
Editorial / Editorial

CICLOSPORINA NO TRATAMENTO DA COLITE ULCEROSA GRAVE REFRACTÁRIA: SERÁ A MELHOR SOLUÇÃO PARA A MAIORIA DESTES DOENTES?

A doença inflamatória intestinal (DII) representa um grupo heterogêneo de doenças com diferentes genótipos. (1).

O paradigma mais frequente aceita, defende que é uma resposta imunológica anormal, geneticamente determinada, a responsável pela inflamação crônica e patológica do intestino, quer na colite ulcerosa (CU), quer na Doença de Crohn (DC).

É importante ter uma compreensão perfeita das alterações imunológicas que ocorrem na mucosa dos doentes com colite ulcerosa. A histologia da CU é caracterizada por alterações inflamatórias, que interferem com a passagem dos neutrófilos para o interior do intestino. Dentro das alterações imunológicas é essencialmente a activação dos linfócitos T que é a responsável por uma inflamação superficial da mucosa e da submucosa intestinal. As citocinas parecem estar indubitavelmente implicadas (2).

A terapêutica imunossupressora é consensualmente aceite nos doentes que não respondem às terapêuticas convencionais, com a sulfassalazina ou com a mesalazina (a molécula activa da sulfassalazina) e os corticosteróides.

Tem-se utilizado, a azatioprina, a 6-mercaptopurina (6-MP) e mais recentemente a ciclosporina (CsA), o tacrolimus e o micofenolato de mofetil (3). Recentemente têm-se utilizado, as terapêuticas como a anti interleucina 2 e a anti CD3 que são já objecto de vários estudos piloto (para revisão ver Hanauer 4).

Nas formas graves de colite ulcerosa resistente aos corticosteróides endovenosos, a CsA endovenosa numa dose de 4 mg/Kg/dia mostrou-se útil na remissão da doença (5). Há além deste mais 3 estudos controlados com remissões que oscilam entre 64 e 83% (6-8).

A ciclosporina é um imunossupressor que foi isolado dum fungo *cylindrocarpon lucidum* afectando a resposta imunitária (9).

A ligação a uma proteína intracelular - a ciclofilina ou imunofilina cria um complexo que vai inibir a activação dos linfócitos T. A ciclosporina também inibe a função das células B, bloqueando os factores activadores destas. Não é claro se os efeitos terapêuticos na CU são predominantemente sobre a imunidade celular ou sobre a imunidade humoral (4).

Foi a ciclosporina que permitiu desde 1978, com o aumento da sobrevivência do transplante hepático, que

este método terapêutico deixasse de ser experimental (10). Aproximadamente 15% dos doentes com colite ulcerosa apresentam na sua evolução um episódio grave, exigindo internamento hospitalar (11). Cerca de 40% destes doentes não obtêm remissão com os corticosteróides endovenosos (12).

A terapêutica com ciclosporina começou a ser utilizada nestes casos de colite ulcerosa resistente aos corticosteróides, evitando a colectomia de urgência em 60 a 90% dos doentes, tendo sido publicados os primeiros resultados em 1990 (13).

Alguns destes doentes que respondem à ciclosporina recidivam, mas em cerca de 30 a 50% evita-se a cirurgia radical (14).

A ciclosporina tem contudo, efeitos secundários, que exigem uma monitorização da dose, uma vez que entre os efeitos colaterais se incluem a hipertensão arterial, a insuficiência renal, o tremor, as parestesias e as cefaleias.

A duração do tratamento endovenoso é de cerca de uma semana. Se ao fim deste tempo não houver remissão o doente deve ser operado.

Interessante é o trabalho de Rayer *et al* (15) onde foram tratados trinta e um doentes com CU grave refractária, com uma dose inferior à clássica, 2mg/Kg/dia endovenosa durante uma média de 8 dias (3 a 13 dias). Onze destes doentes receberam também corticosteróides. Setenta e sete por cento dos doentes não foram colectomizados. A longo prazo, 18 meses, em 45% dos doentes evitou-se a colectomia.

Trabalho interessante é também o de Campbell, Travis e Jewel (16), que além de referir os 4 ensaios randomizados, já referidos, criticados pelos números pequenos (4-7), faz um estudo retrospectivo em 76 doentes que foram seguidos por uma média de 2,9 anos (0,2-7 anos). Apesar duma resposta inicial de 74% a análise a longo-prazo mostrou 65% de resposta a um ano. Contudo após 7 anos, 58% tinham sido sujeitos a colectomia. Outros trabalhos de Campbell *et al* (17) confirmam estes resultados.

Neste número da revista GE, Moreira *et al** publicam um trabalho interessante, apesar de retrospectivo, em 15 doentes com CU grave, em que 12 foram resistentes à corticoterapia endovenosa, durante um período médio de tratamento de 12,5 ± 8,8 dias. Os três restantes foram re-

fractários a pulsos de esteróides. A todos os doentes foi administrada ciclosporina endovenosa, com doses médias que variaram entre $2,7 \pm 0,6$ mg/Kg/dia. Os doentes que responderam continuaram a fazer ciclosporina oral. A ciclosporina foi monitorizada, diariamente quando endovenosa e semanalmente, no primeiro mês, e de 4/4 semanas, nos meses seguintes, quando oral.

Todos os doentes que não necessitaram de cirurgia, foram considerados respostas positivas e foram seguidos durante o tempo médio de $46,5 \pm 30$ meses.

Os resultados foram excelentes: 80% (12 de 15 doentes) responderam favoravelmente de acordo com os melhores resultados da literatura, que é relativamente pequena. Os três doentes que não responderam foram sujeitos a colectomia.

Uma reavaliação endoscópica, que geralmente não consta nos trabalhos publicados, confirmou a melhoria da doença com a terapêutica.

A longo prazo 83% dos respondedores iniciais recidivaram e foram sujeitos a tratamento com azatioprina ou 6-MP; verificou-se recidiva em 8, 4 dos quais tiveram de ser sujeitos a colectomia.

No total, 67% dos respondedores iniciais mantiveram-se com terapêutica médica. Os efeitos colaterais não obrigaram à interrupção da terapêutica excepto num caso. Nos doentes tratados com ciclosporina não houve mortalidade, não havendo também nos doentes operados, mas no total dos 8 casos de recidiva, o tempo médio de remissão clínica dos doentes tratados com ciclosporina, foi o dobro do dos 4 casos associados à colectomia.

No global 53% não necessitaram de tratamento cirúrgico. Estes resultados, apesar de o número de doentes ser pequeno, estimula a continuação do tratamento da colite ulcerosa grave refractária noutros doentes com ciclosporina A, que tem a grande vantagem de evitar a amputação que uma colectomia total confere, o que obviamente contribui para uma melhor qualidade de vida. Seria interessante continuar o seguimento dos 8 doentes que responderam ao tratamento médico.

Estela Monteiro

*Serviço de Gastreenterologia e Hepatologia do Hospital de Santa Maria e
Unidade de Transplantação Hepática do Hospital de Curry Cabral*

BIBLIOGRAFIA

- Papadakis K, Targan S. Current theories on the causes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 283-96.
- Fregan BG, Kumaranayake P. What are the prospects for immunosuppression and immunomodulation? In: *Inflammatory Bowel Disease*. Eds: Jewell DP, Warren BF, Mortensen NJ. Blackwell Science 2001; 127-39.
- Loftus, CG, Egan LJ, Sandborn WJ. Cyclosporine, Tacrolimus and mycophenolate mofetil in the treatment of inflammatory bowel disease. In *Gastroenterol Clin North Am*. Ed. Lichtenstein GR Saunders, 2004; 33: 141-70.
- Hanauer SB. Medical Therapy for ulcerative colitis 2004. *Gastroenterology* 2004; 126: 1582-92.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy *N Engl Med* 1994; 330: 1841-5.
- D'Haens G, Lemmens L, Geboes et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as a single therapy for severe attacks of ulcerative colitis (comment). *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-9.
- Svanomi F, Bonassi U, Bagnolo F, et al. Effectiveness of cyclosporine A (CsA) in the treatment of active refractory ulcerative colitis (abstrat) *Gastroenterology* 1988; 114: A 1096.
- Van Assche G, D'Haens G, Norman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4mg/Kg versus 2mg/Kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-31.
- Borel JF, Feuver C, Staldelen H. Biological effects of cyclosporine A. A new lymphocyte agent. *Agents Actions*, 1976; 6: 486.
- Perdigoto R, Monteiro E. Imunossupressão. In *Hepatologia de Transplante*. Eds Minerva Coimbra: 2003; 65-78.
- Edwards FC, Truelove SC, The Course and prognosis of ulcerative colitis. Part 1. Short-term prognosis. *Gut* 1963; 4: 300-8
- Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis, *Lancet* 1978; 2: 1026-8.
- Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: Cyclosporine in treatment of severe ulcerative colitis, *Lancet* 1990; 336: 16-9.
- Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
- Rayner CK, McCormack G, Emmanuel AV, Kamm MA. Longterm results of low-dose intravenous cyclosporine for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 303-8.
- Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 2005; 17: 79-84.
- Campbell S, Chosh S. Combination immunomodulatory therapy with cyclosporine and azathioprine in corticosteroid-resistant severe ulcerative colitis: the Edinburg experience of outcome. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 546-51.