

Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn

Autor: Francisco Portela

Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia

A terapêutica da doença de Crohn tem que ter em consideração, entre outros elementos, a marcada heterogeneidade nos segmentos intestinais envolvidos, no comportamento predominante e na gravidade. Assim, as normas que se possam propor, devem constituir linhas de orientação que ajudem a estabelecer a estratégia terapêutica mais correcta mas não dispensando a avaliação e discussão individualizada de cada paciente.

SALICILATOS

Introdução:

O uso dos salicilatos na doença de Crohn é, actualmente, um tema controverso, encontrando-se na literatura posições divergentes. Estes fármacos foram reservados desde sempre para o tratamento da doença ligeira baseado nos dados iniciais dos estudos cooperativos, americano e europeu, que mostravam alguma eficácia da salazopirina e noutros estudos que pareciam evidenciar eficácia da messalazina. Estes dados iniciais foram, entretanto, contraditados pelo resultado de dois estudos adicionais e de uma meta-análise que, embora positiva, mostrou uma diferença para o placebo de muito discutível significado clínico.

Em relação ao tratamento de manutenção, nomeadamente após indução de remissão com terapêutica médica, existem múltiplos ensaios clínicos, três meta-análises e uma revisão Cochrane. Embora com alguns resultados positivos, no global não permitem indicar os salicilatos como terapêutica de manutenção.

Por outro lado, e quando se analisam os resultados de séries populacionais,

verifica-se que existe uma importante percentagem de doentes que nunca utilizou outras terapêuticas, nomeadamente corticosteróides ou imunossuppressores.

Recomendações:

Os salicilatos não devem constituir base da terapêutica da doença de Crohn, nomeadamente da terapêutica de manutenção.

Quando usados devem ser administrados em dose de 3 a 4 g por dia, tendo, porém, em conta que nos pacientes com sintomas muito ligeiros o não medicar ou suspender o tratamento após um curso terapêutico limitado é também uma opção.

Na doença ligeira com envolvimento do íleo terminal e cólon direito deve ser considerado como alternativa o uso de budesonido.

CORTICOESTERÓIDES

Introdução:

Os corticosteróides são habitualmente usados para tratar pacientes com doença de Crohn moderada a grave. Exceptuam-se as formas tópicas e o budesonido, com as primeiras a serem usadas muitas vezes como complemento de outros fármacos e o segundo porque tem indicação na doença ligeira.

O budesonido pode ser considerado como a primeira escolha para a doença de Crohn ligeira a moderada localizada ao íleo terminal e/ou cólon ascendente. Esta opção fundamenta-se, não só em ensaios randomizados e controlados que mostram vantagem em relação ao grupo placebo, mas também em dados que mostram a sua superioridade em relação aos salicilatos. Nos ensaios que

suportam o seu uso a resposta foi avaliada às 8 semanas, ou posteriormente, e a superioridade em relação ao 5-ASA não é objectivável até às 4 semanas.

Tal como foi referido inicialmente os corticosteróides são habitualmente usados para o tratamento de pacientes com sintomas considerados moderados a graves. A estes podem ser associados os doentes que não responderam ao budesonido. As moléculas mais extensamente estudadas são a prednisolona e a metilprednisolona e a sua eficácia encontra-se documentada, desde há mais de duas décadas, em ensaios randomizados e controlados designadamente nos trabalhos cooperativos norte-americano e europeu.

Recomendações:

O budesonido deve ser usado na dose de 9 mg por dia, em 1 ou 3 tomas. Recomendam-se 4 a 8 semanas de tratamento seguidas de redução para 6 e posteriormente 3 mg com intervalos de 4 semanas.

Nos corticosteróides ditos sistémicos recomenda-se um mínimo de 40 mg de prednisolona ou equivalente, podendo ir-se até 1 mg / kg. Recomenda-se igualmente que se evitem administrações prolongadas e que se inicie a diminuição da dose após duas a quatro semanas de tratamento. Esta diminuição poderá ser de 10 mg semanais até aos 20 mg dia e de 5 mg a partir daí. Recomenda-se que a terapêutica com corticosteróides seja acompanhada por medidas profilácticas da osteoporose.

IMUNOSSUPRESSORES

Os imunossuppressores para os quais

existe evidência de eficácia no tratamento da doença de Crohn são a azatioprina / 6 mercaptopurina e o metotrexato.

Azatioprina / 6MP

Introdução:

A 6-mercaptopurina e sobretudo a sua pró-droga azatioprina são os imunossuppressores mais utilizados. Embora seja consensual que a sua actuação se faz através dos metabolitos 6-tioguanina o mecanismo de acção exacto permanece desconhecido.

Existem estudos, incluindo duas revisões Cochrane, com resultados positivos tanto na indução da remissão como na terapêutica de manutenção.

Recomendações:

A principal indicação para o uso da azatioprina são os doentes corticoides dependentes, nomeadamente aqueles que necessitam de dois ou mais ciclos de corticoesteróides por ano, os doentes nos quais a diminuição da dose de prednisolona além dos 15 mg determina uma reagudização e aqueles em que se verifica uma recidiva precoce (6 semanas).

A dose preconizada é de 2.5 mg / kg / dia, podendo variar entre os 2 e os 3 mg. O tempo de latência até ao efeito clínico é de 2-3 meses e portanto a avaliação do resultado e sobretudo a suspensão do fármaco por ineficácia não deve ser considerada até que decorram pelo menos 3 meses desde o início do tratamento.

Os pacientes devem ser submetidos a análises periódicas (hemograma) para detecção de alterações hematológicas, sugerindo-se avaliações com intervalos de 1 a 2 semanas durante os primeiros

dois meses, após os quais o intervalo será alongado para 3 meses. Para além da leucopenia o paciente deve ser alertado para os efeitos secundários mais frequentes, nomeadamente um quadro de náuseas e dispepsia, muitas vezes auto-limitado, a pancreatite aguda e a toxicidade hepática. Os riscos infecciosos e neoplásico, nomeadamente de linfoma, devem ser abordados na perspectiva de que, embora reais, são pequenos e largamente compensados pelo previsível efeito benéfico do fármaco. Nos doentes em remissão prolongada (4 anos) recomenda-se que a eventual suspensão do fármaco seja discutida com o paciente, na perspectiva que, mesmo nestas circunstâncias, existe um pequeno aumento na taxa de recidivas.

Metotrexato

Introdução:

É menos usado que a azatioprina na doença de Crohn embora não haja qualquer evidência de que seja menos eficaz. A existência de alguns estudos preliminares com resultados promissores levou a que fossem desenhados e concluídos dois estudos randomizados avaliando a eficácia do fármaco no tratamento de pacientes em fase aguda e em manutenção. Ambos os estudos apresentaram resultados positivos, significativamente superiores ao placebo.

Recomendações:

As indicações para o uso do metotrexato são sobreponíveis às da azatioprina e incluem os pacientes intolerantes a esta. A dose recomendada é de 25 mg administrados uma vez por semana durante 16 semanas, a qual pode ser diminuída para 15 mg nos pacientes em

remissão e utilizada como terapêutica de manutenção. A via de administração deve ser, pelo menos inicialmente, parentérica (intra-muscular ou subcutânea), podendo, nos pacientes sem compromisso do intestino delgado e que estejam a usar doses inferiores a 20 mg, ser eventualmente usada a via oral.

Recomendam-se avaliações analíticas regulares (hemograma e bioquímica hepática) e a discussão dos efeitos secundários com o paciente deve incluir, para além da mielotoxicidade (menos frequente que na azatioprina), a possibilidade de pneumonite, de toxicidade hepática e ainda a teratogenicidade que contraindica a gravidez e a lactação durante a medicação. A periodicidade dos controlos analíticos pode ser semelhante à da azatioprina.

Nos pacientes com intolerância gastrointestinal a associação de 5 mg de áci-

do fólico por semana costuma ser eficaz.

Apesar de ser consensual a vigilância das provas hepáticas não está recomendada a realização sistemática de biopsia.

TERAPÊUTICA BIOLÓGICA

Infliximab

Introdução:

O infliximab foi o primeiro agente biológico aprovado para o tratamento da doença de Crohn. Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra o TNF α humano e que se aproxima já da sua primeira década de uso clínico. A sua eficácia em pacientes com doença de comportamento penetrante ou inflamatório, independentemente da localização, encontra-se documentada em diversos estudos randomizados e controlados. Para além disso foi demonstrada a sua capacidade de pro-

Agudização. Fármacos segundo a gravidade da doença

Doença Ligeira	Budesonido	Messalazina; sulfassalazina
Doença Moderada	Budesonido, Corticosteróides sistémicos	Azatioprina / Metotrexato Infliximab
Doença Grave	Corticosteróides Infliximab	Azatioprina Metotrexato

Doses recomendadas na doença de Crohn

	Agudização	Manutenção
Salicilatos	1 g 3 a 4 id	1 g 3 a 4 id
Budesonido	9 mg id	
Corticosteróides	40 mg (prednisolona) id	
Azatioprina	2 a 3 mg / kg / dia	2 a 3 mg / kg / dia
Metotrexato	25 mg / semana	15 mg / semana
Infliximab	5 mg / kg às 0, 2 e 6 semanas	5 mg / kg 8 em 8 semanas

mover a cicatrização da mucosa e a sua eficácia como terapêutica de manutenção, permitindo reduzir o número de internamentos e cirurgias abdominais.

Não existem estudos randomizados que esclareçam definitivamente sobre a necessidade de associar imunossuppressores ao inflixilab e sobre quando parar a terapêutica nos doentes em remissão.

Recomendações:

O inflixilab deve ser utilizado em pacientes que não respondam às terapêuticas de primeira e segunda linha, nomeadamente corticoesteróides e imunossuppressores. Nos doentes corticodependentes, que não responderam a um dos imunossuppressores, considera-se adequado a utilização imediata do inflixilab sem ser efectuada uma segunda tentativa com o outro fármaco.

Nos doentes corticorresistentes com sintomas graves ou fístulas clinicamente significativas é adequada a utilização imediata do inflixilab concomitantemente com a introdução de um imunossupressor.

A dose recomendada é de 5 mg / kg administrados por perfusão endovenosa durante duas horas. O esquema de indução inclui três administrações às 0, 2 e 6 semanas. Os pacientes que não respondam ao esquema de indução devem suspender o inflixilab e serem considerados para outras alternativas terapêuticas. Os doentes com resposta ao esquema de indução devem iniciar infusões de manutenção com intervalos de 8 semanas.

Os pacientes com resposta inicial, que entretanto a perderam, podem caso não existam alternativas terapêuticas, serem tratados a intervalos mais curtos (até 4 semanas) ou com dose de 10 mg / kg.

A médio prazo e quando em remissão

prolongada a manutenção ou suspensão do tratamento deve ser equacionada com o paciente, tendo em atenção, entre outros factores, a complexidade e gravidade de cada caso, terem ou não sido esgotados os tratamentos com imunossuppressores antes do início do infliximab e a alternativa cirúrgica.

O perfil de efeitos secundários deve ser partilhado com o doente começando por investigar os possíveis antecedentes de tuberculose e seguindo, neste aspecto particular, as normas nacionais para doentes imunodeprimidos. A possibilidade de reacções às infusões, na grande maioria das vezes de escassa gravidade, deve ser discutida bem como o risco de outras infecções e de linfoma.

NOVAS TERAPÊUTICAS

Existem diversos fármacos em avaliação na terapêutica da doença de Crohn. De entre os mais promissores pelos resultados alcançados nos ensaios clínicos destacam-se o adalimumab, o certolizumab e o natalizumab, com os dois primeiros a actuarem no $TNF\alpha$ e o último na integrina $\alpha4$.

Neste momento não é ainda possível apresentar recomendações formais para a sua utilização fora de ensaios ou programas de "compassionate use". 