
Artigo Original / Original Article

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA CICLOSPORINA NO TRATAMENTO DA COLITE ULCEROSA SEVERA REFRACTÁRIA*

M. J. MOREIRA, J. M. ROMÃOZINHO, F. PORTELA, D. FREITAS

Resumo

Introdução: Discute-se, ainda, a melhor estratégia terapêutica para a colite ulcerosa severa refractária à corticoterapia sistémica: ciclosporina ou cirurgia?

Objectivos: Avaliar retrospectivamente os resultados, a curto e longo prazo, do uso da ciclosporina na colite ulcerosa severa refractária à corticoterapia sistémica.

Material e Métodos: O estudo incidiu sobre 15 doentes internados, num período de 6 anos, por colite ulcerosa refractária à corticoterapia sistémica. Foram consideradas respostas positivas à ciclosporina, os casos que não requereram cirurgia. O tempo médio de *follow-up* cifrou-se em 47 meses.

Resultados: Em 80% dos doentes verificou-se resposta inicial positiva à ciclosporina. A longo prazo, verificou-se uma resposta sustentada em 2/3 dos doentes com resposta inicial positiva à ciclosporina. Metade dos casos que recidivaram responderam favoravelmente à reinstituição da ciclosporina, apresentando, todos eles, um tempo de remissão clínica prévio superior a 6 meses. No global, 53% dos doentes foram poupados ao tratamento cirúrgico. Em 6 doentes ocorreram efeitos colaterais da terapêutica com ciclosporina, só num deles se impondo a suspensão da ciclosporina.

Conclusão: Uma elevada eficácia, a curto e longo prazo, e um aceitável perfil de segurança, tornam a terapêutica com ciclosporina uma alternativa credível à cirurgia, no tratamento da colite ulcerosa severa refractária.

Summary

Background & aims: What should we tell the patient faced with the choice of cyclosporine *versus* colectomy? Our study aimed to evaluate short and long term results of the use of cyclosporine in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis.

Methods: Fifteen patients admitted to our unit over the last six years with severe, steroid-refractory ulcerative colitis were included in the study. Cases in which surgery was not required were considered positive responses to cyclosporine. Mean follow-up time averaged 47 months.

Results: In 80 % of patients there was an initial positive response to the cyclosporine. In the long-term, a positive response was seen in two-thirds of initial responders. Retreatment with cyclosporine was effective in half of the patients who relapsed, all of whom were in remission for longer than 6 months. Overall, cyclosporine prevented colectomy in 53% of the patients. Adverse effects were reported in 6 patients, only one of whom had to be withdrawn from cyclosporine due to adverse effects.

Conclusions: The combination of clinical efficacy, short and long term, and relative safety suggests that cyclosporine therapy should be considered as a viable option for the patients with severe, steroid-refractory ulcerative colitis.

GE - J Port Gastroenterol 2005, 12: 301-305

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 15% dos indivíduos com colite ulcerosa (CU) sofrem, no decorrer da sua história natural, um episódio severo da doença, exigindo hospitalização e administração sistémica de corticóides (1). Todavia, cerca de 40% destes doentes revelam-se refractários à corticoterapia intravenosa (IV). Nestes casos, a cirurgia representava, até há uma década e meia, a única opção terapêutica reconhecidamente eficaz (1,2). No entanto, a perspectiva dum tratamento médico susceptível de poupar os doentes aos riscos de uma (procto)colectomia total, não poucas vezes de carácter urgente, resultava bastante atractiva. Nesta linha, *Lichtiger & Present* deram conta, em 1990, da eficácia da ciclosporina no tratamento da CU severa resistente

aos corticóides sistémicos (1). Desde então, vários estudos clínicos têm vindo a confirmar aqueles resultados (1-6). Subsistem, contudo, algumas dúvidas - relacionadas, nomeadamente, com a toxicidade do fármaco e a sua eficácia a longo prazo, as quais têm limitado, de certo modo, a utilização da ciclosporina na CU severa.

O presente estudo visou contribuir para o esclarecimento das referidas dúvidas, sendo o seu objectivo principal analisar, de modo retrospectivo, a utilização de ciclosporina no tratamento da colite ulcerosa grave.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo, de natureza retrospectiva, incidiu sobre 15 indivíduos, sucessivamente internados no Serviço de

Gastroenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre Janeiro de 1998 e Março de 2004, devido a um episódio de CU severa.

O diagnóstico de CU foi estabelecido de acordo com os parâmetros habituais [ausência de diagnóstico prévio de doença de Crohn; compromisso do recto sem evidência de envolvimento do canal anal ou intestino delgado; lesões recto-cólicas contínuas com histologia compatível (infiltrado inflamatório agudo, microabcessos das criptas, depleção de células caliciformes, inexistência de lesões granulomatosas)], enquanto que a definição da gravidade se baseou nos critérios clássicos de *Truelove & Witts* (8).

Catorze dos doentes foram submetidos a uma avaliação endoscópica (sigmoidoscopia) prévia ao início do tratamento. O grau de envolvimento do cólon foi estimado de acordo com o sistema de pontuação da Clínica Mayo (grau 0 - mucosa normal ou cicatrizada; grau 1 - inflamação ligeira, com apagamento do retículo vascular e hemorragia por contacto; grau 2 - inflamação moderada, com perda do retículo vascular, erosões e hemorragia por contacto; grau 3 - inflamação severa, com úlceras e hemorragia espontânea) (9).

As indicações para a instituição da terapêutica com ciclosporina centraram-se nas situações de prévia falência da corticoterapia sistémica. Com efeito, 12 dos doentes não haviam respondido à corticoterapia IV administrada durante um período médio de $12,5 \pm 8,8$ dias (mín-4; máx-30), enquanto os 3 restantes haviam feito vários "pulsos" de corticoterapia oral sem que alguma remissão da CU lograsse ser obtida.

Antes do começo da terapêutica com ciclosporina procedeu-se sistematicamente à determinação dos níveis séricos de colesterol e magnésio. A ciclosporina IV foi administrada em perfusão contínua, na dose média de $2,7 \pm 0,6$ mg/kg/dia (mín-1,9; máx-4,0), durante $11,7 \pm 3,3$ dias (mín-8; máx-17). A ciclosporinemia foi controlada diariamente, ou em dias alternados, cifrando-se a média dos seus valores em $363,0 \pm 129,9$ ng/ml (mín-207,2; máx-638,7). Os doentes com resposta inicial à ciclosporina IV transitaram para a ciclosporina oral, instituída na dose média de $5,7 \pm 0,9$ mg/kg (mín-4,6; máx-7,6), durante $10,6 \pm 6,0$ semanas (mín-2; máx-20). Nesta fase, os níveis séricos de ciclosporina foram controlados semanalmente durante o primeiro mês e cada quatro se-manas nos meses seguintes. Em nenhum caso se instituiu antibioterapia no âmbito da profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

Foram consideradas como respostas positivas à ciclosporina, as situações em que, durante o *follow-up*, não houve necessidade de recorrer ao tratamento cirúrgico. Inversamente, foram reportadas como respostas negativas ao mesmo fármaco, os casos que requereram

colectomia. Por último, o tempo médio de *follow-up* cifrou-se em $4,65 \pm 30,3$ meses (mín-4; máx-78).

RESULTADOS

Características Clínicas e Endoscópicas

A média de idades dos 15 doentes (6 homens e 9 mulheres) situou-se nos $33,5 \pm 14,5$ anos (mín-15; máx-54). O tempo de duração média da CU foi de $31,6 \pm 72,8$ meses (mín-0; máx-288), tratando-se, em 3 casos, do primeiro episódio da doença.

As características clínicas dos doentes, antes do início da terapêutica com ciclosporina, encontram-se resumidas no Quadro 1. Uma doente apresentava critérios de megacólon tóxico. À excepção deste caso, todos os outros foram sujeitos a avaliação endoscópica do cólon (sigmoidoscopia), prévia à instituição da ciclosporina, tendo-se apurado um *score* médio de gravidade de 3.

Eficácia a Curto Prazo

Em 12 (80%) dos doentes houve uma resposta inicial positiva à terapêutica com ciclosporina. Foi considerada resposta positiva quando ocorreu alteração dos critérios de gravidade clínica (de colite severa para moderada ou ligeira). A melhoria clínica verificou-se, em média, após $3,3 \pm 2,1$ dias (mín-1; máx-9) de tratamento (Figura 1). Os três enfermos com resposta inicial negativa foram sujeitos a colectomia urgente.

Uma reavaliação endoscópica levada a cabo em 8 doentes, após o ciclo de ciclosporina IV, mostrou uma descida para 2 do *score* médio de gravidade. Novo exame endoscópico, realizado no final da terapêutica com ciclosporina oral, revelou um decréscimo para 1 do valor médio do aludido *score*.

Eficácia a Longo Prazo

Dez (83%) dos respondedores iniciais foram posterior-

Quadro 1 - Características clínicas e laboratoriais dos doentes

Característica	Valor
Média de Idades (anos)	$33,5 \pm 14,5$
Sexo (M/F)	6/9
Tempo Médio de Evolução da CU (anos)	$31,6 \pm 72,8$
Extensão da CU (Esquerda/Pancolite)	3/12
Média de Hemoglobina (g/dl)	$9,3 \pm 1,7$ (N 13,3-17,7)
Média de Albumina (g/l)	$2,7 \pm 0,6$ (N 3,5-5,2)
Média de PCR (mg/dl)	$8,4 \pm 5,2$ (N <0,5)

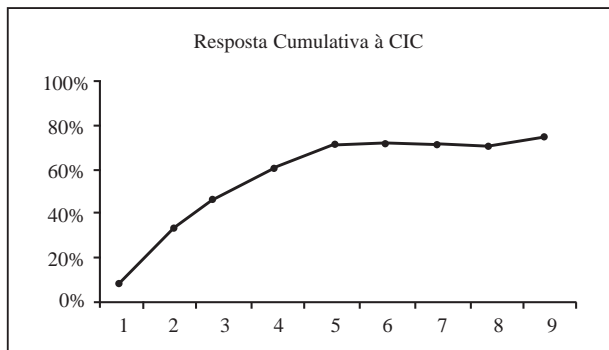


Figura 1 - Resposta clínica cumulativa à ciclosporina IV [percentagem de respondedores expressa em intervalos diários (dia-0 a dia-9)].

mente sujeitos a tratamento com azatioprina (AZA) ou 6-mercaptopurina (6-MP). Nos dois doentes sobrantes, reacções de intolerância prévia contra-indicaram a prescrição de qualquer destes imunossuppressores.

Verificou-se recidiva clínica em 8 (67%) dos 12 casos com resposta inicial positiva à ciclosporina. De facto, em 7 doentes observou-se um novo surto agudo de CU, tendo em 1 outro surgido uma lesão de pioderma gangrenoso. Estas recorrências foram controladas com sucesso, apenas com a reinstituição da ciclosporina, em 4 indivíduos, tendo um igual número, no entretanto, requerido colectomia. No total destes 8 casos de recidiva, o tempo médio de remissão clínica prévia cifrou-se em $8,4 \pm 8,0$ meses (mín-1; máx-24), ou seja, o dobro do valor do mesmo parâmetro observado nos 4 casos associados a colectomia - $4,2 \pm 2,2$ meses (mín-1; máx-6).

No global, 53% (n = 8) dos doentes foram poupados ao tratamento cirúrgico. Dito de outro modo: a terapêutica com ciclosporina propiciou - em associação a outros fármacos com ela prescritos - uma eficácia mantida do tratamento médico em 67% dos respondedores iniciais (Figura 2). Com efeito, aquando do último controlo, 8 daqueles doentes encontravam-se assintomáticos, sob medicação com mesalazina, AZA ou 6-MP, sem necessidade de corticoterapia.

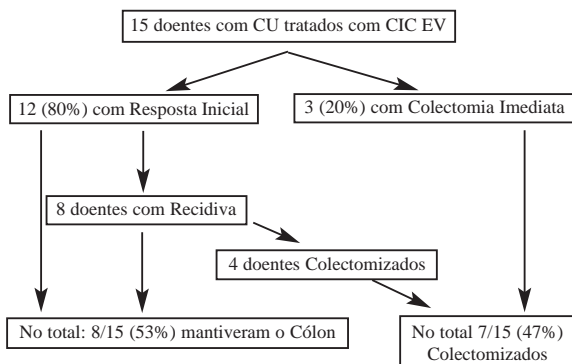


Figura 2 - Resultados finais da terapêutica com ciclosporina.

Perfil de Segurança

No que respeita ao perfil de segurança da terapêutica com ciclosporina, verificaram-se 9 complicações em 6 doentes (40% dos casos): cefaleias (n = 2), leucopenia (n = 1), anemia (n = 1), esofagite herpética (n = 1), hirsutismo (n = 1), candidíase oral (n = 1), hipertensão arterial (n = 1) e hiperplasia gengival (n = 1).

Em somente 1 doente os efeitos colaterais (associação de leucopenia, anemia e esofagite herpética) impuseram a interrupção da terapêutica, sendo de salientar que o mesmo se encontrava simultaneamente medicado com a azatioprina. Não se verificaram situações de nefrototoxicidade, hepatotoxicidade, convulsões ou casos de sépsis.

Nos indivíduos sujeitos a tratamento cirúrgico a mortalidade foi nula e a morbilidade pouco significativa. De facto, apenas um doente necessitou de reintervenção cirúrgica por um quadro de suboclusão devido a complicações mecânicas (bridas).

DISCUSSÃO

A ciclosporina é um macrólido imunossupressor que inibe a resposta imune de tipo celular através do bloqueio da produção da interleucina 2 pelas células T activadas (9,10).

Desde o trabalho pioneiro de *Lichtiger & Present* que a ciclosporina se tem revelado eficaz no tratamento da CU severa refractária aos corticóides sistémicos, constituindo uma alternativa à colectomia imediata (1-3). Nestas situações, propõe-se a administração da ciclosporina em regime IV até à indução da remissão clínica, com posterior transição para a via oral, durante 3 a 4 meses, enquanto se aguarda o efeito pleno da AZA/6-MP. Habitualmente, após o controlo do episódio agudo, inicia-se a toma de AZA ou 6-MP como terapêutica de manutenção, uma vez que a utilização da ciclosporina por longos períodos é considerada demasiado tóxica (4). Na presente série, a taxa de resposta inicial positiva à ciclosporina foi de 80%, cifra esta sobreponível à verificada noutros estudos (1,2,9). Também, e a exemplo do relatado em outros trabalhos, a melhoria clínica ocorreu, em média, após 3 dias de tratamento. Esta rapidez de acção da ciclosporina IV possibilita que a decisão sobre uma eventual colectomia possa ser tomada ainda no decurso da primeira semana de terapêutica (4).

Subjacente à resposta clínica inicial positiva, constatou-se uma significativa melhoria do quadro endoscópico, verificável - contrariamente ao assinalado em outros estudos (9) - logo após o final do tratamento com ciclosporina IV e reforçada com a ulterior administração oral do fármaco.

No que respeita, por sua vez, à eficácia a longo prazo da ciclosporina, os dados da literatura são manifestamente divergentes. Assim, ao lado de estudos (4,7) que asseveram que apenas 1/3 dos doentes submetidos à terapêutica em análise são subtraídos aos inconvenientes da cirurgia, outros existem (2,13) que relatam respostas sustentadas ao tratamento médico em cerca de 2/3 dos respondedores iniciais à ciclosporina. Os resultados da presente série favorecem a eficácia a longo prazo da ciclosporina. Com efeito, após um período médio de *follow-up* de quase 4 anos, 67% dos respondedores iniciais mantiveram o cólon, sendo que, no total, mais de metade (53%) dos doentes foram poupados ao tratamento cirúrgico. Para esta cifra, contribuiu, decerto, a administração adicional de AZA e/ou 6-MP, a qual foi possível em mais de 80% dos doentes com resposta inicial positiva. De facto, os antimetabólitos da purina têm-se revelado sobremaneira eficazes no tratamento de manutenção da CU severa, prévia indução da remissão dos episódios agudos com ciclosporina, de tal sorte, que alguns Autores chegam mesmo a questionar o benefício da administração deste fármaco nos doentes resistentes ou intolerantes à AZA (2,5,14). Todavia, os resultados da actual série contrariam opiniões mais extremas, uma vez que, nos dois doentes em que não foi possível a administração dos referidos fármacos, se verificou uma resposta mantida no decorrer do *follow-up*.

Por outro lado, de acordo com os resultados da presente série, será de esperar que metade dos casos que recidivam respondam favoravelmente à reinstituição da terapêutica médica com ciclosporina. Tal será tanto mais provável quanto maior for o período de remissão clínica prévia. Diversamente, um período de remissão clínica prévia curto (6 meses) parece associar-se, mais frequentemente, com a necessidade dum controlo cirúrgico da recorrência.

Finalmente, são vários os efeitos colaterais nocivos atribuídos à ciclosporina, destacando-se, pela sua potencial gravidade, a nefrotoxicidade, as convulsões e as infecções oportunistas (11,12). Na presente série não se observou qualquer complicação grave. Com efeito, no único caso de morbilidade virtualmente significativa, as complicações (leucopenia associada a anemia e esofagite herpética) surgiram no contexto de imunossupressão dupla (ciclosporina e AZA) e reverteram facilmente com a simples suspensão da terapêutica. Os restantes efeitos secundários ocorridos foram ligeiros e transitórios, com pouco impacto no bem-estar dos doentes. Esta baixa toxicidade poderá ter resultado da criteriosa observância dos seguintes cuidados: monitorização apertada dos níveis sanguíneos da ciclosporina, colesterol e magnésio; duração limitada (3-4 meses, no máximo) da terapêutica; utilização de doses de ciclosporina

IV geralmente inferiores a 4 mg/Kg. De facto, estudos recentes comprovam que o uso de ciclosporina IV em doses mais baixas (na ordem dos 2 mg/Kg) não acarreta prejuízo em termos de eficácia e está associada, muito provavelmente, a um melhor perfil de segurança (9,10).

Pese embora os resultados assinalados, convirá realçar que a utilização da ciclosporina, na CU severa refractária à corticoterapia sistémica, implica um tratamento de longa duração, com uma vigilância clínica e laboratorial apertada, particularmente nos três meses iniciais. Deste modo, a vontade e a capacidade psicológica do doente são factores essenciais a ter em conta no processo de decisão terapêutica (14). Tal é tanto mais relevante quanto a alternativa é a cirurgia, procedimento actualmente associado com muito baixas taxas de morbimortalidade - como também se verificou na presente série, susceptível, ainda para mais, de isentar o doente do risco de desenvolvimento futuro de carcinoma colo-rectal (14). Ainda assim, os resultados obtidos, no presente estudo, comprovaram a eficácia da ciclosporina na indução da remissão da CU severa refractária à corticoterapia sistémica e, para além disso, atestaram a ocorrência dum resposta sustentada, a longo-prazo, em 2/3 dos doentes com resposta inicial positiva. Mesmo as recidivas clínicas poderão responder favoravelmente (50% dos casos) à reinstituição do fármaco, particularmente se associadas a um período de remissão prévia superior a 6 meses. Os aludidos resultados demonstraram, igualmente, um muito razoável perfil de segurança da ciclosporina, desde que observados os critérios de uma rigorosa monitorização clínica e laboratorial.

Em conclusão: Uma elevada eficácia a curto e longo prazo, e um aceitável perfil de segurança, junto com uma qualidade de vida no mínimo sobreponível (15), tornam a terapêutica com ciclosporina uma alternativa credível à cirurgia, no tratamento da CU severa refractária à corticoterapia sistémica.

Correspondência:

Maria João Moreira
Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da
Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Telefone: 239 400 634
Fax: 239 701 517
E-mail: mj.moreira@netcabo.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *New Engl J Med* 1994; 330: 1841-45.
2. Cohen RD, Stein RB, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroent* 1999; 6: 1587-92.
3. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 1990; 336: 16-19.
4. Carbonnel F, Boruchowiez A, Ducloux B, Soule J C, Lerebours E, Lemann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short and long term responses. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2471-76.
5. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:1323-9.
6. Magro F, Mesquita N, Dinis-Ribeiro M, Correia M, Pereira P, et al. Ciclosporina em colites graves. Abstract. *GE Jornal Português de Gastroenterologia* 2001. 6, p15.
7. Baert F, Hanauer S. Cyclosporine in severe steroid-resistant UC: Long-term results of therapy. *Gastroenterology* 1994; 106: 648.
8. Feldman M, Friedman L, Sleisenger M. *Gastrointestinal and liver disease*. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 2059.
9. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4mg/kg versus 2mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-31.
10. Rayner CK, McCormack G, Emmanuel AV, Kamm MA. Long-term results of low-dose intravenous cyclosporin for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003. 18 :303-308.
11. Dunkley P, Jewell. Management of acute severe colitis. *Clinical Gastroenterology* 2003; 17: 89-103.
12. Gionchetti P, Rizzello F, Habal F., Morselli C., Amandini C. et al. Standard treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2003; 21: 157-67.
13. Kornbluth A, Lichtiger S, Present D, Hanauer S. Long-term results of oral cyclosporine in patients with severe ulcerative colitis: a double-blind, randomized, multi-center trial. *Gastroenterology* 1994; 106 A714.
14. Hanauer SB. Medical therapy for ulcerative colitis 2004. *Gastroenterology* 2004; 126:1582-1592.
15. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporin. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 1-10.