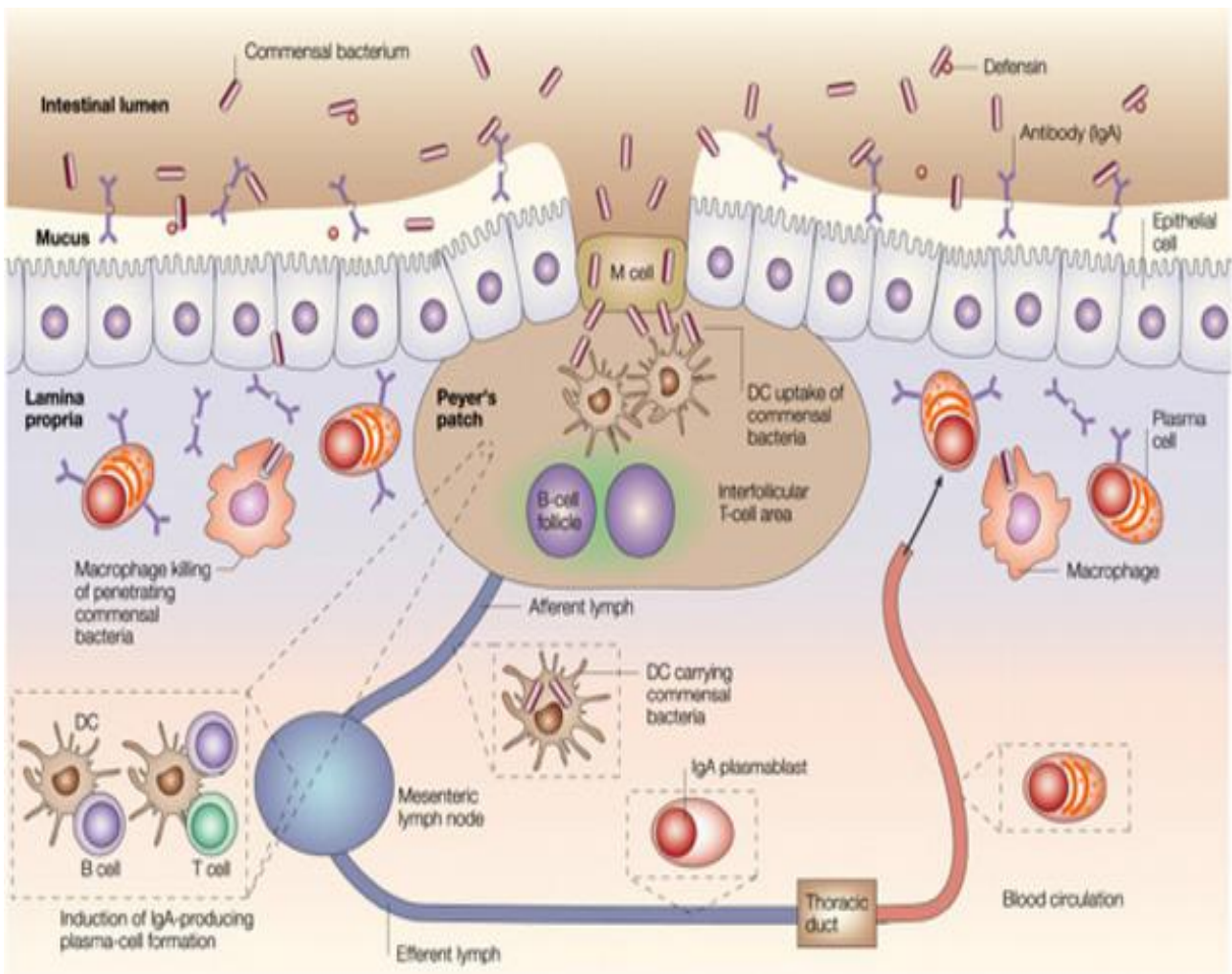


Figura 3 – Resposta imunológica intestinal a bactérias comensais.

(Consultado em www.envbiomedicine.ethz.ch)

3.3. INTERACÇÃO LEUCÓCITO–CÉLULA ENDOTELIAL

Os episódios activos da DII são caracterizados pela infiltração de grandes quantidades de PMN, monócitos e linfócitos no interstício intestinal, causando lesões da mucosa, incluindo edema, perda de células globuladas, diminuição da produção de muco, erosões e ulceração. Este facto sugere um papel importante destes leucócitos na fisiopatologia da doença que, por sua vez, está dependente da interacção com as células endoteliais. Sendo assim, drogas que inibam este processo têm um grande potencial terapêutico. [1]

3.4. INTERACÇÃO ENTRE CÉLULAS IMUNES E CÉLULAS ENDOTELIAIS

Há três vias de interacção entre elas:

- 1 – As respostas imunes (que se iniciam na lâmina própria) alteram a função e a proliferação das células endoteliais;
- 2 - O epitélio controla a passagem de antígenos para o sistema imune;
- 3 – As células epiteliais alteram directa e indirectamente a função das células imunes através da libertação de citocinas.

Cada um destes passos é importante na génese da inflamação e está exacerbado na DII. Desta forma, a sua compreensão é um potencial caminho para o desenvolvimento de tratamentos. [1]

3.5. ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO NEUROMUSCULAR

Um processo inflamatório deixa o intestino mais sensível e irritável, como resultado de uma remodelação dos tecidos nervoso e de outras células, como as do músculo liso. Após um processo inflamatório, em que a mucosa volta ao normal (período de remissão da DII), são frequentes os sintomas tipo Síndrome do Intestino Irritável. [1]

A inflamação produz factores tróficos que influenciam a proliferação do músculo liso. No entanto, a expressão destes factores é diferente na CU e na DC, sendo mais de duas vezes mais rápido na CU.[1]

O papel da neuromodulação na inflamação intestinal é reforçado pela proximidade estrutural entre as células imunes e as nervosas e pela capacidade dos nervos e neurotransmissores alterarem a função das células imunes e inflamatórias. [1]

3.6. A IMUNOLOGIA DA DII

A DII resulta de complexas interacções entre genes de susceptibilidade, o ambiente e o sistema imune. Estas interacções levam a uma cascata de eventos que resulta na activação de células inflamatórias não-específicas, na produção de citocinas e mediadores inflamatórios e na lesão tecidual.[1]

Apesar da etiologia e patogénese ser desconhecida, a “hipótese imunológica” propõe que a DII representa uma resposta imune anormal a um estímulo “normal” num hospedeiro geneticamente susceptível. [1]

De um modo geral o processo é o seguinte:

Os antígenos são levados pelas células M para os folículos linfóides, onde existem células pré-T (imaturas) e células B. Aqui os antígenos são apresentados às células pré-T, TCD4+ e estas são estimuladas por células major de histocompatibilidade, por moléculas co-estimuladoras e por citocinas co-estimuladoras. Uma vez activadas, as células TCD4+ activam várias citocinas, entre os quais IL-2, que funciona como factor de crescimento autócrino ao sinalizar através de receptores IL-2 específicos. À medida que as células T são clonadas diferenciam-se em diferentes tipos: células T efectoras (Te), células T helper (Th) (que se tornam células B activas que produzem imunoglobulinas) e em células T reguladoras (Tr) (que inibem a função dos outros dois tipos). As células T e B activas estimulam macrófagos e neutrófilos, que produzem vários mediadores inflamatórios que medeiam a lesão tecidual e a inflamação não-específica. [1],[2],[3]

3.7. TOLERÂNCIA GASTROINTESTINAL ORAL

A tolerância oral é um mecanismo imune que evita o desenvolvimento de respostas imunes sistêmicas desfavoráveis a antígenos ingeridos. Esta tolerância é definida como a falta de resposta a um dado antígeno após um contacto primário de modo toleragénico, que está dependente da dose ingerida: uma dose pequena induz a secreção de citocinas anti-inflamatórias pelas células reguladoras (Tr), e doses altas levam à apoptose das células T. No entanto, a maioria dos antígenos não é capaz de provocar esta imunização graças á barreira GI. A imunização só acontece no caso de vírus e bactérias, que são capazes de se ligar às células epiteliais e de induzir uma resposta imune, e no caso de uma ruptura da barreira GI, que é o que se passa na DII, levando a uma resposta imune com inflamação local e manifestação auto-imune sistémica. [1]

Estudos estão a ser desenvolvidos para avaliar o potencial terapêutico da tolerância oral – vacinas. [1]

3.8. A GENÉTICA NA DII

Existem amplas evidências de que a DII é determinada em grande parte por predisposição genética: as diferenças étnicas, a agregação familiar, a concordância entre gêmeos monozigóticos, a existência de síndromes genéticas que incluem a DII, a associação com marcadores genéticos específicos e a associação a regiões cromossômicas específicas. É portanto fundamental conhecer os genes responsáveis e a forma como actuam para se desenvolver métodos de prevenção da doença, tratamentos e para identificar os indivíduos susceptíveis. [1], [2]

Uma das primeiras regiões cromossômicas associadas à DII a ser descoberta foi no cromossoma 16, que levou à identificação do gene NOD2 (agora chamado CARD15). Este é um gene polimórfico envolvido no sistema imune inato. Tem mais de 60 variações e 3 delas têm um papel importante em pacientes com a DC. Outros estudos sugerem a existência de outros genes de susceptibilidade situados no cromossoma 5 (5q31) e 6 (6p21 e 19p). [2]

Todos estes genes são permissivos (permitem que a doença se manifeste nos portadores), mas não causativos (pelo facto de estarem presentes não quer dizer que a doença se desenvolva necessariamente). [1],[2]

Parentes de primeiro grau têm 5 a 20 vezes mais risco de desenvolver DII. O filho de um paciente com DII tem 5% de risco de vir a desenvolver a doença. Estudos entre gêmeos demonstram uma concordância de 70% em monozigóticos e de 5-10% em dizigóticos. [2]

3.9. PATOGÊNESE DA DII

Inicialmente, tem que haver predisposição genética, ou seja, defeitos em genes que levam a defeitos na regulação do sistema imune da mucosa e/ou a defeitos na função de barreira, no suprimento vascular ou enervação. Posteriormente, um antígeno despoleta a resposta inflamatória. Este pode pertencer à flora intestinal normal ou ser um agente infeccioso. A perda de tolerância à flora mucosa normal e a expressão exagerada de citocinas inflamatórias (como o factor de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-1(IL-1), interleucina-6(IL-6)) levam a uma resposta imune aberrante na sua activação e regulação, que se traduz numa resposta inflamatória intestinal persistente (Fig 4). [1],[2]

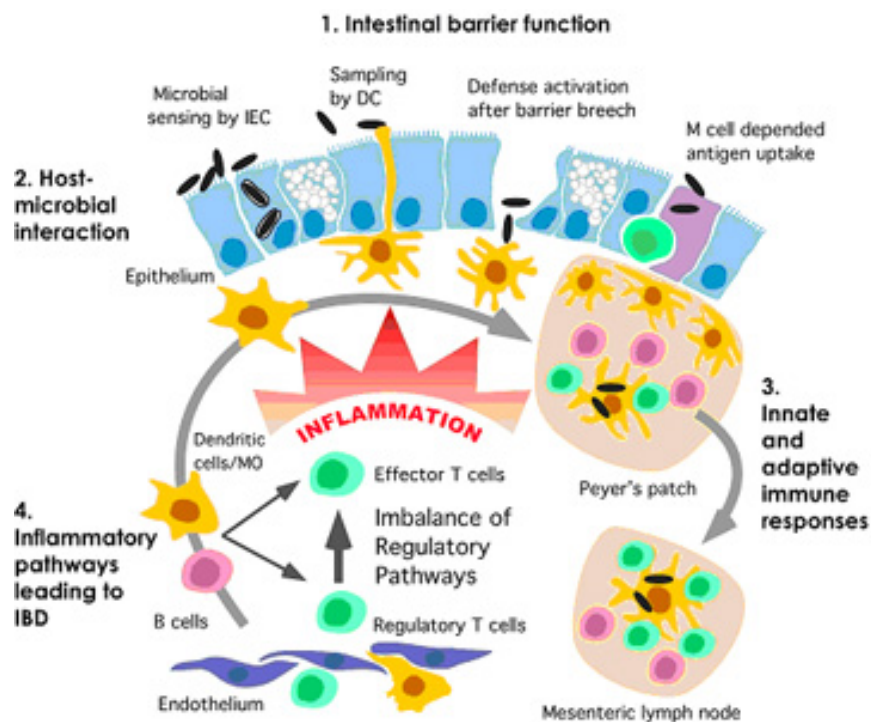


Figura 4 – Patogênese da inflamação intestinal.

(Consultado em www.mgh.harvard.edu)

CAPÍTULO 4



QUALIDADE DE VIDA NA DII

4. QUALIDADE DE VIDA NA DII

A DII caracteriza-se clinicamente por dor abdominal, diarreia e hematoquézias, presença de fístulas, frequentemente associadas a emagrecimento e astenia, com repercussão no estado geral e, muitas vezes, alterações psicológicas, às quais não são alheias o início dos sintomas muitas vezes na idade adulta jovem, a natureza crónica destas doenças, com recidivas, internamentos hospitalares e cirurgias e, com alguma frequência, efeitos secundários relacionados com o tratamento. Estes factores levam a uma considerável redução da qualidade de vida (QV) dos doentes.

No passado, os clínicos estavam interessados principalmente nos efeitos do tratamento sobre a morbilidade e a mortalidade, mas a melhoria da terapêutica médica e cirúrgica da DII levou a uma franca melhoria da esperança de vida. Actualmente, a melhoria da QV é um objectivo terapêutico importante nestes doentes. O tratamento com corticóides é útil no tratamento a curto

prazo, mas a corticorresistência e a corticodependência, pelos seus efeitos secundários, vão agravar a QV. A introdução do budesonido veio melhorar a QV, já que se associa a um número significativamente inferior de efeitos secundários. O tratamento com imunomoduladores e, mais recentemente, a terapêutica biológica com Infliximab, veio melhorar significativamente a QV nos doentes com DII. [4]

CAPÍTULO 5



TRATAMENTO

5. TRATAMENTO

O tratamento da DII pode ser médico, cirúrgico, ou uma combinação de ambos. O objectivo da terapêutica médica é o controlo dos sintomas, com indução da remissão e sua manutenção, reduzindo as complicações, evitando a cirurgia e melhorando a QV dos pacientes.

Durante os últimos anos, tem sido objecto de uma intensa investigação, circunstância que permitiu, por um lado, o desenvolvimento de uma nova geração de fármacos capazes de controlar pacientes previamente considerados refractários ao tratamento médico clássico, reduzir a dose acumulada de corticosteróides, diminuir as indicações para cirurgia e os internamentos hospitalares, com um aumento na QV. Por outro lado, demonstrou-se a eficácia dos fármacos tradicionais na prevenção da recorrência após a cirurgia, assim como a sua utilidade na prevenção da displasia e do cancro colo rectal. [5]

O tratamento médico é tradicionalmente sintomático e segue uma lógica “step-up”, com a progressão no regime médico até que uma resposta clínica seja atingida.

Actualmente, existem diversos fármacos em estudo, com resultados prometedores.

Um dos maiores desafios no tratamento da DII é o de convencer o doente a manter a terapêutica, na fase quiescente da doença, para evitar recidivas e complicações a longo prazo. Em estudos prospectivos verifica-se que os índices de adesão à terapêutica são baixos (40-60%) e que cerca de 60% dos doentes cumprem menos de 70% da sua prescrição. As novas formulações, em estudo, permitindo terapêutica uma vez ao dia e com um menor número de comprimidos, poderá ser uma maneira de ultrapassar este problema [4]

5.1. TERAPÊUTICA CONVENCIONAL

Classicamente, o tratamento da DII baseia-se no uso de 5-aminossalicilatos, corticóides e imunossupressores. Estes fármacos apresentam várias limitações, entre as quais se destaca um início de acção lento, uma elevada taxa de respostas incompletas e um risco significativo de efeitos adversos. [5]

5.1.1 Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos diminuem a resposta imune local, ao diminuir a secreção de anticorpos e a função dos linfócitos, inibem a quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos e protegem o epitélio intestinal ao aumentar a expressão de proteínas “heat shock”. Também alteram as vias da ciclooxigenase (inibem reversivelmente a ciclooxigenase 1 e 2) e da 5-lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidónico, que leva a uma diminuição da produção de prostaglandinas a nível sistémico, levando à inibição da libertação de substâncias quimiotáticas. Inibem ainda a proliferação celular, activam processos apoptóticos e neutralizam radicais livres. [5]

Os aminossalicilatos disponíveis são a sulfassalazina e a messalazina. Os seus mecanismos de acção in vivo não estão completamente esclarecidos, sabendo-se apenas que a molécula 5-aminossalicilato (5-ASA) tem actividade

anti-inflamatória. Estão disponíveis em formulações orais e tópicas (enemas e supositórios). [4]

A sulfassalazina é formada pela ligação de uma sulfapiridina ao ácido 5-aminossalicílico. É pouco absorvida no trato digestivo superior. Essa ligação é desfeita no cólon por azorreductases bacterianas, libertando então o ácido 5-aminossalicílico, para actuar no cólon. A sulfapiridina tem sido responsabilizada por um significativo número de efeitos adversos. Efeitos gerais, dose dependente e que poderão ser reduzidos ou evitados com o aumento gradual da dose: febre, mal-estar geral, náuseas, vômitos, mal-estar epigástrico, cefaleias e diarreia. A diminuição da absorção do ácido fólico pode determinar o aparecimento de anemia macrocítica, pelo que se preconiza o uso simultâneo de ácido fólico. Estão relatados efeitos na espermogénese, com infertilidade e oligospermia. Outros efeitos, idiossincrásicos, foram descritos como as artralguas, hemólise, aplasia celular, epidermólise tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pancreatite, pneumonia eosinofílica, alveolite fibrosante e lúpus. [4],[6].

O reconhecimento destes factos levou ao aparecimento de formulações de 5-ASA/messalazina, que continuam a utilizar as bactérias do cólon para libertar a molécula activa, mas sem sulfapiridina: umas utilizam moléculas transportadoras inertes, unidas ao 5-ASA por ligações azotadas (olsalazina, balsalazina) e outras com revestimentos que permitem uma libertação controlada de 5-ASA, de forma retardada ou prolongada. Uma vez que não têm os efeitos adversos associados à sulfapiridina, a maioria dos pacientes intolerantes à sulfassalazina toleram a messalazina. Foram descritos efeitos secundários em 15% dos doentes, os quais são comuns a todas as formu-

lações. A intolerância ao fármaco ocorre em 3% dos doentes e pode-se manifestar por um quadro semelhante a um agravamento da doença com dores abdominais, náuseas, febre, cefaleias e rash cutâneo. Nestes casos a suspensão melhora a sintomatologia e a re-introdução é diagnóstica com o ressurgimento dos sintomas.[4] A frequência de efeitos secundários para a messalazina é, portanto, baixa e semelhante à do placebo, podendo-se considerar segura. [6]

Os aminossalicilatos (especialmente a messalazina) são, neste momento, a primeira opção terapêutica, para induzir e manter a remissão, na CU com actividade ligeira a moderada [7] e na DC para o tratamento de agudizações leve a moderadas, na manutenção de remissões cirúrgicas e na doença cólica. Tem benefícios limitados na DC activa, mas uma vez induzida a remissão com outro fármaco, é eficaz a mantê-la. [8]

Outra desvantagem consiste no seu início de acção lento: a eficácia máxima pode só ser observada às 4 semanas. [9]

5.1.2 Corticosteróides

Os corticosteróides são potentes anti-inflamatórios de acção rápida, usados em fases da doença activa, quando não há resposta aos aminossalicilatos.

Modulam tanto a resposta imune como a inflamatória ao inibirem uma série de funções dos leucócitos, tais como a aderência, quimiotaxia, fagocitose,

metabolismo do ácido araquidônico e produção de eicosanóides, e revertem o aumento da permeabilidade capilar. [9]

Podem ser administrados por várias vias dependendo da localização e severidade da doença: intravenosa (IV) (metilprednisolona, hidrocortisona), oral (prednisona, prednisolona, budesonido, dexametasona) ou tópica (enema, supositório, espuma). Os intravenosos são usados apenas em doentes hospitalizados, na doença severa. Na Colite severa têm uma taxa de resposta de cerca de 60%. [4] No entanto, ao fim de 1 ano, cerca de 25% dos pacientes tornam-se dependentes dos corticosteróides e 30% requerem colectomia, o que afecta muito a sua QV. [10] Geralmente, uma resposta clínica é observada em 1 ou 2 dias; antes de sair do hospital deve-se passar para terapêutica oral. Os tópicos são usados em pessoas com colite distal, de uma maneira semelhante à mesalazina tópica. No entanto, enquanto esta pode ser usada para ajudar a manter a remissão, os corticosteróides tópicos são usados apenas para a doença activa, tendo pouca utilidade na manutenção da remissão. [4]

Uma vez decidido iniciar terapêutica com corticosteróides, deve-se utilizar a dose terapêutica eficaz (1 mg/kg/d); não há evidência de que baixas doses previnam os efeitos secundários e por outro lado, estas levam à ineficácia de tratamento. [4]

Um prematuro desmame dos corticosteróides, antes de obter uma resposta clínica completa, pode levar a recidivas precoces. Portanto, os corticosteróides devem ser mantidos em dose terapêutica até à remissão clínica (geralmente duas semanas) e só depois iniciar o desmame progressivo.[4]

São úteis para tratamentos de curta duração, nas fases de doença activa, tendo um papel fundamental na indução de remissão. Como terapêutica de manutenção não são eficazes, para além de terem diversos efeitos secundários significativos quando usados repetidamente ou por longos períodos [4].

As potenciais complicações do uso de corticosteróides são múltiplas e incluem anormalidades dos fluidos corporais (edema) e dos electrólitos, osteoporose, necrose asséptica, úlceras pépticas, cataratas, disfunções neurológicas e endócrinas (intolerância à glicose, hiperglicemia, supressão adrenal, hirsutismo, acne), infecções, atraso do crescimento em crianças e ocasionalmente distúrbios psiquiátricos. [11]

Os novos corticosteróides, com menor biodisponibilidade sistémica, sendo o budesonido o principal agente, têm uma actividade anti-inflamatória local potente, mas com um efeito sistémico menor. São, portanto, uma alternativa um pouco menos eficaz, mas mais segura que os corticosteróides convencionais [4] Na DC ileocecal moderada a severa, apresenta uma taxa de remissão sintomática entre 60 a 70% ao fim de 8 semanas, o que associado à menor incidência de efeitos adversos, o torna o fármaco preferencial para estes casos. [12], [13]

Efeitos adversos: colite colagenosa (por aumentar a absorção de ácido biliar essencialmente no ileo terminal). [14]

Os pacientes refractários aos tratamentos orais e tópicos requerem hospitalização e corticosteróides intravenosos. Os que continuam a não responder podem ser tratados com imunomoduladores ou infliximab [4]

5.1.3 Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos, atenuados ou modificados, que vão alterar o ecossistema do hospedeiro para benefício do mesmo.

Na DII a importância da microflora intestinal na propagação da inflamação crónica é reconhecida, sendo aceite que um dos factores desencadeantes da doença, possa ser um microrganismo em interacção com uma susceptibilidade imunológica particular. Faz sentido portanto, pensar que a modificação da flora intestinal possa ser útil no tratamento da DII, como já foi sugerido por estudos experimentais. [4]

Foram efectuados vários estudos, com probióticos, em doentes com DII. Um dos produtos mais utilizados nos ensaios na DII é o VSL#3 que contém 4 estirpes diferentes de *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. delbrueckii*), 3 estirpes de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* e *B. infantis*) e uma estirpe de *Streptococcus salivaris*. Estudos preliminares com este probiótico sugerem efeitos benéficos como terapêutica de manutenção na CU. O benefício foi sobretudo evidente no tratamento da «pouchite». Giochetti e col, num estudo randomizado e controlado com placebo, verificaram que o VSL#3

era útil para manter a remissão da «pouchite» crónica recorrente, cuja remissão foi induzida com antibióticos; após 9 meses 100% dos doentes tratados com placebo tinham recidivado o que só tinha acontecido a 20% dos doentes tratados com probiótico. Se os probióticos são úteis na prevenção da recidiva da «pouchite», cujo mecanismo etiopatogénico é sobreponível ao da CU será importante avaliar a eficácia dos probióticos na prevenção das recidivas na CU. Trabalhos recentes mostram que a *Escherichia coli* (*E. coli*) não patogénica pode ter benefícios similares aos da mesalazina no tratamento da CU. [15]

Os estudos existentes sugerem uma eficácia e segurança similar entre os probióticos e outros fármacos anti-inflamatórios, na CU. *E.coli*: remissão em 68% dos doentes em 42 dias; Mesalazina: remissão em 75% dos doentes em 44 dias. [16]

Estes estudos são encorajadores e justificam a realização de novos ensaios.

5.1.4 Antibióticos

Ao longo das últimas décadas tem aumentado a evidência do papel das bactérias na patogénese das doenças inflamatórias. Os doentes com CU e DC têm uma maior aderência à mucosa de bactérias anaeróbias e *Enterobacteriaceae*, bem como uma perda de tolerância imunológica às bactérias comensais. [17]

Com base nos dados existentes na literatura neste momento, o uso de antibióticos, como rotina, não pode ser advogado, como terapêutica primária ou adjuvante, na CU com actividade ligeira ou moderada, uma vez que a maior parte dos ensaios controlados não conseguiram comprovar o seu benefício em termos de melhoria da doença, quando comparado com a terapêutica convencional.[4] Para além disso podem aumentar o risco de desenvolver colite pseudomembranosa. Já na CU grave a terapêutica antibacteriana associada aos aminossalicilatos e corticosteróides é eficaz na indução de remissão clínica. [18]

Antibióticos (metronidazol e ciprofloxacina) são, portanto, mais utilizados para o tratamento da DC do que da CU, podendo ser utilizados no tratamento das complicações infecciosas, na doença perianal e nas fístulas. [4]

Os efeitos secundários mais frequentes são náuseas, anorexia, diarreia, rash, infecções e neuropatia periférica (com o metronidazol).[6]

5.1.5 Imunossuppressores/Imunomoduladores

As **tiopurinas** são frequentemente usadas no tratamento da DII, como imunomoduladores de primeira linha, em pacientes cuja remissão é difícil de manter só com os aminossalicilatos e/ou quando têm mais de dois episódios agudos por ano. [19]

A complexa farmacologia, metabolismo, mecanismo de acção e toxicidade destas drogas imunossupressoras foi agora parcialmente elucidado. A actividade das tiopurinas é parcialmente mediada pelo metabolito 6-tioguanosina 5'-trifosfato, que inibe a função da GTPase Rac1, levando à apoptose de células T activadas e influencia a conjugação de células T com células apresentadoras de antigénios. Para além disso, foi demonstrado *in vitro* que reduz o contacto entre os linfócitos T e as células apresentadoras de antigénios. [20]

A azatioprina (AZA) é convertida de maneira não enzimática a 6-mercaptopurina (6-MP), e não há estudos mostrando superioridade entre elas. [4]

São utilizados como alternativa nos tratamentos de longa duração em indivíduos cortico-dependentes ou naqueles que não respondem aos aminossalicilatos ou aos corticóides, na DC e na CU, embora estejam melhor estudados para a DC. Está bem demonstrada a sua eficácia na manutenção da remissão, não sendo tão eficaz para a indução. [4]

Tipicamente possuem um período de latência para o início do efeito, que situa-se em torno de 4 meses de uso continuado. [4]

Podem causar mielotoxicidade, com neutropenia ou pancitopenia, pelo que os parâmetros sanguíneos devem ser monitorizados frequentemente. Também há testes sanguíneos para monitorizar os níveis dos metabolitos destas drogas, no entanto, a sensibilidade e especificidade para prever as anormalidades clínicas e enzimáticas são baixas e para além disso são caros, não oferecendo por isso nenhuma vantagem versus o hemograma. Outros efeitos adversos são febre, rash, infecções, hepatite, pancreatite, devendo-se

monitorizar a função hepática e renal. Aumentam o risco de convulsões e podem aumentar o risco de linfoma. [6] No entanto, os riscos de malignidade não foram confirmados, uma vez que os pacientes com DII já têm um risco aumentado previamente à medicação.

A **6- tioguanina** tem sido sugerida como alternativa às clássicas AZA e 6-mercaptopurina para o tratamento da DII, mas há preocupações em relação à sua toxicidade, especialmente relacionada com a indução de hiperplasia regenerativa nodular do fígado. [6]

Outro imunossupressor estudado na DC é o **metotrexato**. É eficaz para a indução e manutenção da remissão, quando as tiopurinas falham. [21]. Quando administrado na dose de 25 mg por semana, na forma intramuscular (IM) ou subcutânea (SC), é eficaz na indução da remissão e poupança de corticosteróides. Tem demonstrado também eficácia na manutenção da remissão na DC, em doentes com resposta induzida pelo mesmo, na dose de 15 mg/semana, permitindo manter a remissão em 2/3 dos doentes ao fim de um ano. Tem um início de acção mais rápido que as outras tiopurinas. Não é eficaz na CU. [4]

A **ciclosporina** inibe a função dos linfócitos T (que é fundamental para a progressão da inflamação), inibindo a produção das interleucinas 2,3 e 4, factor de necrose tumoral alfa e interferão gama (IFN- γ). Pode ser útil em pacientes com DII grave ou com fístulas [22]. Ao contrário da maioria dos outros agentes

imunossupressores, não causa supressão da medula, nem a actividade das células hematopoiéticas.

A ciclosporina IV é eficaz no tratamento da CU com actividade grave corticorresistente, com taxas de indução da remissão que variam, segundo os trabalhos, de 50 a 80%. [23] No entanto, em monoterapia não é eficaz na manutenção desta remissão, sendo necessário administrar AZA ou 6-MP como estratégia de manutenção da remissão a longo prazo, conseguindo-se desta forma taxas de remissão aos 5 anos, sem necessidade de colectomia, em mais de 60% dos casos. [23]

Tratamentos com baixas doses de ciclosporina oral não são eficazes para a indução da remissão da DC. Doses mais altas foram eficazes num único estudo, mas não devem ser usadas durante longos períodos devido à nefrotoxicidade. Por estas razões a sua utilização não é advogada na DC. [22]

Tem um início de acção rápido, de 3 a 5 dias e a maioria dos doentes responde nos primeiros 7 dias, o que a torna útil para o terapias de curta duração, induzindo a remissão. [23] No entanto, os benefícios a longo prazo são insatisfatórios, para além de surgirem os seguintes efeitos secundários: nefrotoxicidade, infecções oportunistas e convulsões. Efeitos secundários mais comuns, mas menos graves são as parestesias, hipertensão arterial, cefaleias, alteração das provas hepáticas, hipercaliémia e hiperplasia gengival.[6]

O **Tacrolimus** (FK 506) é um imunossupressor com um mecanismo de acção e um perfil de toxicidade semelhantes aos da ciclosporina, embora muito mais potente. É igualmente nefrotóxico, contudo a terapêutica com este fármaco associa-se a menor incidência de hipertensão arterial grave,

hirsutismo, hiperplasia gengival e a maior incidência de diabetes mellitus, neurotoxicidade, diarreia e alopecia. [24] Estudos com o tacrolimus no tratamento da CU com actividade grave, corticorresistente sugerem taxas de eficácia semelhantes às da ciclosporina. Um estudo recente mostra excelentes resultados em termos de eficácia e segurança, a curto e longo prazo, com a utilização do tacrolimus oral, em dose baixa (níveis plasmáticos: 4-8 ng/ml), no tratamento da CU refractária (corticodependente e corticorresistente). [25] Não é utilizado na DC.

5.2 CIRURGIA

Quanto à cirurgia, 30 a 40% dos pacientes com CU necessitam de colectomia. Na DC a percentagem de doentes que recorrerá à cirurgia durante o curso da sua doença depende da localização desta: 92% na ileocolica, 62% para o intestino delgado e 58% na afecção cólica e anorectal. Aos 4 anos, a taxa de recidiva clínica é de 40% e a recidiva endoscópica de 90%. Para além disso, as intervenções cirúrgicas apresentam sempre grande morbidade.[5]

5.2.1 Prevenção da recorrência pós-cirúrgica na DC

Factores de risco para a recorrência: doença do cólon, extensão maior que 100cm antes da cirurgia, manutenção do tabagismo e, possivelmente, o padrão fistulizante. [5]

Estudos demonstram que os aminossalicilatos são mais eficazes que o placebo a reduzir a recorrência pós-cirúrgica. Os antibióticos, como o metronidazol, também reduzem a probabilidade de recorrência, mas a sua toxicidade a longo prazo limita o seu uso. [5]

Os imunomoduladores também são úteis na prevenção da recorrência. Um estudo clínico demonstrou que a 6-mercaptopurina e a azatioprina são superiores aos aminossalicilatos e ao placebo. [5]

5.2.2 Cirurgia na CU

Durante as últimas duas décadas, a ciclosporina por via endovenosa era a única alternativa à cirurgia na CU grave corticorreceptiva. Demonstrou-se que a ciclosporina na dose de 4mg/kg pode diminuir a necessidade de cirurgia urgente em cerca de 80% dos casos. Recentemente, também se comprovou que a dose de 2mg/kg é igualmente eficaz e apresenta menos efeitos adversos. Não obstante, apesar de ser muito eficaz a evitar a cirurgia de uma forma imediata, a taxa de colectomia é de cerca de 20 a 35% ao fim de um ano e pode alcançar os 40% ao fim de 4 anos, o que significa que a cirurgia é apenas adiada, mas acaba por ser necessária. Apesar disso a utilização da ciclosporina está associada a um alto risco de toxicidade e a sua administração intravenosa não é fácil fora de centros especializados. [5]

5.3 NOVAS TERAPÊUTICAS

O melhor conhecimento dos mecanismos da inflamação e das moléculas nela implicadas permitiu desenvolver um novo grupo de fármacos conhecidos como agentes biológicos. Trata-se de anticorpos monoclonais que bloqueiam selectivamente as moléculas implicadas na cascata inflamatória. O seu uso tem-se generalizado nos últimos anos e tem oferecido uma solução clínica a um importante número de doentes antes considerados como intratáveis. [1]

Os principais alvos destas novas terapias são as citocinas inflamatórias e os seus receptores, e as moléculas de adesão.

As terapias utilizadas incluem (Fig 5):

- 1- Inibidores do TNF- α : infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, onercept, CNI-1493, CDP 571 e talidomida
- 2- Inibidores da migração de linfócitos: natalizumab, alicaforsen e MLN02
- 3- Inibidores da activação de células T: visilizumab
- 4- Inibidores da polarização de Th1: fontolizumab e anticorpos anti-IL-12
- 5- Citocinas imunoreguladoras: IL-10 e IL-15
- 6- Factores de crescimento: factor de crescimento humano (HGF), factor de crescimento da epiderme (EGF) e factor de crescimento dos queratinócitos (KGF). [26]

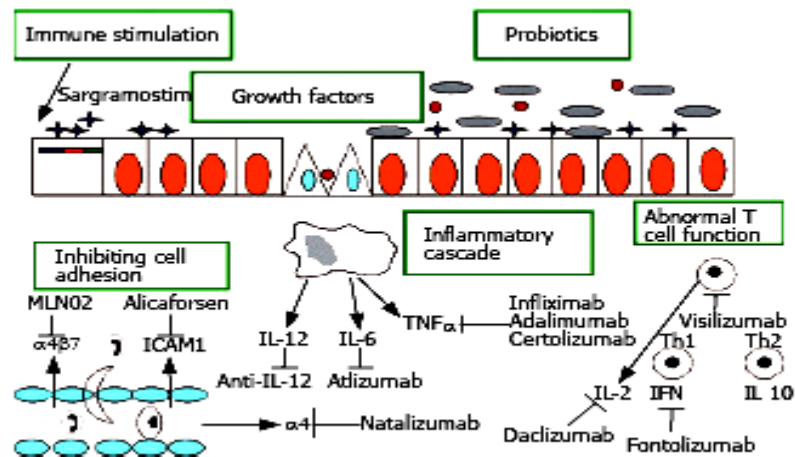


Figura 5 – Correntes e potenciais agentes terapêuticos e seus pontos de actuação. (Furusho, J.K. 2007)

O TNF é uma das muitas citocinas implicadas na cascata fisiológica da DII e por isso implicada nos seus sintomas. Foram identificadas duas formas, com acção semelhante: TNF- α (produzida maioritariamente por macrófagos) e TNF- β (produzida por linfócitos). Os antagonistas do TNF neutralizam esta citocina, inibindo a sua ligação ao seu receptor. Apesar de actualmente existirem várias moléculas em diferentes fases de investigação, o infliximab é o único agente aprovado no nosso país. Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o factor de necrose tumoral alfa, de maneira que impede a união deste com o seu receptor. A fracção constante deste anticorpo é do tipo imunoglobulina (Ig) G1 humana e a fracção variável é de origem murina. [20]

Adalimumab, um anticorpo monoclonal anti-TNF humanizado, pode ser útil para os pacientes que não respondem ou desenvolvem intolerância ao infliximab. [20]

Anticorpos contra o receptor da IL-12 p40 e da IL-6 podem ser uma nova alternativa anti-citocinas. [20]

Outras possíveis abordagens, que carecem de maior investigação são as restantes terapias anti-IFN γ e anti-CD25, o bloqueio da migração de leucócitos, anticorpos contra α 4integrina e α 4 β 7integrina e oligonucleotídeo antisensor da molécula de adesão intercelular (ICAM). [20]

5.3.1. Tratamento biológico na DC

I. Inibidores do TNF- α

A DC pode ser refractária aos tratamentos convencionais, incluindo corticosteróides e imunossuppressores. Os agentes bloqueadores do TNF- α – infliximab, adalimumab e certolizumab – constituem uma resposta promissora para estas situações, uma vez que são eficazes na manutenção da remissão induzida pelos mesmos. [20]

Infliximab

Vários ensaios clínicos demonstraram a sua eficácia na DC com actividade moderada a grave e na doença fistulizante de pacientes com doença refractária ao tratamento convencional. A dose aprovada é de 5mg/Kg de peso em infusão endovenosa às 0, 2 e 6 semanas. As vantagens deste fármaco incluem um início de acção rápido e a possibilidade de conseguir a normalização endoscópica e histológica da mucosa. Os pacientes que respondem podem receber tratamento de manutenção cada 8 semanas, o que permitirá uma remissão mais prolongada, com uma redução no número de hospitalizações e cirurgias, proporcionando melhor qualidade de vida ao paciente. Apresenta uma taxa de resposta clínica de 80% e taxa de remissões superior a 50%. [27], [28],[29]

Os efeitos secundários incluem hipersensibilidade, reacções infusionais, síndromes gripais, infecções das vias respiratórias superiores, reactivação de tuberculose latente, infecções do tracto urinário e, raramente, reacções

“lupuslike” e distúrbios linfoproliferativos malignos (linfoma). Continua incerto se as malignidades são devidas ao tratamento ou à doença subjacente. [30]

O aparecimento de reacções à infusão e a perda de resposta estão relacionadas com o desenvolvimento de anticorpos antiinfluximab (ATI). O título de ATI parece ser preditivo de uma menor resposta ao tratamento, assim como do aumento das reacções à infusão (16-30% nos indivíduos com ATI e 8-16% naqueles sem ATI). Os pacientes tratados episodicamente com infliximab desenvolvem ATI mais frequentemente (30-61%) do que aqueles com tratamento de manutenção (7-10%). Adicionalmente, os indivíduos tratados concomitantemente com imunomoduladores apresentam uma incidência de ATI de 10-43% enquanto que nos que não recebem este tratamento a incidência é de 18-75%. As estratégias que podem reduzir o desenvolvimento de ATI incluem a administração de infliximab em doses de manutenção com uma infusão a cada 8 semanas, o uso concomitante de imunomoduladores, como a azatioprina ou o metotrexato, e a pré-medicação com Paracetamol 1gr oral e glucocorticóides (se já fez alguma reacção anterior) antes da infusão. As reacções á infusão incluem cefaleia, náusea, tontura, irritação no local de injeção, “flush”, dor torácica, dispneia e prurido. A abordagem usual é abrandar ou parar a infusão e tratar sintomaticamente com difenidramina, acetaminofeno, antihistamínicos e corticosteróides. [30]

Precauções: uma vez que o TNF- α medeia uma série respostas imunes, as terapias anti-TNF- α podem afectar as respostas imunes normais permitindo um maior desenvolvimento de infecções. Pode aumentar o risco de linfomas e de reactivação de tuberculose. É mandatório excluir a presença de tuberculose

activa ou latente. Se positivo deve tratar-se previamente ao início da terapêutica com Infiximab. [4]

A utilização de Infiximab está contra-indicada na presença de infecção clinicamente activa, insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV) ou doença desmielinizante. [30]

Infelizmente muitos pacientes não respondem ao infliximab. Podem ser completamente refractários à terapia (não-respondedores primários), podem ter tido uma boa resposta inicial e subsequentemente diminuir ou podem ser hipersensíveis ao fármaco. Para estes pacientes os inibidores do TNF de segunda geração podem ser uma solução. Consistem em novas moléculas com a finalidade de melhorar a afinidade e a especificidade para o TNF- α , assim como para diminuir a imunogenicidade. Os mais promissores para já são o adalimumab e o certolizumab pegol. [31]

Adalimumab

É um anticorpo monoclonal tipo IgG1 dirigido contra o TNF- α totalmente humano, cujo uso já foi aprovado pela Food and Drug Administration em 2002 para a artrite reumatóide. Os resultados na DC mostraram um benefício significativo na indução da remissão, assim como na sua manutenção. [32], [33] É eficaz na DC refractária, com benefícios observados em pacientes que não responderam ao infliximab. [34]

É de administração subcutânea e foi bem tolerado durante os ensaios, tendo bom perfil de segurança. Os efeitos adversos mais comuns incluem

agravamento da DC (2,3%), infecções (2,3%) e reacções no sítio da injeção (6,25%). [30]

Certolizumab (CDP-870)

É outro anticorpo anti TNF- α peguilado completamente humanizado com eficácia demonstrada na DC. [35]

Um estudo duplamente cego em doentes com DC moderada a grave, demonstrou que uma terapia de indução e manutenção com certulizumab pegol levava a uma modesta melhoria da taxa de respostas quando comparado com um placebo. Não houve melhorias significativas nas taxas de remissão. [36]

Para além disso, está associado a vários efeitos secundários em 10% e infecções graves em 2%. Os efeitos adversos mais comuns incluem cefaleias (13,7-38%), agravamento da DC (7,6-11,9%), náuseas (4-11,4%), infecções do tracto urinário (7,6%), nasofaringite (9,1%), dor abdominal (4,3%), febre (4,3%), obstrução intestinal e reacções no local de infusão (5%). [30]

Onercept

É uma proteína recombinante humana, que consiste no receptor p55 do TNF, com um provável mecanismo de acção através da neutralização de TNF. A sua eficácia na DC ainda não está comprovada. [37]

Os efeitos adversos mais comuns são cefaleias, prurido, atralgias e fadiga, e os mais graves incluem dor epigástrica, cólicas renais, perésia gástrica, esofagite e vómitos. [37]

CNI-1493

É uma pequena molécula que bloqueia a expressão de genes de TNF ao inibir a activação da proteína quinase mitogénica. Há ainda poucos estudos, pelo que a sua eficácia na DC ainda não está comprovada. [38]

Geralmente, é bem tolerada, no entanto pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas (50%) e flebite (33%). [38]

II. Inibidores da migração de linfócitos

Natalizumab

É um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humanizado que bloqueia a adesão e migração dos leucócitos através do epitélio ao ligar-se à integrina alfa4, sendo assim um membro da classe de moléculas conhecidas como inibidores da molécula de adesão selectiva (SAM). Os estudos mostram que o natalizumab é eficaz na indução de resposta clínica e remissão em pacientes com DC moderada a grave. [39] A substancial melhoria na QV dos pacientes que responderam à terapia de indução com natalizumab manteve-se durante a terapia de manutenção de 48 semanas. [40].

Geralmente é bem tolerado e os efeitos secundários, nomeadamente cefaleias, dor abdominal, náuseas, são infrequentes. Apesar de ser relativamente seguro, a sua utilização encontra-se suspensa devido ao facto de poder causar leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML). [41]

Alicaforsen

É um inibidor antisensor da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1). As ICAMs contribuem para a adesão e migração dos leucócitos e são responsáveis pelo tráfego de linfócitos T no intestino. São expressas pelos enterócitos e “up-regulated” na presença de inflamação. A mobilidade dos linfócitos T no sistema circulatório é a chave para uma deletéria resposta inflamatória, que resulta na DII. Alicaforsen, bloqueia a produção de ICAM-1 ao alterar as moléculas de ARN (Ácido Ribonucleico), bloqueando a transcrição das proteínas. O bloqueio destas etapas vai alterar a reacção inflamatória na parede intestinal. [42] Um estudo duplo cego em pacientes com DC activa não mostrou a sua eficácia quando comparado com placebo. [42]

A droga é bem tolerada de uma forma geral, sendo os efeitos adversos mais comuns as infecções (44%), cefaleias (33%), reacções no local de injeção (23%), elevação temporária do tempo de tromboplastina parcial activada, “flush” ou sensação de calor durante a infusão (11,6%) e reacções de hipersensibilidade (2%). [30]

III. Inibidores da polarização de linfócitos T**Fontolizumab**

É um anticorpo humanizado anti-interferão gamma, uma potente citocina pró-inflamatória implicada na DC, produzida pelo linfócitos Th1. Estudos em pacientes com DC moderada a grave sugerem a sua actividade biológica, no

entanto a sua eficácia clínica quando comparado com placebo é ainda incerta.

[43],[44]

Geralmente é bem tolerado, sendo referidos efeitos secundários ligeiros, como arrepios, síndromes gripais, astenia, náuseas e vômitos. [30]

Anticorpo anti-IL-12

Na DC a reacção inflamatória é levada a cabo maioritariamente por Th1, que são activados principalmente pela IL-12. Estudos duplamente cegos com anticorpos monoclonais anti-IL-12 têm mostrado a sua eficácia na indução de resposta clínica e remissão, ao inibirem a diferenciação destes linfócitos.

[45],[46]

O efeito adverso mais comum é uma ligeira reacção no local da injeção (77-88%). Também foram descritas anomalias laboratoriais (27%), incluindo hiperuricémia, hipoglicémia, hiperamilasémia e hiperfosfatémia. [30]

IV. Compostos biológicos que favorecem a reparação epitelial

Hormona de Crescimento Humano

É um peptídeo regulador que diminui a permeabilidade intestinal, estimula a síntese de colagénio e aumenta a absorção de amino ácidos e electrólitos pelo intestino. Os estudos existentes ainda não são suficientes para provar a sua eficácia na DC. [47]

Os efeitos secundários mais comuns incluem edema (53%) e cefaleias (26%). [47]

V. Estimuladores do sistema imunitário

Sargramostim

É um factor estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GMCSF), um factor de crescimento hematopoiético, que estimula as células do sistema imune inato intestinal. Um estudo duplamente cego sugere a sua eficácia na diminuição da severidade da doença e melhoria na qualidade de vida dos doentes com DC activa. [48]

As principais reacções adversas foram reacções no local da injeção (80%) e dores ósseas (67%). [48]

VI. Outros compostos

Atlizumab

É um anticorpo monoclonal humanizado para o receptor da IL-6, que está a ser desenvolvido para o tratamento de diversas doenças imunes, incluindo a DC, uma vez que foram detectados níveis elevados desta citocina no plasma de indivíduos com a DC. Está a ser testado para pacientes refractários às terapias convencionais, no entanto os ensaios clínicos ainda são muito preliminares. Têm demonstrado boa tolerância, com efeitos adversos semelhantes aos grupos de controlo. [30]

7.3.2. Tratamento biológico da CU

Na CU o desenvolvimento de novos fármacos tem sido menos importante do que na DC, provavelmente porque o tratamento cirúrgico (proctocolectomia total) tem sido, apesar de tudo, um tratamento aceitável nos doentes com resistência aos corticóides.

Há pouco tempo foi demonstrada a eficácia dos fármacos biológicos no tratamento da CU. [49]

I. Inibidores do TNF- α

Infliximab

É eficaz no tratamento da CU moderada a grave refractária aos tratamentos convencionais com corticosteróides e/ou imunossuppressores. Numa dose de 5mg/kg permite resposta clínica em 50 a 70% dos doentes, com uma redução significativa da necessidade de cirurgia, pelo menos a curto prazo. [49] Administrado de forma crónica, cada 8 semanas até à semana 46, demonstrou uma remissão clínica na semana 56 em 34,6% dos doentes estudados. O uso de ciclosporina versus infliximab continua indefinido. [50]

Os efeitos secundários não são comuns, mas o médico assistente deve estar preparado para possíveis reacções anafiláticas e infecções. [30]

II. Inibidores da migração de linfócitos

Alicaforsen

Um estudo duplo cego com enema de alicaforsen, um inibidor anti-sensor da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), mostrou benefícios no tratamento agudo e a longo prazo (até 6 meses) da CU distal. Para além disso mostrou ser bastante seguro, sem efeitos secundários relevantes. Apesar de promissores, estes resultados necessitam de ser validados em estudos prospectivos com um maior número de doentes. [51]

MLN-02

É um anticorpo monoclonal humanizado recombinante contra a integrina $\alpha 4\beta 7$, que bloqueia selectivamente as interacções entre leucócitos e o endotélio intestinal, sendo por isso uma estratégia promissora para o tratamento da DII. Estudos duplamente cegos demonstram que é mais efectivo do que o placebo na indução de remissão clínica e endoscópica em pacientes com CU activa. [52] Mais estudos são necessários para confirmar a sua eficácia.

Os efeitos adversos observados incluem agravamento da colite, reacções no local de infusão, infecções, náuseas e vómitos e doença degenerativa dos discos. [52]

III. Inibidores da activação de cél.-T

Visilizumab

É um antiiorpo monoclonal anti-CD3 humanizado e modificado, que inibe as células T activadas, induzindo a sua apoptose. Tem apresentado resultados prometedores no tratamento da CU refractária aos corticosteróides e aceitável perfil de segurança, com menos efeitos adversos que os outros anticorpos anti-CD3.[53].

Os efeitos adversos relatados incluem náuseas, arrepios e atralgias, são transitórios, resolvendo passado 2 horas da administração. [53]

IV. Inibidores da polarização de linfócitos T

Daclizumab

É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor CD25 da IL-2 em linfócitos activos e bloqueia a produção de IL-2 (que é considerada uma citocina muito importante nas respostas imunes dependentes das cél-T). É utilizado com sucesso no transplante de órgãos sólidos como terapia de indução e tem sido utilizado em várias doenças imunes com eficácia limitada. Todavia, um estudo duplamente cego não demonstrou qualquer vantagem na utilização de Daclizumab no tratamento da CU activa quando comparado com placebo. Geralmente é bem tolerado, sem efeitos secundários significativos. [54], [55]

V. Compostos biológicos que promovem a reparação epitelial

Repifermin (factor-2 de crescimento de queratinócitos)

Estudos em pacientes com CU activa demonstraram um espessamento da mucosa intestinal dose-dependente. No entanto, a sua eficácia não está comprovada.

Os efeitos adversos mais comuns incluem distúrbios gastrointestinais, e neurológicos e reacções no local de infusão. [56]

Factor de Crescimento da Epiderme

Sabe-se que o factor de crescimento da epiderme estimula a proliferação celular no tracto GI, no entanto a sua função na DII ainda é incerta. Existem poucos estudos, não tendo eficácia comprovada na CU. Foi bem tolerado nos estudos existentes. [57]

VI. Heparina

A inflamação provoca hipercoaguabilidade, daí a lógica de usar heparina. Alguns estudos, doentes com CU tratados com heparina melhoraram sintomaticamente e entraram em remissão. No entanto estudos mais recentes não demonstraram qualquer eficácia. Devido ao risco de hemorragia, só pode ser utilizada em doentes hospitalizados e os benefícios não justificam os riscos. [58]

7.3.2. Para as duas

I.Prebióticos

Prebióticos – fructo-oligossacáridos (FOS) – são substâncias que estimulam a proliferação de estirpes probióticas no lúmen intestinal do hospedeiro. [4]

Para ser considerado um prebiótico um determinado substrato deve obedecer aos seguintes critérios: (1) não deve ser hidrolizado ou absorvido no estômago ou intestino delgado, (2) deve ser selectivo para certas estirpes de bactérias do cólon e estimular o seu crescimento e (3) deve ser capaz de alterar a microflora para uma composição mais saudável, resultando em efeitos luminiais e sistémicos benéficos para o hospedeiro. [59]

A administração de FOS estimula a sacarólise e favorece o crescimento de lactobacillus e bifidobacterias, o que se associou a redução da inflamação da mucosa em modelos animais. Resultados encorajadores têm sido obtidos em ensaios clínicos preliminares em humanos. [60]

Estudos duplamente cegos demonstram que a administração de FOS leva a uma diminuição da actividade inflamatória, tanto do ponto de vista clínico como endoscópico. Num estudo observou-se que a administração diária de cevada (30-40 gr/dia durante 4 semanas) em doentes com CU activa moderada a grave, resultava num efeito benéfico o que era acompanhado com um aumento de excreção fecal de Bifidobacterium spp e de Eubacterium limosum. [61] Noutro estudo em indivíduos com DC suplementados com FOS, houve um aumento nas concentrações de IL-10 e 4 em 10 doentes entraram em

remissão, pelo que se constata que a administração de pré-bióticos na DC activa pode ser benéfica. [61]

Os efeitos secundários de flatulência apenas surgiram num pequeno número de doentes. [60],[61]

Outro mecanismo através do qual a administração de prebióticos/fibra podem ter um papel benéfico na terapêutica da DII consiste no facto da fermentação desta fibra originar ácidos gordos de cadeia curta (AGCC - propionato, butirato e acetato) os quais constituem metabolitos preferenciais dos colonócitos. Por outro lado, o butirato, tem também a capacidade de inibir o factor de transcrição NFkB, inibindo directamente a produção de citocinas inflamatórias e estimula a apoptose de cél T, através da estimulação a proteína pró-apoptótica Bcl2. [62]

Foi demonstrado que a administração oral da fibra solúvel *Plantago ovata* é tão eficaz como a administração de salicilatos para manter a remissão em doentes com CU. [63] Outros estudos permitem dizer que o tratamento com enemas de AGCC pode ser uma terapêutica adjuvante, nas proctites refractárias à terapia com salicilatos. [64]

II. Leucoferese

Há 2 dispositivos para aférese selectiva que removem leucócitos de toda a corrente sanguínea, o Cellsorba Leukocytapheresis Column e o Adacolumn Adsorptive Extracorporeal Granulocyte/Monocyte Apheresis. Acredita-se que estes dispositivos exerçam um efeito imunomodulador e/ou antiinflamatório em pacientes com doença inflamatória sistémica. Uma vez que as cél T são as

efectoras da resposta imune na DII é lógico que a sua remoção diminua a resposta inflamatória. Os presentes ensaios clínicos indicam que a aférese selectiva de leucócitos remove os granulócitos activados e os monócitos/macrófagos da circulação periférica enquanto mantêm grande margem de segurança. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos para comprovar a sua eficácia e segurança. [65]

III. Inibidores do TNF- α

Etanercept

É uma proteína de fusão, que consiste em duas cadeias idênticas do receptor p75 do TNF e o domínio Fc de IgG1 humana. Uma vez que é totalmente humanizada, foi criada com o objectivo de ser menos imunogénica do que o infliximab. Actualmente está aprovado para outras doenças, como artrite reumatóide e psoríase, mas ainda não foi aprovada para a DII.

Os efeitos adversos mais comuns são cefaleias e reacções no local de injeção (13%), sem efeitos graves. [66]

Talidomida

A talidomida também parece reduzir a acção do factor de necrose tumoral, além de reduzir a acção da interleucina-12, tendo por isso efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores benéficos. Relatos de caso em que a talidomida foi eficaz em pacientes refractários ao infliximab reforçam a ideia de que a acção da talidomida não se restringe a inibição do factor de necrose

tumoral. Estudos demonstraram melhoria clínica na maioria dos doentes e remissão em alguns. [67]

Está associada a efeitos adversos significantes. O mais comum é a sedação (78%), segue-se a neuropatia periférica (18%), fadiga (18%), xerostomia (18%), obstipação (10%) e hipertensão (5%). [67] Ressalta-se o grande potencial teratogénico desta medicação, não devendo ser usada por mulheres em idade fértil. [67]

CDP-571

É um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina-4 (IgG4). Não demonstrou eficácia na DII que justificasse os efeitos adversos ocorridos: desenvolvimento de anticorpos contra CDP-571 e outros mais ligeiros, como cefaleias, dores abdominais, reacções no local de injeção, etc. [68]

IV. Inibidores da polarização de linfócitos T

IL-10 recombinante humana

A IL-10 é produzida por linfócitos T e diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias. Os defeitos da permeabilidade intestinal causados pelo défice de IL-10 foram demonstrados em modelos animais. Num estudo em doentes com DC, 81% dos tratados com recombinante humano de IL-10 entraram em remissão, enquanto que apenas 46% dos tratados com placebo obtiveram resposta. A experiência clínica para o seu uso na CU ainda é muito reduzida. [69]

18% dos doentes tratados com IL-10 apresentaram efeitos adversos: cefaleias, náuseas, anemia, fadiga, neutrofilia, trombocitopénia e reacções no local de infusão. [69]

Por estas razões, o papel potencial da IL-10 no tratamento da DII é ainda ambíguo.

V. Outros compostos

Leucotrieno B(4)

O leucotrieno B(4) (LTB(4)) é um mediador inflamatório lipídico derivado da membrana de fosfolípidos por uma sequencia de acções da fosfolipase citosólica A2 (PLA2), 5-lipoxigenase (5-LO) e pela hidrolase do leucotrieno A(4) (LTA(4)). Diversas doenças inflamatórias, incluindo a asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, artrite e DII, estão associadas a níveis elevados de LTB(4). Como resultado, estratégias farmacológicas para mediar a síntese de LTB(4) – inibição do PLA2, 5-LO ou LAT(4) hidrolase – ou os próprios efeitos de LTB(4) – antagonistas dos recptores de LTB(4) – estão a ser desenvolvidos. [70]

KPV

KPV é um tripeptídeo com propriedades anti-inflamatórias, no entanto, o seu mecanismo de acção contínua desconhecido. PepT1 é um di/tripeptideo transportador, normalmente expresso no intestino delgado e induzido no cólon durante a DII. Estudos recentes indicam que o KPV é transportado para dentro das células pelo PepT1 e pode ser um novo agente terapêutico para a DII. [71]

Trichuris suis

A ingestão de ovos de *trichuris suis* levou a uma melhoria clínica, tanto na DC como na CU. O exacto mecanismo desta resposta é desconhecido, mas põe-se a hipótese de normalizar a resposta dos Th à inflamação. [72]

5.4. TERAPÊUTICA “STEP UP” VERSUS “TOP DOWN”

Com a disponibilidade actual de fármacos biológicos, potentes, de acção mais rápida e que permitem manter a remissão clínica, põe-se a questão se os mesmos devem ser utilizados precocemente, com o objectivo de obter melhor controlo da doença a longo prazo, e evitar as recidivas e complicações da doença, ou em alternativa, se existe um grupo alargado de doentes que nunca ou só após longos anos, irão desenvolver doença agressiva, e nos quais o uso precoce de forte imunossupressão possa resultar num risco desnecessário de complicações farmacológicas, tais como infecções e o aparecimento de doenças malignas (Linfoma). [4]

Estudos controlados comparando a administração precoce de infliximab e azatioprina – terapia top-down – versus a terapia convencional – step up – mostram superioridade da primeira. Nomeadamente, uma melhor cicatrização da mucosa, indução da remissão mais rápida, taxas de remissão mais altas, manutenção da remissão mais prolongada, diminuição das complicações (como as fístulas), diminuição da necessidade de cirurgia e da recorrência pós-cirúrgica e reduz a necessidade de corticosteróides (evitando os seus efeitos adversos). Para além disso, todas estas vantagens são atingidas sem aumento significativo dos efeitos adversos relativos às terapêuticas biológicas. [73]

Uma das aparentes vantagens da terapia step-up é ser custo-eficiente. No entanto, estudos sugerem que a terapia top-down ao permitir melhorias a longo prazo, diminuiu o número de hospitalizações e a necessidade de cirurgia,

o que se traduz numa redução de custos e melhoria da qualidade de vida do doente. [74]

Outro argumento a favor da abordagem step-up diz respeito aos efeitos secundários associados à terapia top-down. No entanto, uma análise dos pacientes tratados com ou sem infliximab não mostrou diferenças na mortalidade, infecções graves ou doenças malignas entre os dois grupos. Para além disso, os novos agentes anti-TNF- α , como o adalimumab e o certolizumab pegol, têm demonstrado potencial para reduzir o risco de imunogenicidade e reacções de infusão e perda de resposta, assim como para reduzir a autoimunidade associada ao tratamento com infliximab. [74]

Apesar do Infliximab ser o fármaco biológico mais estudado, dúvidas pertinentes prevalecem, sendo a principal relativa à duração do tratamento. Desconhece-se, ainda, qual a duração ideal da terapêutica, devendo ser ponderados os riscos versus benefícios de prolongar ou suspender a terapêutica. [4]

Outro dilema pertinente consiste no alvo desta nova abordagem: é um verdadeiro desafio identificar aqueles pacientes com pior prognóstico e para os quais uma terapia “top-down” traria mais vantagens. Num trabalho recente, Beaugerie and colleagues identificaram factores clínicos associados a um pior prognóstico nos pacientes com DC, e estes incluem: manifestação da doença em menores de 40 anos, presença de lesões perianais, necessidade precoce de corticosteróides e envolvimento isolado do intestino delgado. Também pode ser aplicado àqueles com doença de todo o intestino delgado, cólon e recto, e aos submetidos a múltiplas cirurgias prévias ou a uma grande ressecção que não podem ser tratados adequadamente com as terapias pós-cirúrgicas

tradicionais (antibióticos, aminossalicilatos e análogos das purinas). Ultimamente estão a emergir perfis serológicos e genéticos associados ao desenvolvimento de fibroestenose e à maior necessidade de cirurgia, o que também poderá ajudar os clínicos a tomar uma decisão quanto à abordagem terapêutica. [75]

Aguarda-se que futuros estudos possam dar resposta a estas e outras questões.

6. CONCLUSÃO

O tratamento da DII está a sofrer rápidas e profundas alterações. Abordagens completamente inovadoras estão a ser desenvolvidas, o que reflecte um maior conhecimento sobre como controlar o processo inflamatório. Actualmente, apenas o infliximab está aprovado e no que concerne a novos fármacos destacam-se, pela sua provável disponibilidade a curto prazo, os novos anti-TNF's nomeadamente o Adalimumab e o Certolizumab. Outras drogas promissoras incluem a IL-12, factor estimulador de colónias de macrófagos-granulócitos, daclizumab, vislizumab e factor de crescimento da epiderme. Probióticos, prébióticos, terapias com ovos de helmintas, leucoferese, tratamentos alternativos e complementares, são outras excitantes abordagens que estão a ser exploradas. Apesar de algumas delas permitirem grandes melhorias, outras ainda não têm eficácia comprovada ou têm limitantes efeitos adversos ou complicações.

Quanto ao dilema da abordagem "step up" versus "top down" progressos estão a ser feitos no sentido de tornar as vantagens e desvantagens mais claras. No entanto, a decisão continua a depender do bom senso clínico frente à situação particular de cada doente.

O controlo da DC e CU está a melhorar e mais mudanças estão à espreita. Apesar de tudo, menos de metade dos doentes atingem uma remissão estável, pelo que a busca por fármacos mais eficazes e com menos efeitos adversos deverá continuar.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Kirsner, J. B.; *Inflammatory Bowel Disease*; 5ª Edição, W.B.Saunders Company; 2000
- [2] KASNER, D.L., et al., *Medicina Interna*, Mc Graw Hill, 17ª edição, 2008
- [3] Neuman, MG; *Immune Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease*; Transl Res; 2007;149(4):173-86
- [4] Magro, F et al; *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal*; 1ª Edição; GEDII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal, 2007
- [5] Rodríguez-Moranta, F et al; *Estado actual del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal*; Cir Esp; 2007; 82(5):254-9
- [6] M Bashar Al-Ataie; *Inflammatory Bowel Disease*, Anil Minocha, 2005, consultado em www.emedice.com
- [7] Klotz, U; Mesalazine: side effect profile is comparable to placebo; *Falk Gastro Review Journal*, 3/07, pg 16
- [8] Mantzaris; Take full advantage of mesalazine therapy; *Falk Gastro Review Journal*; 3/07;pg 17
- [9] Nakamura K. et al; Therapeutic options for inflammatory bowel disease, *Cochrane Database Syst Rev* 2006

- [10] Baudet A et al; Severe ulcerative colitis: present medical treatment strategies; *Expert Opin Pharmacoter*; Feb; 9(3):447-57
- [11] Lindmark B.; Sort and long term steroid side effects: The importance for patients with inflammatory bowel disease. *Res Clin Forums* 1993; 15:35
- [12] Lofberg, R; Efectiveness of budesonide is comparable to prednisolona; *Falk Gastro Review Journal*; 3/07; pg 16
- [13] Gross, V.; Budesonide is the preferred option in active ileocecal Crohn's disease; *Falk Gastro Review Journal*; 3/07, pg 17
- [14] Bajor, A et al; Budesonide treatmente is associated with increased bile acid absorption in collagenous colitis; *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 1643-1649
- [15] Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 146-155
- [16] Zigra, P.I. et all; Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review; *Neth J Med*; 2007; 65(11): 411-8
- [17] Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54
- [18] Rahimi, R. et all; A meta-analysis of antibiotic therapy for ulcerative colitis; *Dig Dis Sci*, 2007; 52(11):2920-5

[19] Boer, NK et al; Drug insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD; *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*; Netherlands; 2007;4(12):686-94

[20] Neurath, M. F.; Key medication in inflammatory bowel disease; *Falk Gastro Review Journal*; 3/07; pg 16

[21] Turner, D et al; Methotrexato following unsuccessful thiopurine therapy in Crohn's disease; *Am J Gastroenterol.*; 2007; 102(12):2803-2813

[22] McDonald, JW et al; Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease, *Cochrane Database Syst Ver*, 2005;18(2):CD000297

[23] Shibolet, O; Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis; *Cochrane Database Syst Rev*; 2005; 25:CD004277

[24] Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59: 323-389

[25] Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, et al. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease – a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1048-1056

[26] Kurtovic, J; Segal, I; Recent advances in biological therapy for inflammatory bowel disease; *Trop Gastroenterol* 2004; 25(1):9-14

[27] American Gastroenterological Association Institute technical review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 130: 940-987

[28] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, ACCENT I Study Group. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 4-359: 1541-9

[29] Behm, B; Bickston, S; Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease; *Cochrane Database Syst Rev*; 2008; 23(1): CD006893

[30] Blonski, W. and Lichtenstein, R.; Complications of biological therapy for inflammatory bowel diseases; *Current Opinion in Gastroenterology*, Edição Portuguesa, Julho 2007; 1: 39-50

[31] Abreu MT.; Crohn's disease in patients who fail infliximab therapy: what does the future hold?; *Rev Gastroenterol Disord.* 2007;7 Suppl 1:S20-6

[32] Sandborn, W et al; Induction and maintenance of clinical remission and response in subjects with Crohn's disease treated during a 6-month open-label period with fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody Adalimumab; *Gastroenterology* 2004; 128-112

[33] Colombel, J. F. et al; Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial; *Gastroenterology* 132: 52-65 (2007)

[34] Ho, GT et al; The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease; *Aliment Pharmacol Ther*, UK; 2008

[35] Sandborn WJ, et al.; Certolizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerate in patients with active Crohn's disease: results from a 26-week placebo-controlled phase III study. (PRECiSE1). *Gastroenterology* 2006; 130: A-107

[36] Sandborn WJ et al; Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease; *The New England Journal of Medicine* 2007; 357:228-238

[37] Rutgeerts P et al; Treatment of active Crohn's disease with onercept: results of a randomized, open-label, pelot study; *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:185-192

[38] Hommes D, et al; Inhibition of stress-activated MAP kinase induces clinical improvement in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122:7-14

[39] McDonald, JK; McDonald, JW; Natalizumab for induction or remission in Crohn's disease; *Cochrane Database Syst Ver.* 2007; 24(1):CD006097

[40] Feagan, BC et al; Health-related quality of life during natalizumab maintenance therapy for Crohn's disease; *Am J Gastroenterol.*; Canada, 2007

[41]Langer-Gould, A et al; Progressive multifocal encephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-381

[42] Yacyshyn, B et al; A randomized, double-masked, placebo-controlled study of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule 1, for the treatment of subjects with active Crohn's disease.; *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Feb;5(2):215-20.

[43] Reinisch, W et al; A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease.; *Gut*. 2006 Nov;55(11):1681-2.

[44] Hommers, D W et al; Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease.; *Gut*. 2006 Aug;55(8):1071-3.

[45] Mannon, P J et al; Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease.; *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):627-8

[46] Mannon, PJ et al; Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease; *N Engl J Med* 2004; 351: 2069-2079

[47] Slonim AE et al; A preliminary study for growth hormone therapy for Crohn's disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 1633-1637

[48] Korzenick, J R et all; Sargramostim for active Crohn's disease; *The new England Journal of Medicine*; 2005

[49] Baudet, A et al; Severe ulcerative colitis: present medical treatment strategies; *Expert Opin Pharmacother*, 2008; 9(3):447-57

[50] Rutgeerts P, SandbornWJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med* 2005; 353: 2462-2476

[51] van Deventer, S J H; Tami,J A; Wedel,M K, European Colitis Study Group; A randomised, controlled, double blind, escalating dose study of alicaforsen enema in active ulcerative colitis ; *BMJ* 2004

[52] Feagan, B G et al; Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin.; *N Engl J Med.* 2005 Sep 15;353(11):1180-1

[53] Plevy, S et al; A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis.; *Gastroenterology.* 2008 Mar;134(3):895-6

[54] Van Assche, G et al; Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial.; *Gut.* 2006 Nov;55(11):1568-74.

[55] Mottershead M, Neuberger J. ; Daclizumab; *Expert Opin Biol Ther.* ;2007 Oct;7(10):1583-96.

[56] Sandborn WJ; Repifermin for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial; *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1355-1364

[57] Farrel RJ; Epidermal Growth Factor for ulcerative colitis; *N Engl J Med*; 2003; 349:395-397

[58] de Bièvre MA, Vrij AA, Schoon EJ, Dijkstra G, de Jong AE, Oberndorff-Klein Woolthuis AH, Hemker HC, Stockbrügger RW. Randomized, placebo-controlled trial of low molecular weight heparin in active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Jun;13(6):753-8

[59] Bengmark S. Pre-, pro-, and synbiotics. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2001; 4: 571-9

[60] Guarner, F.; Prebiotics in inflammatory bowel disease; *Br J Nutr*, 2007 Oct;98 Suppl 1:S85-9

[61] Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Rayment N, Kamm MA, Knight SC, Forbes A. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 348-355

[62] Inan MS, Rasoulpour RJ, Yin L, Hubbard AK, Rosenberg DW, Giardina C. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-kB activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology* 2000; 118: 724-34

[63] Fernandez-Banares F, Hinojosa J, Sanchez- Lombrana JL, Navarro E, Martinez- Salmeron JF, Garcia-Puges A, Gonzalez-Huix f, Riera J, Gonzalez-Lara V, Dominguez-Abascal F, Gine JJ, Moles J, Gomollon F, Gassul MA. Randomized clinical trial of Plantago ovata (dietary fiber) as compared to mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 427-33

[64] Sheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas – a placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2254-9

[65] Abreu MT, Plevy S, Sands BE, Weinstein R; Selective leukocyte apheresis for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Nov-Dec;41(10):874-88

[66] Sandborn WJ, et al; Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121:1088-1094

[67] Bariol C et al; Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease; *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:135-139

[68] Sandborn WJ, et al; CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004; 53:1485-1493

[69] Colombel JF, et al; Interleukine 10 in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49:42-46

[70] Hicks, A et al; Leukotriene B4 receptor antagonist as therapeutics for inflammatory disease: preclinical and clinical developments; *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16 (12): 1909-20

[71] Dalmaso, G et al; PepT1-mediated tripeptide KPV uptake reduces intestinal inflammation; *Gastroenterology*, 2008; 134(1): 166-78

[72] Fiasse R, Latinne D. Intestinal helminths: a clue explaining the low incidence of inflammatory bowel diseases in Sub-Saharan Africa? Potential benefits and hazards of helminth therapy. *Acta Gastroenterol Belg*. 2006 Oct-Dec;69(4):418-22

[73] Oldenburg B, Hommes D.; Biological therapies in inflammatory bowel disease: top-down or bottom-up?; *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Jul;23(4): 395-9

[74] 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:S17-22

[75] Beaugerie , P.; Seksik, I., Nion-Larmurier , J. Gendre , J. Cosnes; Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650 - 656