

Mestrado Integrado em Medicina

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA
COLITE ULCEROSA**

Miguel Angelo Medeiros dos Santos – ICBAS-UP

Orientadora:

Marta Salgado Rodrigues

Porto, Junho de 2011

Resumo

A Colite Ulcerosa (CU) é uma doença inflamatória crónica que começa no recto e pode estender-se, em continuidade, a segmentos mais próximos do cólon. A prevalência é de 1/10000 indivíduos, sendo maior a incidência nos países do norte da Europa, no entanto, recentemente a incidência tem aumentado nos países meridionais.

Os processos de conhecimento da causa destas doenças inflamatórias crónicas do intestino têm sido lentos, no entanto, têm-se verificado avanços no conhecimento de factores predisponentes, nomeadamente ambientais e genéticos. O sistema imunológico da mucosa intestinal desempenha uma acção central na inflamação e na lesão tecidual. A estimulação deste sistema provoca activação das células B e T, dos macrófagos e de outras células do sistema imunológico e não imunológico que segregam anticorpos, citocinas, metabolitos do oxigénio e outros produtos, que em conjunto, provocam inflamação não específica. Enquanto a IL-1 e o FNT- α são responsáveis pela inflamação intestinal, outras têm uma potente actividade anti-inflamatória, tais como o antagonista do receptor da IL-1, IL4 e a IL-10. Assim, a perpetuação da inflamação ou cura podem depender do equilíbrio entre a produção de citocinas pró vs anti-inflamatórias.

Em virtude do desconhecimento da causa ou causas destas doenças, não há tratamento médico curativo, pelo que o tratamento de cada doente deve ser seleccionado racionalmente a partir de um conjunto de fármacos.

No seguimento de recentes avanços no entendimento da patogénese da doença, um conjunto de novas terapias tem sido proposta para a abordagem terapêutica destes pacientes. Recentes formulações de Aminosalicilatos, novos Glucocorticóides com segurança significativamente maior e recentes progressos no entendimento do metabolismo das tiopurinas conduziram ao aparecimento de novos tratamentos.

Uma nova série de fármacos implicados em terapias biológicas, uso de antibióticos e probióticos e técnicas de leucoferese estão também entre as importantes opções terapêuticas a oferecer a estes pacientes.

Assim esta tese tem como proposta fazer uma revisão das mais recentes abordagens terapêuticas que poderão inibir de uma forma mais específica e selectiva as moléculas efectoras que poderão actuar de uma forma mais eficaz e com menos efeitos laterais.

Palavras-chave: Colite Ulcerosa; Aminosalicilatos; Glucocorticóides; Imunomoduladores; Antibióticos e Probióticos; Terapia Biológica; Leucoferese

Abstract

Ulcerative Colitis (UC) is a chronic inflammatory disease that begins in the rectum and may extend in continuity, to the more proximal segments of the colon. The prevalence is 1 / 10000 individuals, with a higher incidence in northern European countries, but, recently the incidence has increased in southern countries.

The processes of knowledge of the cause of these chronic inflammatory bowel diseases has been slow, however, there have been advances in the knowledge of predisposing factors, including environmental and genetic factors. The intestinal mucosal immune system plays a central action in inflammation and tissue injury. Stimulation of this system causes activation of B and T cells, macrophages and other immune cells and not immune to secrete antibodies, cytokines, oxygen metabolites and other products, which together cause non-specific inflammation. While IL-1 and TNF- α are responsible for intestinal inflammation, others have a potent anti-inflammatory activity, such as the receptor antagonist IL-1, IL4 and IL-10. Thus, the perpetuation of inflammation and healing, may depend on the balance between production of pro vs. anti-inflammatory cytokines.

Due to the presently unknown etiology of these diseases, there is no curative medical treatment, so treatment of each patient should be rationally selected from a group of drugs. Because of recent advances in understanding the pathogenesis of the disease, a set of new therapies has been proposed for the therapeutic approach of these patients.

Recent formulations of aminosalicylates, with new Glucocorticoids with significantly greater security and recent progress in understanding the metabolism of thiopurines led to the emergence of new treatments.

A new series of drugs implicated in biological therapies, antibiotics and probiotics and leukapheresis techniques are also among the important treatment options to offer these patients.

So this thesis is proposed to review the latest therapeutic approaches that may inhibit a more selective and specific effector molecules that can act more effectively and with fewer side effects.

Keywords: ulcerative colitis, aminosalicylates; Glucocorticoids; Immunomodulators; Antibiotics and Probiotics, Biological Therapy, leukapheresis

Introdução

As Doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de doenças crónicas que envolvem a inflamação do trato gastrointestinal. Incluem a colite ulcerosa (CU), que afecta somente o cólon, a doença de Crohn (DC), que pode afectar todo o trato gastrointestinal e a Colite Não Classificada, que consiste na inflamação do cólon que não apresenta características que permitam a sua classificação em DC ou CU.¹

A faixa etária para o início da CU fica entre os 15 e os 30 anos. Um segundo pico ocorre entre os 60 e os 80 anos, sendo a relação entre homens e mulheres de 1:1.

A incidência e prevalência podem variar consoante a localização geográfica e a raça dos pacientes e embora estejam estabilizadas em áreas de alta incidência como a América do Norte e Norte da Europa, elas continuam a subir em regiões de baixa incidência e prevalência como Sul da Europa e Ásia. 2 Na América do Norte, a incidência e prevalência variam entre de 2,2 e 14,3 por 100.000 habitantes e os 37 a 246 por 100,000 habitantes, respectivamente. Na Europa a incidência varia entre o 1,5 a 20,3 por 100,000 habitantes e prevalência os 21 a 43 por 100,000 habitantes. ²

Em contraste, estudos demonstraram baixa incidência, 0,6 a 6 por 100,000 habitantes em outras partes do mundo, como na Ásia, África e América Latina.²

Embora a sua etiologia exacta permaneça desconhecida, o resultado de estudos em modelos animais, genética humana e ensaios clínicos forneceram novas informações importantes sobre esta doença intestinal crónica e imuno-mediada.³

Estes estudos indicam que a CU é uma doença heterogénia, caracterizada por várias anormalidades genéticas que conduzem a uma resposta excessivamente agressiva das células T a um subconjunto de bactérias entéricas comensais. O início e reactivação da doença são desencadeados por factores ambientais que transitoriamente quebram a barreira da mucosa, estimulam a resposta imune ou alteram o equilíbrio benéfico ou patológico das bactérias entéricas. ³

Susceptibilidade Genética

Factores genéticos foram ligados ao desenvolvimento de CU e a suportar esta associação está a observação que a história familiar é um dos factores de risco mais importantes para o desenvolvimento desta doença. ⁴ Embora um progresso dramático tenha sido feito para decifrar a arquitectura genética da doença de Crohn, a CU foi deixada para trás, praticamente sem estudos relevantes publicados até muito recentemente. Embora ambas as doenças sejam consideradas

como pertencentes ao mesmo espectro de patologias, o primeiro gene claramente associado com doença de Crohn (CARD-15) não parece predispor a Colite Ulcerosa em nenhum dos estudos em que foi testado. Esta constatação apontou algumas diferenças na patogenicidade entre as duas doenças e lembrou os geneticistas da contribuição mais modesta da genética para a predisposição para a CU que se reflecte num menor índice de concordância da doença entre gémeos monozigóticos e dizigóticos (10% contra os 37% da D.C.).^{5, 6}

Dos mais de 60 loci que aumentam a susceptibilidade à Doença Inflamatória Intestinal (DII), 21 já foram confirmados como exclusivos à CU e outros 26 identificados em ambas. Áreas bem estabelecidas de interesse na genética da CU estão os genes do Human Leukocyte Antigen (HLA) e a sinalização pela IL23 e IL10. A região do MHC (Major histocompatibility complex) do cromossoma 6 que engloba os genes o HLA é a área mais bem estabelecida de associação com DII e a sua relação com CU foi descrita pela primeira vez há 10 anos atrás.⁶

A associação mais consistente foi com o HLA DRB1*0103, uma variante rara na região 42,43 no HLA de classe II. Este tem uma frequência de menos de 2% nos países europeus e populações caucasianas da América do Norte e está ausente nos japoneses. Na população caucasiana com CU a relação é maior nos pacientes com doença extensa, nos pacientes que não respondem à terapêutica médica e nos pacientes com manifestações extra-intestinais, incluindo estomatite aftosa, artrite e uveítes. Nos portadores do HLA DRB1*0103 a incidência de CU extensa ou pancolite sobe para 7,4 – 11%.⁶

HLA –DRB1*1502 (referido como HLA-DR2) foi fortemente associado ao aumento de susceptibilidade de CU na população japonesa.⁷

Uma nova linhagem celular de células T auxiliares, Th17, que produz exclusivamente a citocina pró inflamatória interleucina 17, tem sido referida como tendo um papel importante em várias doenças inflamatórias. A IL23 é também importante pelo seu potencial para promover a Th17 e demonstrou poder desempenhar um papel determinante no controlo do balanço diferencial entre Th1/Th17 da CU.⁸

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que leva a um enfraquecimento do sistema imunológico activado.⁹ É expressa por diferentes células do sistema imune inato e adquirido, incluindo células Th1,2 e Th17, subconjunto de células T reguladoras, células dendríticas, macrófagos, mastócitos e células NK.⁶

Foram descritos defeitos na sinalização da IL-10 em células mononucleares da lâmina própria nos pacientes com CU e recentemente, uma forte associação entre o marcador rs3024505 imediatamente a jusante do gene da IL-10 e a presença de CU foi estabelecida no adulto.⁶

Factores Ambientais

O papel crítico dos factores ambientais é fortemente apoiado pelas recentes tendências mundiais da epidemiologia das DII.¹⁰ Os factores ambientais mais fortemente identificados são o consumo de tabaco e apendicectomia.¹¹

Um estudo confirmou o efeito protector do consumo de tabaco contra o aparecimento de CU, após o seu desenvolvimento pode melhorar o seu curso e a sua suspensão após o diagnóstico era prejudicial para estes pacientes.¹¹

Teoricamente vários mecanismos podem explicar porque motivo o risco é baixo em pessoas com história de apendicite aguda na infância ou adolescência. Um desses mecanismos poderia ser a resposta inflamatória induzida durante o curso da apendicite na infância ou linfadenite mesentérica, que de alguma forma induzisse uma alteração imunológica duradoura da mucosa do cólon, que acabará por proteger esses indivíduos de desenvolver CU. Um segundo mecanismo, poderia ser a presença de características genéticas que conferem protecção contra Colite Ulcerosa estarem intimamente ligada a genes de susceptibilidade para apendicite ou em sentido inverso, os genes de susceptibilidade para CU poderem estar intimamente associados a um traço genético desconhecido que protege contra apendicite (“hipótese de desequilíbrio de ligação”).¹²

O papel de outros factores como a dieta, contraceptivos orais ou infecções por micobactérias atípicas na infância/adolescência na expressão da doença permanece incerto. Num estudo caso-controlo não foram detectadas associações dietéticas, além de uma associação marginalmente significativa e positiva com a percentagem crescente do consumo de energia total de ácidos gordos poliinsaturados (OR= 1,19(IC 95% IC=0,99-1,43)p=0,07).¹³ Por sua vez, uma metanálise realizada fornece evidência de uma associação entre o uso de contraceptivos orais e o desenvolvimento de DII, em particular doença de Crohn mas não demonstrou existência de uma associação significativa, para o desenvolvimento de CU com a toma de contraceptivos orais.¹⁴

A microflora entérica pode estimular a resposta imune por funcionar como adjuvante ou por funcionar como antigénios. Como adjuvante activa a resposta imune inata, incluindo as células dendríticas e outras células apresentadoras de antigénios e como antigénios estimula a expansão clonal de células T que, selectivamente, reconhecem o antigénio através do seu receptor de células T.¹⁵ As bactérias comensais, incluindo organismos isolados da mucosa de pacientes com CU, como *Fusobacterium varium* demonstraram capacidade de aumentar

significativamente os níveis de IL-8 e TNF- α , activar os sistemas de sinalização celular e desencadear no hospedeiro respostas inflamatórias.¹⁶

Mediação Imune

A resposta imune tem sido implicada na patogénese das Doenças Inflamatórias Intestinais, incluindo a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa.¹⁷ Os pacientes com ambas as doenças apresentam uma resposta imune inata (macrófagos, neutrófilos) e adquirida (células T e B) activada e uma diminuição da tolerância às bactérias entéricas comensais.¹⁸

A presença de anticorpos circulantes contra as células epiteliais do cólon na CU foi o primeiro indício de auto-imunidade nas doenças inflamatórias intestinais.¹⁹ Os ANCA, imunoglobulinas predominantemente da classe IgG que reagem com as enzimas dos grânulos primários dos neutrófilos e lisossomas de monócitos estão presentes nos pacientes com CU. Esta, está associada a um grupo particular de anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos, com reactividade perinuclear na imunofluorescência indirecta (p-ANCA) que podem ser encontrados entre os 40 a 80% dos indivíduos com CU. Os antígenos que reconhecem estes anticorpos ainda não foram identificados com clareza e poderão ser um marcador da reactividade às bactérias entéricas.²⁰

Por fim os anticorpos IgG, especialmente IgG1 contra hTM5 foram demonstrados tanto na circulação como na cultura de células da lâmina própria na mucosa dos pacientes com CU.²¹ Relativamente à imunidade celular o perfil das células T na colite ulcerosa tem sido mais difícil de caracterizar. Esta doença foi considerada como tendo perfil TH2 mas as concentrações de IL-4 e IL-5, que são normalmente elevadas nas respostas TH2 têm sido variáveis nos tecidos de pacientes com CU.²²

Fuss os seus colegas sugerem que a CU apresenta uma resposta TH2 atípica, mediada por células T NK que segregam IL-12. Estas células T NK são activadas por células apresentadoras de antígenos (APC) que expressam a molécula CD1d do MHC, que apresenta lípidos ao invés de antígenos de proteína às células T.²²

Sub populações de células T são estimuladas por APC, nomeadamente as células dendríticas. Estas células são encontradas num estado inactivo na lâmina própria e placas de Peyer do intestino normal e têm a capacidade única para activar as células T “naive”. As APC interagem com as células T de várias maneiras, seja pela ligação a moléculas co-estimuladas (CD40, CD40- $\hat{\text{A}}$ -ligante, CD80- $\hat{\text{A}}$ -CTLA4, ICOS, etc), seja mediante a apresentação de um antígeno na superfície do MHC que é reconhecido pelo receptor das células T, ou pela secreção

de citocinas com IL-6, IL-12, IL-23 ou IL-10. Cada um destes sinais contribui para o fenótipo de células T e seu estado de activação.²³

Abordagem ao Tratamento

Os objectivos do tratamento da CU são induzir, manter a remissão, manter uma nutrição adequada, diminuir as complicações associadas ao tratamento e à doença e por fim melhorar a qualidade de vida dos pacientes.²⁴

Do ponto de vista prático, a extensão endoscópica e a severidade clínica determinam a abordagem terapêutica inicial. Vários factores devem ser considerados na determinação da terapia ideal para os doentes com CU e baseado nos achados clínicos e endoscópicos, a severidade e extensão da doença podem ser caracterizados. A severidade pode ser classificada em ligeira, moderada, grave ou fulminante.²⁵

Pacientes com doença ligeira têm menos de 4 dejectões diárias, com e ou sem sangue, ausência de sinais sistémicos de toxicidade, e velocidade de sedimentação normal. A doença moderada é caracterizada por mais de 4 dejectões diárias e com sinais mínimos de toxicidade, enquanto na doença severa se manifesta por mais de 6 dejectões diárias e sinais de toxicidade evidenciados por febre, taquicardia, anemia ou elevação da velocidade de sedimentação.²⁶ Na doença fulminante os pacientes apresentam mais de 10 dejectões diárias, hemorragia contínua, sinais de toxicidade, distensão abdominal e dilatação do cólon.²⁵

Novas terapêuticas

Aminosalicilatos

O tratamento padrão de primeira linha para a CU leve a moderada é com 5-aminosalicilato, que está disponível em formulações orais e rectais (tópicas).²⁶ A questão fundamental é saber se a lesão é distal, isto é, abaixo do ângulo esplénico e ao alcance da terapia tópica (rectal) ou extensa, ou seja, proximal ao ângulo esplénico e necessária terapia sistémica.²⁷

Várias formulações orais têm sido desenvolvidas e utilizadas na CU. A Sulfassalazina, foi a primeira formulação de 5-ASA que se mostrou eficaz no plano terapêutico para o tratamento da CU e tem sido amplamente prescrita nas quatro últimas décadas, devido à sua eficácia e baixo custo. No entanto está associada a um número de eventos adversos dose-dependentes (incluindo cefaléias, dispepsia, náuseas e alergias).²⁸

Pacientes com insuficiência renal pré-existente, outras drogas potencialmente nefrotóxicas, ou presença de comorbidade, devem ter a função renal monitorizada durante a administração 5-ASA. Muitos clínicos acreditam que a creatinina e hemograma completo devem ser requisitados a cada 3-6 meses durante a terapia aminosalicilatos.²⁹

Uma série de novas formulações orais de 5-ASA também utilizam bactérias colônicas para liberar o fármaco activo, mas não contêm sulfapiridina.

Balsalazide (Colazal; Salix Pharmaceuticals, Inc., Morrisville, NC, EUA) compreende uma molécula 5-ASA azo ligada a um derivado do ácido benzóico. Quando comparado com mesalazina em doses equivalentes, induziu a remissão completa dos sintomas e colite ulcerosa aguda em uma proporção maior de pacientes. Em particular, em pacientes resistentes com doença do lado esquerdo foi demonstrado ter uma maior probabilidade de atingir remissão. Balsalazide foi benéfica em pacientes com sintomas noturnos. Tem uma eficácia similar na manutenção da remissão quando comparado com sulfasalazina e mesalazina e requer duas a três administrações diárias (1,5 a 3mg). A vantagem de balsalazide em relação a outros compostos de ácido 5-aminossalicílico é a sua tolerância superior com o mínimo de efeitos colaterais.³⁰

Apesar da efectividade do 5-ASA, até 60% dos pacientes não tomam seus medicamentos tal como prescritos.³¹ Em geral, o paciente que não adere é estatisticamente mais provável que seja do sexo masculino (67% versus 52% em pacientes aderentes, respectivamente), do estado civil solteiro (86% versus 53%), ter doença que do lado esquerdo em vez de pancolite (83% versus 51%), ou tomar quatro ou mais medicações concomitantes (60% versus 40%).³²

Assim, novas formulações de 5-ASA estão a surgir. Mesalazine com MMX Multi Matrix System ® (MMX™) (Lialda, Shire) de 5-ASA foi concebida para ser administrada uma vez ao dia. Mesalazine MMX está actualmente aprovada para a indução da remissão da UC nos Estados Unidos e na indução e manutenção da remissão clínica e endoscópica da UC leve a moderada na Europa. A dose actualmente licenciada da MMX mesalazina é de dois a quatro comprimidos de 1,2 g/dia. A dose recomendada para a manutenção da remissão é de 2,4 g/d.³³

Com base em estudos recentes, a maioria dos doentes com patologia activa, com CU leve a moderada pode ser capaz de atingir a remissão, incluindo a resolução completa dos sintomas e cicatrização da mucosa e permanecer livre de recidiva durante pelo menos um ano com a MMX. Além disso, doses crescentes ou prolongadas com esta terapia poderá impedir o uso da terapia subsequente com esteróides ou outras terapias imunossupressoras. A conveniência de Mesalazine MMX dada uma vez por dia pode melhorar o sucesso do tratamento global, através da melhoria da adesão do paciente.³⁴

Novas formulações estudadas com o objectivo de fornecer doses menos frequentes e de mais fácil administração aos pacientes estão a ser estudadas.³⁵

Formulações em saquetas de 5-ASA, como grânulos Pentasa ou Salofalk permitem grandes doses num formato preferido por alguns pacientes e também têm sido testadas para eficácia na base de uma dose por dia.³⁶ Estudos pré-clínicos de farmacocinética que analisaram a quantidade de 5-ASA libertado pelas saquetas (Pentasa 2g dia) comparado com comprimidos convencionais em voluntários saudáveis mostraram uma exposição sistémica semelhante e liberação similar do fármaco activo no íleo terminal e cólon ascendente.³⁷ Num ensaio de fase III, dose única diária de 3 g de mesalazina (grânulos Salofalk) foi tão eficaz quanto 1 g de mesalazina três vezes ao dia para o tratamento de UC.³⁸

Aminosalicilatos Tópicos

Os aminosalicilatos tópicos podem ser administrados na forma de enemas, supositórios ou espuma. O uso de enemas permite que a medicação seja administrada no ângulo esplénico em 95% dos pacientes, enquanto os supositórios são utilizados para tratar a doença dos 15 a 20 cm da margem anal. Estes agentes podem ser utilizados como uma monoterapia alternativa ou como adjuvante dos agentes orais nos pacientes com CU do lado esquerdo. São efectivos na indução da remissão nos pacientes com CU distal, ligeira a moderada. As doses standard para induzir remissão são de 1 a 4 g de enema administrados à noite ou 1 a 1,5g de supositórios de mesalamine à noite ou divididos em dois durante o dia.

A administração de mesalamina tópica é tão eficaz como a oral e a sua combinação pode ser mais efectiva que a toma única de mesalamina oral no regime de manutenção. Nos pacientes que recebiam apenas terapia oral em relação aos que eram sujeitos a terapias combinadas, a recidiva foi de 69% e 39% respectivamente.³⁹

Glucocorticoides

Os corticosteróides são a forma mais eficaz de tratamento para induzir a remissão na colite ulcerosa moderada mas o seu uso sistémico pode ser associado a efeitos colaterais importantes, mesmo durante o tratamento a curto prazo.⁴⁰ Em adultos com doença activa, a prednisolona oral a 40 mg / dia, tem-se mostrado mais eficaz do que 20 mg / dia, mas o aumento da dose para 60 mg / dia não foi mais eficaz e resultou em mais efeitos laterais.⁴¹

Não existe nenhuma evidência de estudos controlados para sugerir a duração ideal do curso do tratamento ou do desmame do fármaco e os corticóesteróides em doses moderadas não foram demonstrados serem melhor do que o placebo na manutenção de pacientes livre de recidiva a longo prazo.⁴²

A frequência e severidade da toxicidade dos esteróides é significativa e pode envolver muitas actividades metabólicas em virtualmente quase todos os órgãos. Estes efeitos secundários incluem características cushingoides, distúrbios emocionais e psiquiátricos, infecções, glaucoma e cataratas. O exame oftalmológico anual é recomendado para pacientes com uso crónico de esteróides.⁴³ As complicações adicionais incluem lesão da mucosa gastrointestinal, atraso na cicatrização e doença metabólica óssea. Esta última pode ser apresentada por osteopenia e osteoporose, ou por uma acentuada fractura óssea ou osteonecrose.⁴⁴

Podem ainda ocorrer alterações metabólicas que incluem hiperglicemia, retenção de sódio e edema, hipocalémia, alcalose metabólica e hiperlipidémia. Os pacientes com esteróides de uso crónico correm ainda o risco de insuficiência adrenal se a sua administração cessar ou se o desmame ocorrer subitamente.⁴⁵

Num estudo recente, quando 86 (de um total de 136) pacientes com CU foram tratados com corticosteróides, 51%, tiveram uma resposta completa, 31% parcial e 18% nenhuma resposta em 30 dias. Num ano, 55% estavam em remissão sem esteróides, 17% eram dependentes de esteróides, 21% realizaram cirurgia e 7% saíram do follow up.⁴⁶

Uma formulação de libertação controlada, compreendendo cápsulas revestidas com uma camada gastro-resistente foi desenvolvida, a metasulfobenzoato de prednisolona oral (Predocol). Num estudo duplo-cego randomizado, Rhodes et al. comparou a eficácia e a segurança de metasulfobenzoato de prednisolona (predocol) com prednisolone oral em 181 pacientes com DC activa. 59 pacientes receberam Predocol 40 mg / dia por 6 meses, 61 pacientes 60 mg / dia por 6 meses, e 61 prednisolona 40 mg oral / dia durante duas semanas, reduzida para zero depois de 8 semanas, seguido por placebo até seis meses. As taxas de remissão em 2 meses, foram 46%, 28% e 41%, respectivamente. As taxas de remissão em 6 meses também não diferiram significativamente entre os grupos de tratamento. Predocol 40 mg / dia, teve efeitos colaterais significativamente menores do que prednisolona convencional.⁴⁷

Imunomoduladores

Tiopurinas

Os esteróides oferecem um alívio rápido e eficaz dos sintomas numa grande proporção dos pacientes com doença inflamatória intestinal (IBD), tanto com a doença de Crohn (DC) como nos doentes com colite ulcerosa (CU). Embora a maioria dos pacientes inicialmente respondam aos corticosteróides, depois de um ano, aproximadamente 25% tornam-se esteróides dependentes.^{48, 49} Assim, após a indução da remissão, a segunda prioridade da terapia é manter uma remissão clínica.⁵⁰ O uso de tiopurinas, azathioprina (AZA) e 6-mercaptopurine (MP) é mais frequente para os indivíduos esteróide-dependentes, na doença de Crohn,⁵¹ uma vez que estes medicamentos têm-se mostrado eficazes tanto na indução e, principalmente, na manutenção da remissão da doença.⁵²

Têm sido surpreendentemente poucos os ensaios clínicos controlados, a maioria dos quais foram realizados há décadas atrás, com pequenas amostras, dosagem inadequada de AZA e outras limitações.⁵³

Um efeito poupador de esteróides clinicamente significativo é obtido através do tratamento com tiopurinas, não só em pacientes com DC, mas também em pacientes com CU.^{54, 55, 56} O número de internamentos acumulado diminuiu significativamente durante o tratamento com AZA, tanto em pacientes com DC como com CU,⁵⁷ Além disso, verificou-se que o número total de intervenções cirúrgicas em doentes tratados com AZA / MP diminuiu após o início do tratamento com tiopurinas.⁴⁵ Finalmente, alguns autores avaliaram a mortalidade associada à medicação na DII e descobriram que o uso de imunomoduladores (principalmente AZA e MP) foi associado a uma diminuição de 50% na mortalidade em UC.⁵⁸

Poucos estudos compararam directamente a eficácia da terapêutica tiopurina entre a CU e CD. Kull e Beau⁵⁹ comparou a eficácia de 6 meses de AZA em pacientes com CU (30 pacientes) e DC e verificou que as taxas de remissão clínica foram ligeiramente superiores para a CU do que para pacientes com DC (77% vs 70%), além de que o completo desmame de corticosteroides foi obtido com maior frequência em CU do que em pacientes com doença de DC (59% vs 30%). Verhave et al.⁶⁰ concluíram que pacientes com CU tratados com AZA responderam de forma semelhante aos seus pares com DC, mais ainda, eles concluíram que o efeito benéfico ocorreu um mês mais cedo nos doentes CU do que em pacientes com DC. Fraser et al.⁶¹ mostraram que a AZA tem maior probabilidade de alcançar a remissão em pacientes com CU do que com o CD

(58% vs 45%), mas foi igualmente eficaz para a manutenção da remissão. Em resumo, pode-se concluir que a AZA parece pelo menos tão eficaz na CU como em pacientes DC.

AZA parece ser igualmente eficaz para o tratamento da DC e da CU, apoiando a conclusão de que as tiopurinas representam a primeira opção no tratamento de doentes corticoresistentes e corticodependentes. O estudo defende ainda, uma utilização mais generalizada e mais precoce de AZA / MP nesses pacientes. Uma vantagem adicional é que existe uma vasta experiência com esses medicamentos na comunidade de gastroenterologia, eles são mais fáceis de gerir do que as terapias biológicas e o custo do tratamento é muito baixo. Assim, a Associação Americana de Gastroenterologia publicou recentemente orientações para o uso desta terapia médica na DII e concluiu, que os pacientes com CU corticóide-dependentes devem ser tratados com AZA ou 6-MP.⁶²

No entanto, sua utilização tem sido dificultada pela alta incidência de reacções adversas medicamentosas graves. Os efeitos secundários mais frequentes foram a intolerância gastrointestinal (náusea e vômitos), mielotoxicidade, pancreatite aguda e hepatotoxicidade.⁶³

Metotrexato

Nas doenças inflamatórias intestinais (DII), a eficácia clínica do metotrexato tem sido estabelecida para pacientes com doença de Crohn esteróide-dependentes (CD), em adultos e também em crianças refractárias ou intolerantes ao tratamento com tiopurinas.⁶⁴

O metotrexato pode ser administrado por via oral, IM, SC. Com a administração oral, o metotrexato é absorvido no jejuno, com boa biodisponibilidade em doses abaixo de 15 mg. Acima deste limiar a taxa de absorção pode diminuir entre 30% -70% em relação á administração sc ou i.m.⁶⁵ As administrações s.c. ou i.m. apresentam uma biodisponibilidade semelhante mas a administração sc é normalmente melhor tolerada.⁶⁶

Em pacientes com DII há poucos dados comparando a eficácia clínica nos modos oral e parenteral de administração. Num estudo retrospectivo, pacientes com metotrexato parental tiveram resultados superiores nas taxas de remissão a longo prazo em relação aos pacientes com metotrexato oral⁶⁷, enquanto essa diferença não foi encontrada em estudos retrospectivos.⁶⁸

Num estudo clínico prospectivo do tratamento com metotrexato em pacientes com CU por Oren et al, os pacientes foram retirados do estudo por efeitos colaterais como leucopenia transitória, cefaléias, e erupção cutânea grave.⁶⁹

Os eventos adversos mais frequentemente observados em doses baixas com a terapia com metotrexato estão associados com o trato gastrointestinal e incluem anorexia, náusea e menos

frequentemente, estomatite ou diarreia. Efeitos adversos mais graves incluem hepatotoxicidade, supressão da medula óssea,⁷⁰ e raramente pneumonite por hipersensibilidade e infecções oportunistas.⁷¹ O metotrexato é um teratogênico conhecido e é contra-indicado em grávidas.⁷²

Devido a esses efeitos colaterais potencialmente graves, uma avaliação específica é recomendada para pacientes antes do início da sua administração.

Num estudo recente realizado em pacientes com colite ulcerosa, observou-se uma resposta clínica geral em 22 dos 32 pacientes (68%). Além disso, o metotrexato também pareceu proporcionar um efeito poupador de esteróides. Altas taxas de resposta foram também relatadas em estudos publicados, um estudo retrospectivo de 50 pacientes, intolerantes ou não que responderam à azatioprina oral com MTX (20 mg / semana) relatou uma taxa de resposta de 72% e uma taxa de remissão de 42%.⁷³

Dada a falta de grandes estudos prospectivos a investigar o uso do metotrexato em pacientes com CU activa em doses que foram clinicamente eficazes na indução da remissão em pacientes com DC, não podem ser retiradas grandes conclusões a partir dos dados publicados.

Dois ensaios clínicos para avaliar a eficácia de metotrexato na CU estão em andamento ou em fase de planeamento. Um estudo iniciado em França, "Comparison of Methotrexate vs Placebo in Steroid-Refractory Ulcerative Colitis (METEOR)" está actualmente a investigar a eficácia de metotrexato 25 mg / semana, administrada por via sc comparado com o placebo na indução da remissão clínica (www.ClinicalTrials.gov; NCT00498589). Um segundo ensaio clínico ", Randomized, double blind, prospective trial investigating the efficacy of methotrexate in induction and maintenance of steroid free remission in ulcerative colitis (MERIT-UC)" está em preparação. Estes ensaios devem fornecer uma avaliação rigorosa da eficácia de metotrexato na indução e na terapia de manutenção da C.U.⁷⁴

Ciclosporina

A ciclosporina é um poderoso fármaco imunossupressor, utilizado principalmente para a prevenção da rejeição em pacientes transplantados. Há evidências que suportam o uso de ciclosporina por via intravenosa para pacientes com colite ulcerosa severa, que são refractários ao tratamento com corticosteróides. Porque a maioria dos efeitos adversos associados com a ciclosporina são dose-dependentes, o tratamento deve ser iniciado com 2 mg / kg / dia. As doses subsequentes devem ser ajustadas com base na concentração sanguínea da ciclosporina de 150-250 ng / mL. A ciclosporina deve ser usada apenas para induzir a remissão e servir como uma "ponte" para terapia de manutenção com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Neste momento, não

existem dados suficientes para apoiar o uso a longo prazo da monoterapia com ciclosporina para evitar a cirurgia ou a manutenção da remissão.⁷⁵

Os efeitos secundários associados á ciclosporina são leves na maioria dos pacientes, no entanto alguns podem ser perigosos e incluem nefrotoxicidade, hipertensão, distúrbios neurológicos (parestesias, tremores), e hiperlipidemia.⁸⁶ O clínico deve seguir de forma adequada os pacientes, verificando regularmente os níveis do fármaco no soro.⁷⁶

Tacrolimus

O tacrolimus é um antibiótico macrolído e embora o seu modo de acção seja semelhante ao da ciclosporina, o seu efeito imunossupressor é 3-10 vezes maior in vitro, 10-20 vezes maior in vivo e sua absorção intestinal é mais confiável, mesmo em a presença de doença gastrointestinal. É aprovado actualmente para a prevenção da rejeição do enxerto em pacientes submetidos a transplante de fígado ou rins.⁷⁷

Tacrolimus, pode ou parece ser também eficaz para pacientes com CU refractária aos esteroides. Um estudo controlado randomizado demonstrou a eficácia e segurança do tacrolimus oral para induzir a remissão de CU refractária, entretanto, poucos estudos têm avaliado o resultado a médio e longo prazo da terapia com tacrolimos em pacientes com CU refractários à terapia convencional. Num estudo efectuado sobre os efeitos a longo prazo e segurança do tacrolimus em pacientes com CU refractária⁷⁸, a administração a longo prazo é eficaz e bem tolerada, embora devemos ter em mente que os eventos adversos graves, incluindo, nefrotoxicidade, hiperglicemia, hipertensão e doenças infecciosas podem ocorrer durante a terapia do tacrolimus.⁷⁹

Em geral, o Tacrolimus é um fármaco útil e bem tolerado, que deve ser considerado como agente alternativo no tratamento das DII, especialmente naqueles que são intolerantes ou refractários aos imunossuppressores convencionais. No entanto, mais dados são necessários para determinar os a eficácia a longo prazo e segurança do Tacrolimus.⁷⁹

Antibióticos e Probióticos

O tratamento com antibióticos em doenças inflamatórias intestinais tem uma longa tradição e é amplamente utilizado. As indicações para a terapia antibiótica são amplas, a partir de situações específicas, como abscessos e fístulas, em pacientes com doença grave.⁸⁰

Poucos estudos existem na colite ulcerosa. Estudos recentes concluíram que as manifestações convincentes da eficácia dos antibióticos na colite ulcerosa são escassas.⁸¹ No

entanto, num estudo de avaliação da terapia combinada de antibióticos para a CU activa, incluindo os casos com doença refractária ou dependentes de esteróides, foram estudados 25 pacientes com UC activa, incluindo 17 casos esteróide-dependentes ou refractários. Esses pacientes receberam amoxicilina três vezes ao dia 500 mg, 500 mg de tetraciclina tid e metronidazol 250 mg t.i.d. por duas semanas, bem como o tratamento convencional. Aos 3 e 12 meses após o tratamento antibiótico, o score endoscópico foi significativamente menor em comparação com aqueles antes do tratamento ($P < 0,001$ e $P < 0,05$, $P < 0,01$, respectivamente). Os scores histológicos também diminuíram significativamente em 12 meses, em comparação com antes do tratamento ($P < 0,01$). As taxas de resposta clínica em pacientes dependentes de esteróides foram 60% e 73,3% em 3 e 12 meses, respectivamente, sendo 50% em 12 meses em pacientes córtico-refratária. Nenhuma toxicidade grave relacionada com a droga foi observada durante o ensaio.⁸¹ Este longo estudo sugere duas semanas de terapia combinada de antibióticos para ser eficaz e seguro em pacientes com CU activa, incluindo aqueles com doença córtico-refratária ou dependente.⁸²

Assim, parece que o papel dos antibióticos na CU ainda está em aberto e estudos futuros são necessários para melhor esclarecer a sua importância em doentes com CU tanto activa como inactiva.

Probióticos são microorganismos não patogênicos que conferem benefícios à saúde do hospedeiro, melhorando o equilíbrio microbiano do trato gastrointestinal. Até agora, dos muitos candidatos, uma cepa específica (*Escherichia coli* Nissle 1917) e uma mistura de oito diferentes tipos de bactérias têm demonstrado de forma convincente a eficácia terapêutica em estudos controlados (VSL#3).⁸³ A terapia de manutenção na CU e terapia de prevenção, surgiram como áreas em que a terapia probiótica oferece uma alternativa terapêutica válida para os tratamentos actuais.

Enemas de *E. coli* Nissle (ECN) foram investigados na CU. A eficácia dependente da dose da ECN rectal comparado com placebo foi observada em pacientes com CU distal, leve a moderada. Assim pode representar uma opção efectiva e bem tolerada de tratamento alternativo ou complementar aos aminosalicilatos aplicada topicamente ou glicocorticóides. Enemas com 40 ml ECN parecem ser mais promissores.⁸⁴

A preparação probiótica que consiste numa mistura de oito espécies de bactérias do ácido láctico (VSL#3), foi combinada para ser eficaz na prevenção de surtos de bolsite refractária^{85,86}, como agente profilático para o desenvolvimento de bolsite após formação de bolsa ileo anal⁸⁷ e na manutenção da remissão da CU⁸⁸. Em contraste com as evidências demonstradas por VSL #

3 na prevenção e manutenção da remissão da CU, o papel do VSL#3 na doença aguda activa permanece por determinar. VSL#3 é uma mistura probiótica que parece ter actividades anti-inflamatórias tanto nos organismos vivos⁸⁹, bem como no seu DNA⁹⁰.

Num estudo de 2005 o tratamento de doentes com CU moderada, não respondendo à terapia convencional, com a mistura de probióticos VSL # 3 resultou em uma combinação de indução de resposta/remissão de 94%.

Nenhum evento adverso foi observado, apenas um leve edema. Só uma minoria dos pacientes estava com uso concomitante de mesalamine, corticosteróides e anitmetabolitos de purina antes do tratamento com VSL # 3. Resultados sugerem que a administração oral de altas doses de VSL # 3 podem tratar eficazmente CU activa e não está associada a efeitos adversos graves.⁹¹

Um ensaio clínico recente demonstrou que o tratamento de pacientes com Bifidobacterium do leite fermentado em comparação com placebo leva a uma diminuição significativa no score clínico índice de actividade, bem como uma diminuição significativa nos scores endoscópicos e histológicos após 12 semanas de tratamento.⁹²

No entanto, uma preocupação adicional quanto à segurança do uso de probióticos foi recentemente levantada. Dois estudos randomizados mostram que uma mistura de 6 de bactérias probióticas (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. lactis*, *B. bifidum* e *B. infantis*) usado para tratar pacientes com pancreatite aguda grave aumentou o risco de mortalidade,⁹³ embora esta mistura de bactérias inibiam o crescimento da maioria dos patógenos que causava as complicações da pancreatite em estudos animais.⁹⁴ Portanto, uma análise criteriosa dos efeitos tóxicos e metabólicos dos probióticos em humanos é necessária para a segurança do paciente, principalmente em pacientes criticamente doentes ou imunocomprometidos.⁹⁴

Terapias Biológicas

Anti-TNF

Infliximab

Infliximab, um anticorpo monoclonal anti-TNF- α tem sido utilizado para o tratamento da CU. Dois grandes ensaios randomizados controlados, “The Active Ulcerative Colitis Trials 1 e 2 (ACT 1 e ACT 2), avaliaram a eficácia de infliximab para a indução e manutenção da remissão em 728 pacientes adultos com moderada a grave CU activa, tratados ao longo de 54 semanas. Neste estudo o infliximab demonstrou duplicar a taxa de remissão em comparação com placebo.

Aproximadamente um terço dos pacientes em cada ensaio tinha doença refractária aos esteróides. Para o ACT 1, a resposta clínica em 8 semanas foi significativamente maior em pacientes que tinham infliximab (5 e 10 mg / kg) em comparação com placebo e melhora clínica e endoscópica foi relatada em aproximadamente 60-70% da população do estudo, em comparação com cerca de 40% no grupo tratado com placebo. As taxas de remissão foram substancialmente mais elevadas em doentes tratados com infliximab, assim como reduções significativas de hospitalizações relacionadas com CU e procedimentos cirúrgicos.

Análise mais aprofundada dos ensaios ACT 1 e 2 demonstraram que o infliximab foi associado a uma redução da colectomia (hazard ratio 0,57, 95% CI 0,37-0,89) durante o ensaio, mas se esse benefício é mantido, permanece obscuro.⁹⁵

Em pacientes com moderada a severa CU refractária aos corticosteróides e / ou imunomoduladores, uma revisão sistemática concluiu que infliximab é eficaz na indução da remissão clínica, resposta clínica, promove a cicatrização da mucosa e reduz as taxas a curto prazo de colectomia. As diretrizes da ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) também suportam o uso de infliximab em doença resistente. Mais estudos são necessários para confirmar a eficácia a longo prazo de infliximab na CU e avaliar se o uso precoce previne colectomia a longo prazo.

Infliximab tem um papel comprovado em pacientes com CU aguda grave, embora a magnitude do efeito clínico ainda precisa ser determinado em estudos maiores. Num estudo multicêntrico controlado com placebo, os pacientes com CU moderada a grave que não responderam a pelo menos 3 dias de esteróides intravenosos foram randomizados para infliximab 5 mg / kg ou placebo. Um número significativamente menor de pacientes aos quais foi administrado infliximab (29%) necessitou de colectomia em 90 dias, em comparação com pacientes que receberam placebo (67%), embora este estudo tenha envolvido uma amostra relativamente pequena.⁹⁶

As terapias biológicas carregam um perfil de risco específico que deve ser considerado. Dos 484 pacientes nos ensaios ACT que receberam infliximab, 17 eventos adversos graves ocorreram. Oito pacientes desenvolveram pneumonia, uma tuberculose, uma histoplasmose (que mais tarde morreu), e houve quatro casos de neoplasia maligna (provavelmente pré-existent, mas apresentados durante o período do estudo) e três neuropatias.⁹⁷

Tendo em conta que, pelo menos, 10% dos pacientes a cada ano tem que parar a terapia por causa da intolerância e / ou perda de resposta, surgiu uma necessidade importante para desenvolver outros agentes anti-TNF, incluindo outros anticorpos monoclonais para TNF.⁹⁸

Adalimumab

Adalimumab (ADA) é um anticorpo monoclonal de IgG1 anti-TNF- α , que é administrado por via subcutânea. Os resultados de eficácia e segurança do ADA na indução da remissão da CU activa moderada a grave foram recentemente publicados. Neste estudo 18,5% dos pacientes do grupo com ADA 160 mg/80 mg e 10,0% do grupo com ADA 80 mg/40 mg entraram em remissão na 8ª semana, em comparação com 9,2% do grupo placebo. Eventos adversos graves ocorreram em 7,6%, 3,8% e 4,0% dos pacientes do grupo placebo, ADA 80 mg/40 mg, e ADA 160 mg/80 mg, respectivamente.

O ADA foi seguro e eficaz para a indução da remissão clínica em pacientes com CU activa moderada a grave e que não obtiveram resposta com corticosteroides e/ou imunossuppressores. A eficácia da ADA em pacientes com UC que perderam a resposta ou se tornaram intolerantes ao Infliximab também foi estudada em um pequeno número de pacientes. A terapia de indução de ADA, com 160 mg/80 mg resultou em remissão à 4ª semana em quatro dos dez pacientes enquanto três outros pacientes melhoraram clinicamente. Mais recente em pacientes com CU, que perderam resposta ao Infliximab, a administração de ADA permitiu obter uma resposta clínica na 4ª e 12ª semanas em 53% e 60% dos pacientes, respectivamente, e remissão clínica em 10% e 27% dos pacientes.⁹⁹

Os resultados do estudo mais recente em curso (de 52 semanas) de indução e manutenção do adalimumab na colite ulcerativa (NCT00408629) são aguardados.

Os efeitos secundários mais comuns são reacções no local da injeção, sendo que há um risco duas vezes maior de infecções graves com o uso do adalimumab. A sua complicação mais notável é a reactivação da tuberculose e o rastreio da tuberculose deve ser realizado de acordo com as normas do país. Infecção por fungos e outras infecções graves e atípicas também podem ser promovidas pela adalimumab e tem sido associada raramente erupções na pele.¹⁰⁰

Moléculas anti-adesão

Na era da terapia com o anti-TNF- α , os dados de dois estudos (ACT1 e ACT2) demonstraram que em pacientes com CU moderada a severa, o tratamento com anti TNF- α , comparado com placebo levou a taxas significativamente maiores de resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa.¹⁰¹ No entanto, ensaios clínicos sugerem que 30-40% dos pacientes irão deixar de ter uma resposta inicial, quando tal terapia é introduzida após o fracasso do tratamento não biológico e mais de 50% podem perder a resposta no primeiro ano.¹⁰²

Claramente, há uma necessidade de orientar caminhos alternativos envolvidos no processo inflamatório. A DII é impulsionada pelo tráfico de linfócitos da circulação para o tecido do intestino que é mediado por interações adesivas entre os linfócitos e as células endoteliais. As moléculas de adesão envolvidas representam alvos atraentes para o desenvolvimento de novas terapêuticas que devem auxiliar na resolução da inflamação existente, evitar recorrência da inflamação e potenciar o controlo da doença a longo prazo.¹⁰³

Natalizumab

A eficácia do natalizumab em ensaios para a DC activa foi demonstrada na CU¹⁰⁴, foi realizado um estudo piloto para avaliar a segurança e a eficácia de uma infusão única de 3 mg/kg de natalizumab em pacientes com CU activa, sendo que 60% obtiveram boa resposta clínica entre 2 e 4 semanas.¹⁰⁵

No entanto, o natalizumab está disponível para uso sob uma licença limitada nos EUA, para pacientes com DC e que são resistentes a outras terapias. Foi retirado voluntariamente do mercado em Fevereiro de 2005 para avaliação de segurança após 2 casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) que ocorreu num grupo de 1869 pacientes no qual natalizumab foi administrado, em combinação com interferon (IFN) - 1a (Avonex), durante um período de 2 anos para o tratamento de esclerose múltipla.¹⁰⁶

Foi actualmente reintroduzido no mercado para pacientes com esclerose múltipla e também foi aprovado nos Estados Unidos para o tratamento de Doença de Crohn. Por causa do risco de PML, natalizumab está disponível somente através de um programa de distribuição especial limitado chamado *MS-TOUCH Prescribing Program*.¹⁰⁷

Vedolizumab (MLN-02)

Foi avaliado num estudo envolvendo 181 pacientes com CU activa. Os pacientes foram randomizados para receber duas infusões intravenosas de 0,5 mg MLN02 / kg, 2 mg / kg ou placebo nos dias 1 e 29. Na 6^a semana, as taxas de remissão clínica foram de 33%, 32% e 14%, respectivamente. Resultados de curto prazo são promissores, mas dados a longo prazo são necessários para sua utilização na UC.¹⁰⁸

É provável que haja um lugar para os inibidores selectivos das moléculas de adesão específicas do intestino no tratamento da colite ulcerosa, principalmente como uma opção para pacientes que não respondem aos agentes anti-TNF. Se eficazes e seguras, estas terapias serão opções primárias e irão expandir as possibilidades terapêuticas.¹⁰⁹

Inibidores da activação das células T:

Visilizumab (Anticorpo anti-CD3)

Visilizumab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G2 que se liga especificamente a CD3 humana expressa em células T, induzindo a apoptose de células T.

Estudos de fase I e II demonstraram benefício clínicos do visilizumab em pacientes com CU grave e refractária aos esteroides intravenosos. Num estudo recente de fase I, 32 pacientes com CU activa e refractária a esteróides intravenosos foram tratados com visilizumab intravenosa na dose de 10 ou 15 µg / kg. No trigésimo dia, 84% dos pacientes apresentaram uma resposta clínica, 41% atingiram a remissão clínica e 44% alcançaram remissão endoscópica. Quarenta e cinco por cento dos pacientes não necessitam de terapias adicionais ou colectomia durante primeiro ano após a infusão. Efeitos colaterais transitórios relacionados com a libertação de citocinas, incluíam calafrios, cefaleias, febre e artralgias. Houve uma diminuição transitória nos níveis de circulação de células T, no entanto não houve registo de infecções graves.

Os resultados dos estudos de fase I em pacientes com CU foram relatados mas, infelizmente, o estudo de fase III foi suspenso em 2007, quando análise interna não mostrou benefícios.¹¹⁰

Inibidores da polarização e proliferação de Th1:

Daclizumab (anticorpo anti-receptor da IL-2 [CD25])

Daclizumab é um anticorpo monoclonal humanizado para o receptor IL-2 (CD25), que bloqueia a ligação da IL-2 ao receptor da IL-2.

Embora um estudo piloto não controlado tenha demonstrado eficácia no tratamento da CU activa, num ensaio posterior randomizado e controlado, fase II, para terapia de indução comparando administração intravenosa de daclizumab 1 mg / kg, 2 mg / kg ou placebo em 159 pacientes com CU moderada, não demonstrou evidência de eficácia superior ao placebo na indução da resposta clínica ou remissão às 8 semanas.

Assim, pacientes com CU moderada que são tratados com daclizumab não são mais propensos a entrar em remissão ou resposta às oito semanas que os pacientes tratados com placebo.¹¹¹

Basiliximab (anticorpo anti-receptor da IL-2 [CD25])

O basiliximab é um anticorpo IgG1 monoclonal que se liga ao CD25 e não está associado à liberação de citocinas.

Num ensaio não controlado 20 pacientes com CU grave e moderada e resistente aos esteróides, receberam uma dose única de 40 mg basiliximab mais terapia padrão com esteróides. Ao fim de 8 semanas, 10 dos 20 (50%) pacientes atingiram remissão clínica, às 24 semanas, 13 dos 20 (65%) pacientes estavam em remissão clínica e cinco pacientes necessitaram de colectomia. O tratamento foi bem tolerado.

O Basiliximab parece promover a remissão prolongada após um único tratamento e mostra a ser uma promessa em particular nos pacientes com CU moderada e esteróide-resistente.

No entanto, um grande estudo controlado é necessário de futuro.¹¹²

Leucoferese

Leucoferese envolve a remoção extracorpórea de leucócitos activados através de um sistema de absorção e é amplamente usado no Japão para o tratamento da CU activa. Dois sistemas estão disponíveis, que incluem tiras de acetato de celulose (Adacolumn; Otsuka Pharmaceuticals) ou um filtro de fibra de poliéster (Cellsorba; Asahi Medical Company, Tokyo, Japan). Os presentes ensaios clínicos indicam que a aférese selectiva de leucócitos remove os granulócitos activados e os monócitos/macrófagos da circulação periférica enquanto mantém grande margem de segurança.

Vários estudos observacionais e dois ensaios clínicos randomizados têm relatado a eficácia da leucoferese na CU, com uma taxa de resposta variando de 60% a 90%. É um procedimento relativamente seguro e representa uma possível terapia eficaz em alguns pacientes com UC.¹¹³

Factor de crescimento epidérmico

Os factores de crescimento, incluindo factor de crescimento transformador- β , factor de crescimento epidérmico e o factor de crescimento de queratinócitos, desempenham um papel importante na regulação da integridade da mucosa do cólon e preservando a função barreira epitelial no trato gastrointestinal.¹¹⁴

Um pequeno ensaio controlado mostrou que a adição de enemas com factor de crescimento epidérmico ao 5-ASA oral em 24 doentes com CU moderada produziu melhoria significativa nos scores clínicos e endoscópicos.

Em contraste, Sandborn et al. não mostrou nenhum benefício significativo de um factor recombinante de crescimento de queratinócitos-2 (em comparação com o placebo no tratamento da CU. Esta eficácia clínica deve ser confirmada, e os potenciais efeitos carcinogênicos na mucosa devem ser abordados em estudos futuros.¹¹⁵

Conclusão

Durante a última década assistimos ao desenvolvimento de um grande número de agentes para o tratamento de Colite Ulcerosa. Novas formulações de 5-ASA, incluindo altas doses de comprimidos e formulações em saquetas, com uma administração menos frequente, tem demonstrado eficácia na colite ligeira a moderada e na manutenção da remissão. Estes novos regimes de dosagem são susceptíveis de melhorar a adesão, embora ainda precisem de ser testados na prática clínica. Tais moléculas têm o benefício terapêutico potencial no tratamento da inflamação activa e na prevenção da inflamação e profilaxia do desenvolvimento neoplásico.

Presenciamos ainda ao aparecimento de novos glucocorticoides com menos efeitos laterais e melhor perfil de segurança, a uma melhor compreensão do uso de antibióticos e probióticos baseados na presunção de que a bactérias intestinais podem estar envolvidas na patogénese da doença e a um conjunto de agentes biológicos anti-TNF- α , assim como várias substâncias bioquímicas e moleculares específicas para o tratamento desta patologia.

Uma variedade de novas terapias da engenharia biotecnologia que visam um amplo espectro de moléculas inflamatórias está em desenvolvimento, incluindo os anticorpos anti-CD3 (Visilizumab), anticorpo anti-receptor de IL2 (daclizumab) e moléculas que bloqueiam seletivamente a migração de leucócitos e de recrutamento (MLN02).

Eficácia e segurança desses novos tratamentos exigem uma avaliação mais adicional em uma população maior de pacientes e podem potencialmente ser adicionadas como novas terapias para o arsenal terapêutico da CU.

Bibliografia

- 1- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;12:1641–1657
- 2- Loftus EV Jr: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 126:1504,2004
- 3- Sartor RB.Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. 2006 Jul;3(7):390-407.
- 4- Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al: inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 120:816, 2001
- 5- Louis E, Libioulle C, Reenaers C, Belaiche J, Georges M: Genetics of ulcerative colitis: the come-back of interleukin 10: Department of Gastroenterology, CHU of Liège, Belgium, April 2009
- 6- Alexandra I, Thompson M, Charlie W.: Inflammatory Bowel Diseases:Genetics of ulcerative colitis.volume 17,831-848, March2011
- 7- V. Annese, A. Piepoli, A. Latiano, G. Lombardi, G. Napolitano et al: HLA-DRB1 Alleles May Influence Disease Phenotype in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Critical Reappraisal With Review of the Literature:Diseases of the Colon & Rectum Volume 48, Number 1, 57-65, 2005
- 8- T Kobayash, S Okamoto, T Hisamatsu,et al: IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease, July 2008
- 9- Andersen V, Ernst A, Christensen J, Østergaard M, Jacobsen M, Tjønneland A, Krarup H, Vogel U:The polymorphism rs3024505 proximal to IL-10 is associated with risk of ulcerative colitis and Crohns disease in a Danish case-control study, *BMC Medical Genetics* **11**:82, 2010

- 10- Lakatos P; Environmental Factors Affecting Inflammatory Bowel Disease: Have We Made Progress? 27:215-225, 2009
- 11- Van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, et al; Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. 1199-207;2009
- 12- Morten F, Bo V Pedersen, et al: Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark, BMJ. 2009
- 13- Andrew R, Luben A, Olsen A et al, Diet in the Aetiology of Ulcerative Colitis: A European Prospective Cohort Study; Vol. 77, No. 1, 2008
- 14- J.A Cornish MBBCh, E Tan, et al; The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis; *The American Journal of Gastroenterology* (2008) 103, 2394–2400; April 2008
- 15- RB Sartor, Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis, *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*; :390-407; 2006
- 16- Toshifumi O, Tsutomu Y, et al: Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion: a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis, *Journal of Medical Microbiology* December 2008
- 17- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448:427.
- 18- Mow WS, Vasiliasukas EA, Lin YC et al Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. 2004 Feb;126(2):414-24
- 19- Kiron M, Livia B, Is IBD an autoimmune disorder? *Inflammatory Bowel Diseases*, Supplement: A Clinician's Guide to Common Questions in IBD Volume 14, Issue Supplement 2, pages S97–S101, October 2008

- 20- Kolls JK and Linden A (2004). Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 21.
- 21- Fuss IJ et al (2004), Nonclassical CD1d-restricted NK cells that produce IL-13 characterize an atypical th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 113: 1490-1497
- 22- Hart AL et al (2004); Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 129:50-50
- 23- Williams IR (2004); Chemokine receptors and leukocyte trafficking in the mucosal antibody in murine model of chronic colitis. *Gastroenterology* 124:410-421
- 24- S. Chinyu, R. Gary; Advanced therapy in gastroenterology and liver disease, Chapter 119, 2517, 2004
- 25- Truelove SC, Wits LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041 – 8
- 26- Sutherland L, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000543.
- 27- Lofberg R, Danielsson A, Suhr O *et al.* Oral budesonide vs. prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1713 – 8.
- 28- Myers B, Evans DN, Rhodes J, *et al.* Metabolism and urinary excretion of 5-aminosalicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut* 1987; 28: 196–200
- 29- Øresland, W.A. Bemelman, Y et al; European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management (ECCO) November 2007
- 30- K. Ragnuth, J. G. Williams; Balsalazide therapy in ulcerative colitis: 7 JUL 2008

- 31- Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, *et al.* Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2929–33.
- 32- Kane SV, Cohen RD, Aikens JEB. Predictors of non-compliance with mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2929–2932.
- 33- Kale-Pradhan PB, Pradhan RS, Wilhelm SM. Multi-matrix system mesalamine: to use or not to use. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 265–9.
- 34- Stephen B, Gary R. Lichtenstein et al; MMX Mesalamine for Induction and Maintenance Therapy in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis, *Gastroenterol Hepatology* . 2009 July; 5(7): 494–500
- 35- Kamm M, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Comparison of the efficacy and safety of SPD476, a novel, once-daily, high dose formulation of mesalamine, and Ascol with placebo for the induction of remission of mild-moderate ulcerative colitis: a phase III study. *ACG* 2005;100(Suppl.):A22.
- 36- Brunner M, Greinwald R, Kletter K, et al. Gastrointestinal transit and release of 5-aminosalicylic acid from ¹⁵³Sm-labelled mesalazine pellets vs. tablets in male healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1163-9.
- 37- Wilding IR, Kenyon CJ, Hooper G. Gastrointestinal spread of oral prolonged-release mesalazine microgranules (Pentasa) dosed as either tablets or sachet. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 163–9.
- 38- Kruis W, Gorelov A, Kiudelis G, *et al.* Once daily dosing of 3 g mesalamine (Salofalk granules) is therapeutic equivalent to a three-times daily dosing of 1 g mesalamine for the treatment of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: A-130–131
- 39- S. Chinyu, R. Gary; *Advanced therapy in gastroenterology and liver disease*, Chapter 119, 2517, 2004

- 40- J. M. Rhodes, R. Robinson et al; Clinical trial: oral prednisolone metasulfobenzoate (Predocol) vs. oral prednisolone for active ulcerative colitis; 2008 Feb 1;27(3):228-40.
- 41- Baron JH, Connell AM, Kanaghini TG, Lennard-Jones JE, Jones FA. Out-patient treatment of ulcerative colitis: comparison between three doses of oral prednisolone. BMJ 1962; 2: 441-3.
- 42- Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connell AM, Baron JH, Jones FA. Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission
- 43- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R et al. American gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2006;130:940-87
- 44- Klingenstein G, Levy RN, Kornbluth A et al. Inflammatory bowel disease related to osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:243-9
- 45- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003;348:727-34
- 46- Travis SP, Stange EF, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006;55(Suppl 1):i16-35
- 47- Rhodes JM, Robinson R, Beales I, et al. Clinical trial: oral prednisolone metasulfobenzoate (Predocol) vs. oral prednisolone for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 228-40.
- 48- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2001; 121: 255-60.

- 49- Kamm MA. Review article: maintenance of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(Suppl. 4): 21–4.
- 50- Hanauer SB. Review article: the long-term management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl. 4): 97–101.
- 51- Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 401–15.
- 52- Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000545.
- 53- Ginsburg PM, Dassopoulos T. Steroid dependent ulcerative colitis: azathioprine use is finally “evidence-based”. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 921–2.
- 54- Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi Porro G, Molteni F. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 330–3.
- 55- Gisbert JP, Nino P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228–38.
- 56- Naganuma M, Hibi T. Do immunosuppressants really work as maintenance therapy after the achievement of remission of severe ulcerative colitis? *Gastroenterol* 2002; 37: 315–7.
- 57- Gisbert JP, Nino P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228–38.
- 58- Hutfless SM, Weng X, Liu L, Allison J, Herrinton LJ. Mortality by medication use among patients with inflammatory bowel disease, 1996-2003. *Gastroenterology* 2007; 133: 1779–86.

- 59- Kull E, Beau P. Compared azathioprine efficacy in ulcerative colitis and in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 367–71.
- 60- Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990; 117: 809–14.
- 61- Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485–9.
- 62- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940–87.
- 63- J. P. GISBERT, P. NIÑO et al; Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients; 28 JUN 2008
- 64- Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; CD003459.
- 65- Kurnik D, Loebstein R, Fishbein E, et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 57–63.
- 66- Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol*. 1993; 20: 1845–1849.
- 67- Chong RY, Hanauer SB, Cohen RD. Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 35–44.
- 68- Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 614–620.

- 69- Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology*. 1996; 110: 1416–1421.
- 70- Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1086–1093.
- 71- Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1094–1099.
- 72- Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, et al. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989; 16: 313–320.
- 73- Cummings JRF, Herrlinger KR, Travis SPL, et al. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 385–9.
- 74- Hans H. Herfarth , Mark T. Osterman et al; Efficacy of methotrexate in ulcerative colitis: Failure or promise 23 FEB 2010
- 75- Published Online, 20 December 2005, www.theannals.com, DOI 10.1345/aph.1G374. *The Annals of Pharmacotherapy*: Vol. 40, No. 1, pp. 96-101. DOI 10.1345/aph.1G374 © 2006 Harvey Whitney Books Company.
- 76- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128: 1805–1811.
- 77- Wong SH. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants. *Clin Chim Acta* 2001; 313: 241–53.

- 78- Ogata H, Matsui T, Nakamura M, *et al.* A randomized dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255–62.
- 79- Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008; 22: 1–15.
- 80- Sands BE. Therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 568–82.
- 81- Toshiki U, Kimitoshi K; Efficacy of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis, including refractory or steroid-dependent cases; 23 APR 2010
- 82- Kruis W; Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease; 3 SEP 2004
- 83- Kruis W, Frick P, Stolte M, *et al.* Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with *Escherichia coli* Nissle 1917 and standard mesalamine. *Gastroenterology* 2001; 120(Suppl.): A127(Abstract)
- 84- Harald M, Thomas K *et al.*; Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2010, 10:13
- 85- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, *et al.* Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis. *Gastroenterology* 2000;119:305–9.
- 86- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, *et al.* Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108–14.
- 87- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, *et al.* Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202–9.
- 88- Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:697–8.

- 89- Borody TJ, Warren EF, Leis S, et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:42–7.
- 90- Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003;22:56–63.
- 91- Rodrigo B; Richard N; Gerald W,et al; VSL#3 Probiotic-Mixture Induces Remission in Patients with Active Ulcerative Colitis Department of Agricultural, Food and Nutritional Science; and 2Division of Gastroenterology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; 3Division of Gastroenterology, University of Bologna, Bologna, Italy; University of L’Aquila, L’Aquila, Italy; 4and Division of Gastroenterology and 5Division of Hepatology,University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
- 92- Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 1133–1141.
- 93- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 651–659.
- 94- Ridwan BU, Koning CJ, Besselink MG, et al. Antimicrobial activity of a multispecies probiotic (Ecologic 641) against pathogens isolated from infected pancreatic necrosis. *Lett Appl Microbiol.* 2008; 46: 61–67.
- 95- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, *et al.* Infliximab reduces colectomy in patients with moderate-to-severe-UC: colectomy analysis from ACT 1 and ACT 2. *Gut* 2007; 56(Suppl. III): A26.
- 96- Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, *et al.* Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805–11.

- 97- Lees CW, Ho GT, Noble CL, *et al.* A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 411–9.
- 98- Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, *et al.* Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 Crohn's disease patients: results from a single centre cohort. *Gut*. 2008;November
- 99- Taxonera C, Estellés J, Fernandez-Blanco I, *et al.* Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(3):340-348.
- 100- Su C, Salzberg BA, Adalimumab: a review of side effects July 2005, Vol. 4, No. 4 , Pages 637-641 (doi:10.1517/14740338.4.4.637)
- 101- Thukral C, Cheifetz A *et al*; Anti-tumor necrosis factor therapy for ulcerative colitis: evidence to date; 2006;66(16);2059-65
- 102- Colombel J.F., Sandborn W.J. *et al*; (2010) infliximab, azathioprine or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*.362:1383-1395.
- 103- Ghosh S, (2010);Anti-Adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease, 3(4):239-258
- 104- Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, *et al.* Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912–25.
- 105- Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S, *et al.* A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha 4 integrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 699–705.
- 106- Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, *et al.* Treatment of ulcerative

colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005;352:2499–2507.

107- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Fedorak RN, et al. Onercept for moderate-to-severe Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:888–893

108- Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha 4 beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499–507.

109- Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1370–1371

110- Plevy S, Salzberg B, Van Assche G, et al. A phase I study of visilizumab, a humanized anti-CD3 monoclonal antibody, in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 133: 1414–22.

111- Van Assche G, Sandborn WJ, Feagan BG, 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;55(11):1568–1574.

112- Creed TJ, Probert CS, Norman MN, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10): 1435–1442.

113- Beck PL, Podolsky DK. Growth factors in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 44–60.

114- Sandborn WJ, Sands BE, Wolf DC, et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double blind, placebo-controlled, dose escalation trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1355–64.

133- Sinha A, Nightingale JMD, West KP, *et al.* Epidermal growth factor enemas with oral mesalamine for mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis or proctitis. N Engl J Med 2003; 349: 350–7.

115- T. Yamamoto , A.R. Saniabadi: Factors affecting clinical and endoscopic efficacies of selective leucocytapheresis for ulcerative colitis July 2007, Pages 626-633