

Terapêutica de Manutenção da Remissão na Colite Ulcerosa Moderada a Grave – Infiximab e Inverdade

Maintenance Therapy in Moderate to Severe Ulcerative Colitis

O curso clínico da colite ulcerosa (CU) é um processo dinâmico caracterizado por períodos de actividade que alternam com períodos de remissão. Na história natural da doença a recidiva surge em 50-80% dos doentes após um acesso agudo. Para tentar modificar esta tendência foi criado o tratamento de manutenção que se inicia após ser alcançada a remissão com o intuito de a manter. O objectivo primordial do tratamento de manutenção consiste, portanto, em diminuir a tendência à recidiva, modificando-se deste modo a insidiosa história natural da doença. Tal desiderato é conseguido na grande maioria dos doentes com o recurso à terapêutica com salicilatos.

No trabalho *Terapêutica de Manutenção da Remissão na Colite Ulcerosa Moderada a Grave*¹, publicado no número anterior do GE, não foi considerada a terapêutica com salicilatos, contrariamente ao que o título panorâmico do artigo deixaria antever. Deste modo, o universo de doentes sobre o qual este trabalho de consenso incidiu ficou reduzido a uma pequena fracção da totalidade dos doentes com CU moderada a grave.

Os autores referem que o objectivo do estudo consistiu na actualização do conhecimento quanto a novas terapêuticas de manutenção da remissão em doentes com CU moderada a grave e na sua adaptação à prática clínica nacional, através de recomendações baseadas na evidência. Na realidade, o grupo nominal centrou a sua atenção, fundamentalmente, na apreciação parcial ao uso de uma droga velha, a azatioprina e de uma nova, o infiximab.

Na realização da terapêutica imunossupressora utilizam-se 3 grupos de fármacos: análogos da tiopurina (azatioprina e 6-MP), metotrexato e inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus). O papel da azatioprina na prevenção da recidiva é bem conhecido desde há mais de 3 décadas. Em trabalhos de meta-análise, previamente publicados, foram analisados o efeito poupador de corticoides, a continuidade vs descontinuidade do tratamento e a comparação com placebo na manutenção da remissão. Está estabelecido que a azatioprina é o único imunossupressor com inquestionável evidência científica de eficácia na terapêutica de manutenção da CU. Nesta publicação foram salientadas limitações/desvantagens da azatioprina, nomeadamente, a inexistência de evidência de cicatrização da mucosa, o que é surpreendente pois os doentes em remissão não evidenciam lesões endoscópicas de actividade. Teria sido interessante, ao invés, considerar as vantagens da utilização da azatioprina face à realidade clínica nacional, descapitalizada.

O infiximab foi introduzido recentemente no tratamento da

CU. Faz parte do grupo das drogas biológicas, cuja actuação incide sobre mediadores da inflamação (imunomoduladores). Todavia, neste trabalho o infiximab integra os medicamentos com efeito imunossupressor, conforme é evidente nas figuras e no texto, o que pode originar leituras tendencialmente diferentes.

Segundo os autores devido à crescente incidência da CU e ao impacto negativo na qualidade de vida, é fundamental fazer-se uma reflexão assertiva nesta doença, particularmente uma actualização do conhecimento e posicionamento terapêutico do infiximab. Naturalmente os doentes em remissão clínica estão praticamente assintomáticos e é da maior importância que continuem bem, pelo que a utilização de drogas com elevada toxicidade e até mortalidade impõe cuidada reflexão, posicionamento que não foi tido em conta.

Deste trabalho sobre a terapêutica de manutenção da remissão da CU resultaram duas conclusões: “Existe evidência de que, tanto o infiximab como a azatioprina são fármacos úteis na manutenção da remissão da CU” e “O infiximab deve ser considerado o fármaco de 1ª linha em doentes com CU moderada refractários à azatioprina”.

No que concerne à utilização de infiximab considero que não foi demonstrada evidência que suporte as conclusões destiladas no presente estudo¹. Com efeito, só é susceptível de poder ser afirmado o seguinte: apenas nos doentes em que a remissão é alcançada com o recurso ao infiximab, o prolongamento deste tratamento poderá, eventualmente, manter a remissão. Não existem estudos controlados randomizados para avaliação da eficácia das terapêuticas biológicas vs placebo na prevenção da recidiva na CU quiescente. Os estudos ACT1 e ACT2 avaliam a recidiva durante a extensão do período de follow-up, mas em nenhum deles é feita a re-randomização à semana 8, pelo que é impossível afirmar-se que o efeito de manutenção da remissão é devido ao infiximab². Portanto, através de recomendações baseadas na evidência, objecto central desta publicação, não é possível transferir para o tratamento de manutenção da CU a eficácia comprovada no tratamento de indução da CU severa refractária.

Asseveram os autores que “na sua prática clínica, o médico deve sempre ter em conta as recomendações desta reunião”, bem como, “embora existam recomendações para o tratamento da CU a nível europeu, foi necessário adaptar estas recomendações à realidade clínica nacional”. Sem comentar a presunção gostaria de salientar que compete às Sociedades Científicas e, particularmente, à SPG promover a actualização do conhecimento e o desenvolvimento da Gastrenterologia ao serviço da saúde da população portuguesa. É consabido que no âmbito da Doença Inflamatória Intestinal, desde há dois biénios que a SPG delegou em exclusividade as suas competências educacionais.

Pessoalmente não subscrevo as conclusões e recomendações do “painel de peritos”, matéria em que seguramente sou acompanhado pelo American College of Gastroenterology IBD Task Force, que muito recentemente sentenciou: “Data

available were not sufficient to make a recommendation for biological therapy as maintenance therapy for UC and more studies are required”³.

REFERÊNCIAS

1. Magro F, Benito-Garcia E, Cremers I, *et al.* Terapêutica de manutenção da remissão na colite ulcerosa moderada a grave. *GE-J Port Gastroenterol* 2011;18:170-178.
2. Ford A C, Sandborn W J, Khan K J *et al.* Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644-659.
3. Talley N J, Abreu M T, Achkar J-P *et al.* An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106 (Suppl 1): S2-S25.

Fernando Tavarela Veloso¹

¹Professor catedrático da Faculdade de Medicina do Porto

A Evidência Dever-se-á Sobrepor à Convicção

Agradecemos ao Prof. Fernando Tavarela Veloso a honra que nos concedeu na leitura do nosso artigo intitulado “Terapêutica de Manutenção da Remissão na Colite Ulcerosa (CU) Moderada a Grave”¹ e do interesse que lhe suscitou, tendo dirigido uma carta ao Editor. As considerações que tece permitem que alguns pontos da terapêutica da colite ulcerosa sejam esclarecidos. O objectivo do grupo nominal foi centrado na imunossupressão começando com a pergunta “Existem subgrupos de doentes com CU com maior propensão para atitudes imunomoduladoras?”. Pelo facto “não foi considerada a terapêutica com salicilatos” contudo a sua importância não foi ignorada. Alguns autores Portugueses publicaram recentemente três artigos abordando esta problemática. Puderam demonstrar que: 1) em 2863 doentes com CU, o maior estudo de natureza transversal realizado em Portugal, “Thirty eight percent of patients had only take salicylates during the disease course of UC”², 2) em 1549 doentes com CU, reunindo os pacientes do norte de Portugal e Galiza, foi afirmado que “The majority of patients (53%) were treated only with mesalamine”³ e 3) num artigo de revisão recentemente publicado no IBD que analisou os estudos longitudinais de natureza populacional constatou que a administração de aminossalicilatos oscilou entre 63-90%⁴.

O autor da carta refere que “o infliximab foi introduzido recentemente no tratamento da CU”, contudo recorde que está na prática clínica, após aprovações regulamentares desde 2005 no tratamento da CU e desde 1998 na doença de Crohn, tendo sido um fármaco, extensamente investigado e de intensa vigilância farmacológica, sem precedentes na farmacologia da DII. De facto, o TREAT registry⁵ reunindo dados de 6273 doentes com doença de Crohn (DC) demonstrou que embora os doentes

com DC a efectuar Infliximab tivessem uma maior gravidade e a proporção de doenças malignas e a mortalidade foi semelhante aos que não receberam o fármaco. De salientar, ainda, que em análise multivariada o risco de infecção foi associado à utilização de corticosteroids (HR 2,11; 95% CI 1,49, 3,00; p < 0,001).

Comenta, ainda, que no artigo por nós elaborado, existe evidência de que “tanto o infliximab como a azatioprina são fármacos úteis na manutenção da remissão da CU” e “O infliximab deve ser considerado o fármaco de 1ª linha em doentes com CU moderada refractários à azatioprina”. Estas afirmações são por nós obviamente reiteradas e a própria EMA, agência europeia do medicamento, aprovou o Infliximab para “treatment of moderately to severely UC in patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-MP or azathioprine, or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies”. A mesma agência homologou a terapêutica de manutenção após comprovação de eficácia, isto é, após indução. Em seguida afirma que “Os estudos ACT1 e ACT2⁷ avaliam a recidiva durante a extensão do período de follow-up, mas em nenhum deles é feita a re-randomização à semana 8, pelo que é impossível afirmar-se que o efeito de manutenção da remissão é devido ao infliximab”. É importante salientar que o ACT englobou 728 doentes com CU com actividade moderada a grave, é o maior estudo prospectivo, randomizado, controlado e de dupla ocultação jamais realizado na história da CU, e cerca de 40% dos doentes eram refractários aos imunomoduladores. O Infliximab foi mais eficaz que o placebo no respeitante ao end-point primário (resposta clínica à 8 semana) e secundários. A sua análise em “open-extension” às 152 semanas (cerca de 3 anos) evidenciou que 54.6% dos doentes não tinham actividade e em 89,5% a actividade era ligeira ou inexistente (avaliação em “Physician’s Global Assessment”)⁸. Mais ainda, é referida a impossibilidade de “afirmar-se que o efeito de manutenção da remissão é devido ao infliximab”⁹, contudo no artigo que serve como fonte de citação referindo-se à indução da actividade, afirma que “there was a statistically significant benefit of infliximab over placebo, the NNT with infliximab to achieve remission in one patient with moderately or severely active UC was 4 (95% CI 3–8), and the RR of any adverse event was no higher with infliximab, and serious adverse events were lower”.

Nós sabemos que o ACT 1 e ACT 2, ensaios clínicos de indução e manutenção, têm um desenho que não considera a pré-selecção de doentes consoante a resposta ao tratamento de indução à 8 semana, contudo, foram analisados em “intention to treat” (ITT), o processo de avaliação mais conservador e exigente em ensaios clínicos. Isto é, doentes que tenham necessitado de recorrer a outros tratamentos ao longo do protocolo foram considerados não respondedores. Ao afirmar-se que “O papel da azatioprina na prevenção da recidiva é bem conhecido desde há mais de 3 décadas”, e que “está estabelecido que a azatioprina é o único imunossupressor com inquestionável evidencia científica”, é