

MANEJO DA COLITE ULCERATIVA AGUDA GRAVE: ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Management of acute severe ulcerative colitis: a clinical update

Carlos Walter **SOBRADO**, Lucas Faraco **SOBRADO**

Disciplina de Coloproctologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO – Racional: A colite aguda grave é emergência médica, potencialmente letal e o seu tratamento permanece ainda nos dias de hoje um desafio para o clínico e cirurgião. A corticoterapia intravenosa introduzida no arsenal terapêutico na década de 50 permanece como primeira linha de tratamento, e nos pacientes refratários a tal medida, a terapia de resgate pode ser com medidas clínicas ou colectomia de urgência. **Objetivo:** Avaliar os resultados da terapia de resgate medicamentosa (ciclosporina, infliximabe e tacrolimus), suas indicações e resultados, e sugerir um guia prático para abordagem clínica. **Métodos:** Foi realizada revisão na literatura utilizando as bases Medline/Pubmed, Cochrane Library, Scielo, e informações adicionais em sites institucionais de interesse cruzando os descritores: colite aguda grave, colite fulminante e tratamento. **Resultados:** O tratamento da colite aguda grave tem evitado a colectomia em 60- 70% dos casos, desde que iniciado precocemente e com acompanhamento multidisciplinar. A ciclosporina intravenosa apesar de seus efeitos adversos, tem sido indicada naqueles casos mais graves com risco iminente de colectomia, pela sua rapidez de ação, meia-vida curta, e não aumentar os riscos de complicações cirúrgicas. A terapia com infliximabe tem sido reservada para os casos menos graves e naqueles em uso ou já expostos a imunossuppressores (AZA/6-MP). A facilidade terapêutica, seus bons resultados a curto e médio prazo, a possibilidade de terapia de manutenção e também por agir como “ponte” para ação de imunossuppressores (AZA/6-MP) tem recentemente favorecido a indicação de biológicos. A colectomia fica reservada para casos que não apresentaram resposta a terapia de resgate após cinco a sete dias de tratamento e nas complicações (megacólon tóxico, hemorragia profusa e perfuração). **Conclusões:** Os pacientes com boa resposta à terapia de resgate e não submetidos à operações de urgência, deverão ser considerados para terapia de manutenção com azatioprina, sendo procedimento cirúrgico indicado para casos selecionados.

DESCRITORES - Colite aguda grave.
Proctocolite. Megacólon tóxico.
Terapêutica.

Correspondência:

Carlos Walter Sobrado
E-mail: cwsobrado@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflitos de interesse: não há

Recebido para publicação: 29/11/2015
Aceito para publicação: 18/03/2016

HEADINGS - Acute severe colitis.
Proctocolitis. Toxic megacolon. Therapeutics.

ABSTRACT – Introduction: Acute severe colitis is a potentially lethal medical emergency and, even today, its treatment remains a challenge for clinicians and surgeons. Intravenous corticoid therapy, which was introduced into the therapeutic arsenal in the 1950s, continues to be the first-line treatment and, for patients who are refractory to this, the rescue therapy may consist of clinical measures or emergency colectomy. **Objective:** To evaluate the indications for and results from drug rescue therapy (cyclosporine, infliximab and tacrolimus), and to suggest a practical guide for clinical approaches. **Methods:** The literature was reviewed using the Medline/PubMed, Cochrane library and SciELO databases, and additional information from institutional websites of interest, by cross-correlating the following keywords: acute severe colitis, fulminating colitis and treatment. **Results:** Treatments for acute severe colitis have avoided colectomy in 60-70% of the cases, provided that they have been started early on, with multidisciplinary follow-up. Despite the adverse effects of intravenous cyclosporine, this drug has been indicated in cases of greater severity with an imminent risk of colectomy, because of its fast action, short half-life and absence of increased risk of surgical complications. Therapy using infliximab has been reserved for less severe cases and those in which immunosuppressants are being or have been used (AZA/6-MP). Indication of biological agents has recently been favored because of their ease of therapeutic use, their good short and medium-term results, the possibility of maintenance therapy and also their action as a “bridge” for immunosuppressant action (AZA/6-MP). Colectomy has been reserved for cases in which there is still no response five to seven days after rescue therapy and in cases of complications (toxic megacolon, profuse hemorrhage and perforation). **Conclusion:** Patients with a good response to rescue therapy who do not undergo emergency operations should be considered for maintenance therapy using azathioprine. A surgical procedure is indicated for selected cases.

INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa é caracterizada por processo inflamatório crônico do cólon e reto, e apesar da ampla gama de medicamentos disponíveis para seu tratamento 15-20% necessitarão de internação devido à colite aguda grave^{6,7}. Ela foi descrita por Truelove e Witts, que utilizaram os seguintes critérios para sua definição: diarreia (>6 vezes ao dia), sangramento anal, febre (>37,8° C), taquicardia (FC>90 bpm), anemia (Hb<10,5 g/dl) e elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS>30 mm)²⁸. O termo colite fulminante ou tóxica as vezes é utilizado como sinônimo de colite aguda grave, mas a priori deve ser reservado para situações mais

graves e críticas, onde observa-se quadro séptico importante, com mais de 10 episódios de diarreia/dia, anemia grave necessitando de transfusões sanguíneas, e tratamento cirúrgico iminente. O Colégio Americano de Gastroenterologia em suas diretrizes (Clinical Practice Guidelines - 2010), definiu a colite fulminante como: diarreia (> 10 evacuações por dia) associado a sangramentos retais contínuos, sinais de toxicidade sistêmicos (febre, taquicardia, hipotensão), anemia que requer transfusão e dor abdominal com distensão¹⁴.

Já megacólon tóxico refere-se ao quadro de dor abdominal aguda associado à distensão abdominal, e em radiografia simples de abdome visualiza-se cólon dilatado com > 6 cm. O megacólon tóxico pode estar presente em quadros de colite aguda severa ou fulminante, e geralmente necessita tratamento cirúrgico de urgência. Ele foi descrito em portadores de retocolite ulcerativa (RCU) em 1950, podendo ocorrer em aproximadamente 15% destes pacientes; é mais frequente em casos de colite extensa (doença macroscópica proximal ao ângulo esplênico)³.

Este estudo teve por objetivo avaliar os resultados da terapia de resgate medicamentosa (ciclosporina, infliximabe e tracolimus), suas indicações e resultados, e sugerir um guia prático para abordagem clínica.

MÉTODOS

Foi realizada revisão na literatura utilizando as bases Medline/Pubmed, Cochrane Library, Scielo, e informações adicionais em sites institucionais de interesse cruzando os descritores: colite aguda grave, colite fulminante e tratamento.

RESULTADOS

Etiologia e fisiopatologia

A colite aguda grave está frequentemente associada à doença inflamatória intestinal; porém, pode ter várias causas, tais como: infecciosas, isquêmicas e pseudo obstrução intestinal (Ogilvie). Na suspeita diagnóstica de colite grave é de grande importância excluir causas infecciosas promovidas por: citomegalovírus, *Shiguela*, *Salmonela*, *Entamoeba*, *E. Coli* enterohemorrágica e *Clostridium difficile*. Na suspeita diagnóstica deve-se evitar o uso de narcóticos, anti-inflamatórios não hormonais e anti-diarreicos, que podem precipitar o megacólon tóxico. Enema contrastado e ou colonoscopia também devem ser evitados. A retossigmoidoscopia com biópsia sem ou com mínima insuflação, pode ser realizada com objetivo de excluir citomegalovírus, infecção esta mais comum em pacientes com longa exposição aos corticoides e imunossupressores.

O mecanismo fisiopatológico que leva à distensão cólica não está completamente esclarecido, mas inúmeras evidências indicam que o processo infeccioso na presença de ulcerações colônicas levaria ao relaxamento do músculo liso com ausência de contração e inibição do reflexo gastrocólico em resposta à ação de inibidores de óxido nítrico, polipeptídeo intestinal vasoativo-VIP e substância P, com consequente dilatação²⁵⁻²⁷. A dilatação cólica e a severidade da doença, são fatores que caracterizam o megacólon tóxico. Na colite aguda a inflamação fica limitada à camada mucosa e submucosa, enquanto que no megacólon tóxico o processo inflamatório ultrapassa a camada muscular causando dilatação no cólon e podendo perfurar a parede intestinal.

Diagnóstico

O diagnóstico é suspeitado pela história e exame físico e confirmado por exames laboratoriais (hemograma, plaquetas, ureia, creatinina, sódio, potássio, albumina, VHS, proteína C reativa - PCR, provas de função hepática) e pela radiografia simples do abdome que pode confirmar a presença do megacólon tóxico pela dilatação parcial (cólon direito ou transversal) ou total do cólon.

Exames laboratoriais são importantes na avaliação da atividade inflamatória assim como grau de toxemia. Na colite aguda grave ou colite fulminante, pode-se encontrar: PCR elevada, plaquetose e hipoalbuminemia (<3,5 gr/dl). A PCR tem sido muito utilizada como fator preditivo de resposta terapêutica à corticoterapia, assim como da necessidade de colectomia. A dosagem de colesterol e magnésio séricos deve ser sempre solicitada, pois na ausência de resposta ao corticoide, pode ser necessário a utilização de ciclosporina, e pacientes com hipocolesterolemia (< 120 mg/dl) e hipomagnesemia (< 1,5 mg/dl) têm risco maior de apresentarem crise convulsiva. A ciclosporina aumenta a depuração do magnésio, e isso pode levar à hipomagnesemia sintomática, especialmente a neurotoxicidade e arritmias cardíacas. O controle dos níveis séricos de magnésio é, portanto, recomendado, particularmente na presença de sintomas/sinais neurológicos. Em mulheres em idade fértil, recomenda-se sempre realizar teste para gravidez, em virtude da toxicidade medicamentosa.

Pesquisa de toxina A e B para *C. difficile* nas fezes, retossigmoidoscopia com biópsia para pesquisa de citomegalovírus estão sempre indicados. Se a toxina para *C. difficile* for identificada, inicia-se tratamento com metronidazol ou vancomicina por via oral.

Tratamento

O tratamento tem como objetivos induzir a remissão clínica sem corticosteroides, a diminuição da morbimortalidade e a melhoria na qualidade de vida. Para atingi-los é importante a abordagem multiprofissional (coloproctologista, gastroenterologista, nutrólogo, psicólogo e enfermeiro) com atitude pró-ativa e medicação adequada.

O portador de colite aguda grave deve ser internado em unidade de terapia intensiva, deixado em jejum e iniciado as medidas de suporte (hidratação, correção de distúrbios hidroeletrólitos e da anemia), colheitas de culturas (secreções, urina, fezes e sangue), e reavaliações periódicas. Apesar do uso de antibióticos não ser indicado de rotina nesses pacientes, sempre utiliza-se o de amplo espectro (ceftriaxone 2 gr/dia + metronidazol 500 mg 8/8 h e ampicilina 1 gr 8/8 h ou ciprofloxacino 400 mg 12/12 h + metronidazol 500 mg 8/8 h + ampicilina 1 gr EV 8/8 h), que poderá ser modificado de acordo com a evolução clínica ou resultados de novas culturas. A prevenção de fenômenos tromboembólicos é de grande importância, pois sabe-se que eventos vaso-occlusivos venosos e arteriais são importantes causas da morbimortalidade em pacientes com doença inflamatória intestinal, mas sempre avaliando o risco de sangramento intestinal. Deve-se evitar imobilizações prolongadas, minimizar o emprego de cateter venoso central (evitar o PIC periférico - alto risco de trombose), suspender o uso de contraceptivos orais e o tabagismo, fazer reposição vitamínica (B6, B12 e ácido fólico) e utilizar meias elásticas. Outras medidas tromboprolifáticas como a profilaxia medicamentosa com heparina de baixo peso molecular por via subcutânea é indicada nos pacientes internados e acamados. Na colite ulcerativa grave ou fulminante a corticoterapia parenteral é o tratamento de eleição. Desde o trabalho clássico publicado em 1955 por Truelove e Witts, que destacou os benefícios dos esteroides no tratamento dos quadros de RCU agudizada; ainda hoje estas drogas são muito utilizadas no controle da doença em atividade²⁸. Antes da introdução da corticoterapia, a mortalidade em portadores de RCU grave era de 25%; nos dias de hoje é de 5-7%¹². A dose diária de hidrocortisona é 300 mg; da metilprednisolona de 60 mg em infusão contínua ou em doses fracionadas. Aproximadamente 30% dos pacientes não apresentarão melhora com os esteroides endovenosos após 3-5 dias, sendo considerados refratários à corticoterapia²⁰. Turner et al. mostraram em sua metanálise - onde avaliaram a resposta da corticoterapia em portadores de RCU grave - que 67% apresentaram boa resposta clínica³⁰. Procurando identificar fatores que poderiam prever a resposta à corticoterapia, Travis et al. após avaliarem 49 pacientes concluíram que o risco de colectomia na urgência é de 85%, naqueles pacientes que na avaliação após 72 h, persistem com mais de oito evacuações ou

com 3 a 8 evacuações/dia associado a PCR>45 mg/l²⁹ (Figura 1).

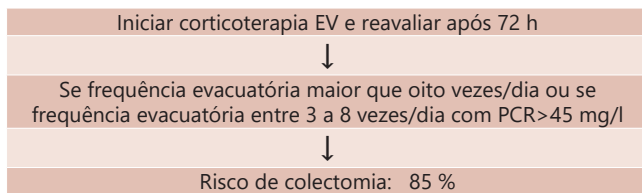


FIGURA 1 – Resposta a corticoterapia e risco de colectomia na urgência²⁹

Outros índices têm sido descritos utilizando combinação de dados clínicos (frequência evacuatória, consistência fecal, sangramento anal, dor abdominal e necessidade de transfusão); laboratoriais (Hb e Ht, PCR, albumina, VHS) e radiológicos (Rx abdome com dilatação do cólon) como preditor de colectomia¹. Lennard-Jones et al. observaram necessidade de colectomia em 55% dos pacientes que, após 48 h de corticoide intravenoso, ainda apresentavam mais de 12 evacuações por dia. Relataram ainda que a presença na radiografia simples do abdome de dilatação cólica maior que 5,5 cm ou a presença de ilhas de mucosa e edema intenso da parede cólica, estava associada à necessidade de colectomia em 75% dos casos¹⁶. Dinesen et al. relataram em seu trabalho com 750 pacientes que a taxa de colectomia foi associada à gravidade da atividade inflamatória na admissão hospitalar e ao número de internações. Neste estudo retrospectivo, concluíram que quanto maior o número de critérios clínicos associado à diarreia com sangue (>6 episódios/dia) maior a chance de colectomia¹⁵ (Tabela 1).

TABELA 1 – Correlação da colectomia com a gravidade do quadro clínico na admissão hospitalar e com o número de critérios clínicos¹

Critérios Truelove e Witts	Taxa colectomia (n= 294 hospitalizações)
Diarréia com sangue: >6 episódios/dia +	
• Frequência cardíaca: >90 bpm;	
• Temperatura: >37,8° C;	
• Hemoglobina: <10,5 g/dl	
• Velocidade hemossedimentação: >30 mm/h	
+ 1	9% (11/129)
+ 2	31% (29/94)
+ 3	48% (29/60)
+ 4	45% (5/11)

Após 48-72 h, se a equipe médica concluir pela falta de resposta clínica com corticoterapia endovenosa, a terapia de resgate (ciclosporina, infliximabe ou tracolimus) deverá ser iniciada, sendo o tratamento cirúrgico de urgência indicado nos casos de piora clínica ou complicações (sangramento profuso, perfuração ou megacólon tóxico)¹⁹.

A ciclosporina é peptídeo lipofílico, inibidor da calcineurina e tem sido utilizada desde 1980 como imunossupressor em pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos; sua utilização em portadores de RCU grave refratária aos corticosteroides ocorreu no início da década de 90. Lichtiger et al. em um estudo randomizado placebo controlado utilizando ciclosporina (4 mg/kg/dia) em portadores de RCU aguda grave refratária aos corticosteroides, encontraram resposta clínica em 9/11 (81,8%) pacientes do grupo imunossupressor e nenhuma no grupo placebo¹⁷. Este estudo foi precocemente encerrado devido aos maus resultados iniciais, sendo que cinco pacientes do grupo placebo que migraram para o grupo ciclosporina também apresentaram boa resposta. Outros estudos foram publicados, com casuísticas pequenas, não controlados, que revelaram índices de resposta clínica da ordem de 64-86%²⁴. A ciclosporina também tem sido indicada na doença de Crohn refratária aos corticosteroides e na sua forma fistulizante. A dose usualmente recomendada é 2-4 mg/kg/dia, infusão endovenosa contínua, por 10-14 dias, sendo a seguir

passado para via oral. Apesar dos bons resultados obtidos com a ciclosporina ela não tem sido largamente utilizada na prática clínica diária pelos seguintes motivos: alto custo, efeitos adversos graves (crise convulsiva, nefrotoxicidade, arritmias cardíacas, tremores, hipertensão arterial, hipercalemia, náuseas e vômitos), infecções oportunistas (*Pneumocystis carinii*), interação com outras drogas, e a necessidade de monitorização frequente. Trabalho realizado no hospital Mount Sinai (Nova York), encontrou infecção séria em 5% dos casos e mortalidade de 1,8%²⁶. Algumas medidas foram tentadas para reduzir os riscos de efeitos adversos sérios, tais como: diminuir a dose (2 mg/kg/dia), evitar hipocolesterolemia (manter colesterol total > 150 mg/dl), evitar hipomagnesemia, profilaxia de *P. carinii* (sulfametoxazol/trimetropin) e manutenção do nível sanguíneo de ciclosporina entre 200-400 ng/ml. Outra medida importante é a escolha do paciente candidato à ciclosporina; ela deverá ser evitada em pacientes hipertensos graves, com insuficiência renal, com infecção ativa, com sinais e sintomas de distúrbios neurológicos e idosos com múltiplas co-morbidades. A ciclosporina endovenosa segundo alguns estudos tem evitado a colectomia em 70-85% dos pacientes, com resultados melhores naqueles em que se fez terapia de manutenção com AZA/6-MP^{18,31}. Portanto, a ciclosporina não deve ser indicada como terapia de manutenção em longo prazo, devendo servir de ponte até a ação plena das tiopurinas ou dos biológicos. Cohen et al. mostraram que a probabilidade de se evitar a colectomia em portadores de colite aguda grave após cinco anos de seguimento foi maior naqueles que receberam ciclosporina associada a AZA/6-MP (66%) do que no grupo apenas de ciclosporina, sugerindo o benefício da associação ciclosporina e imunomodulador⁴. Com relação a qual é a dose adequada de ciclosporina endovenosa (2 ou 4 mg/kg), estudo randomizado duplo-cego realizado por grupo belga, não mostrou benefícios clínicos com dose maior, e observaram resposta clínica favorável em 85% dos pacientes em ambos grupos. Van Assche et al. concluíram que 2 mg/kg deve ser a indicada, mas que são necessários outros estudos com 1 mg/kg para avaliar se a eficácia é mantida³¹. A ciclosporina endovenosa deve ser mantida por 7-10 dias, mas a melhora clínica (diminuição da diarreia e do sangramento) e laboratorial geralmente ocorre entre o 3-5º dia, quando então a medicação deve ser passada por via oral (6-8 mg/kg/dia), e fracionada de 12-12 h.

O infliximabe também tem sido utilizado como terapia de resgate em portadores de RCU grave refratários à corticoterapia endovenosa, devendo ser evitado em pacientes com tuberculose mesmo na sua forma latente, infecções agudas, sorologia positiva para hepatite B e com insuficiência cardíaca funcional grau III e IV. Estudo clínico realizado por Sands et al. em portadores de RCU grave refratária aos esteroides que receberam infliximabe, 50% responderam em comparação com ausência de resposta no grupo placebo²¹. Estudo multicêntrico escandinavo, randomizado e controlado com 45 pacientes portadores de RCU grave - onde foram excluídos aqueles com doença muito grave que necessitaram colectomia urgente - mostrou que após três meses a taxa de colectomia foi menor no grupo infliximabe (29%, 7/24) que recebeu apenas uma dose de infliximabe vs. 67% (14/21) no grupo placebo¹¹. Passados três anos, estes mesmos 45 pacientes foram reavaliados, e as taxas de colectomia foram 50% (grupo infliximabe) vs. 76% grupo placebo (p<0.05)¹⁰. Estudo italiano retrospectivo com 85 pacientes portadores de colite grave, concluiu que os pacientes que receberam duas ou mais infusões de infliximabe apresentaram melhor resposta com menor taxa de colectomia (3/57) quando comparado com grupo que recebeu apenas uma infusão (9/26, p=0,001)¹³.

Estudo multicêntrico europeu publicado em 2012, comparou os resultados do tratamento em 115 portadores de RCU grave refratários aos esteroides parenteral, utilizando ciclosporina (2 mg/kg/dia) por três meses vs. infliximabe (5 mg/kg/dose) em três infusões (0, 2 e 6 semanas) sendo que os respondedores iniciais foram mantidos com azatioprina a partir do sétimo dia do tratamento. No grupo ciclosporina, 60% não apresentou resposta clínica, e no grupo infliximabe a falha ocorreu em 54%, p>0.05)¹⁵.

Importante ressaltar que assim como ocorre com a ciclosporina, com o infliximabe também se observa percentual não desprezível de efeitos colaterais, tais como infecções respiratórias, tuberculose e linfoma. Este tema é de difícil avaliação, pois a grande maioria destes pacientes também utilizou previamente corticosteroides em altas doses e, alguns, a azatioprina, o que poderia ser causa das complicações.

A escolha entre a ciclosporina ou infliximabe nos casos refratários à corticoterapia endovenosa, é difícil e vai depender das condições clínicas do paciente e da experiência da equipe medicocirúrgica com estes medicamentos. Uma das hipotéticas desvantagens do uso do infliximabe é sua meia-vida mais longa, o que poderia ser fator de risco para complicações cirúrgicas, caso fosse necessário operação de urgência. Para os pacientes com RCU muito grave, parece que a ciclosporina teria preferência por sua ação mais rápida, meia-vida curta e com boa resposta clínica em 70-80% dos pacientes, particularmente naqueles virgens de tratamento com AZA/6-MP e com alta probabilidade cirúrgica. Já o infliximabe seria a medicação de escolha nos pacientes menos graves ou portadores de colite indeterminada, que já utilizaram, falharam ou foram intolerantes a AZA/6-MP. Alguns estudos foram feitos procurando determinar quais seriam os fatores que poderiam, quando presentes, prever a necessidade de colectomia em pacientes em uso de infliximabe. Concluíram que a elevação do PCR (> 20 mg/l), uso concomitante de corticoide, RCU com menos de três anos de duração, escore de Mayo > 10 pontos, presença de anticorpo anti-infliximabe e nível sérico da droga indetectável após a primeira infusão, estão associados com altas taxas de colectomia²².

Outra droga que tem sido utilizada nos casos refratários a corticoterapia é o tracolimus, um inibidor da calcineurina, com mecanismo de ação semelhante a ciclosporina. Alguns estudos têm mostrado resultados semelhantes à ciclosporina tanto com a administração endovenosa (0,01 a 0,02 mg/kg) ou oral (0,1 a 0,2 mg/kg)⁸. Fellermann et al. da Universidade de Stuttgart utilizando o tracolimus como terapia de resgate em 38 pacientes, encontraram boa resposta clínica em 18 após duas semanas, sendo que 13 entraram em remissão clínica dentro de 30 dias. Colectomia foi necessária em 34%, sendo que 8% (3/38) no primeiro mês. Concluíram que o tracolimus via oral ou parenteral é igualmente eficiente e seguro⁸. Baumgart et al. em trabalho com número pequeno de pacientes portadores de RCU grave e refratária, relataram que após 44 meses de seguimento, a colectomia foi evitada em 57%².

O tratamento cirúrgico fica reservado para os casos de piora clínica ou ausência de melhora após 5-7 dias de tratamento medicamentoso, e nas complicações (hemorragia profusa com instabilidade hemodinâmica, perfuração ou megacólon tóxico). A principal causa de indicação cirúrgica é a intratabilidade clínica, e a colectomia subtotal com sepultamento do reto ao nível da reflexão peritoneal e feitura de ileostomia é técnica de eleição, pois evita-se dissecar o reto geralmente muito inflamado e previne-se lesão iatrogênica do plexo nervoso pélvico (disfunção sexual e urinária). As anastomoses devem ser evitadas nas operações de urgência, principalmente nos pacientes imunodeprimidos com quadros agudos e refratários ao tratamento intensivo, e naqueles em uso de prednisona em doses maiores que 20 mg/dia nas seis semanas que antecedem a operação. Nestes casos, a colectomia além de salvar o paciente, diminui o risco de câncer colorretal. Passados 3-6 meses o paciente é reavaliado, com objetivo de se realizar proctectomia e bolsa ileal em "J". Apesar da anastomose ileoanal com reservatório ser considerado o tratamento que "cura" da RCU e melhorar a qualidade de vida, ela está associada com alta morbidade, tais como: 4-8 evacuações/24 h, escapes fecais, incontinência noturna, redução da fertilidade feminina, bolsites e síndrome da bolsa irritable¹⁹.

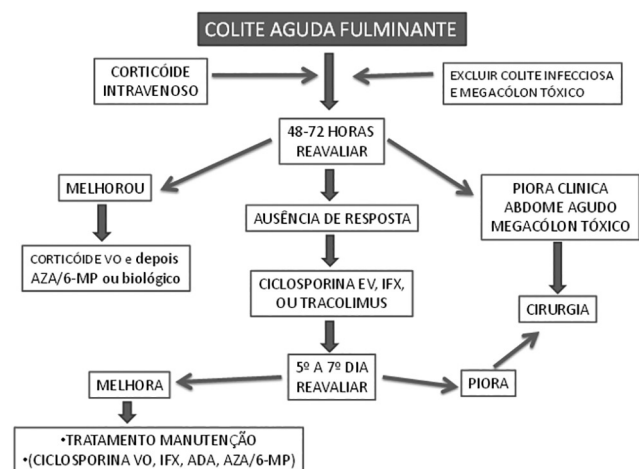
Megacólon tóxico

É complicação da RCU grave, caracterizada pela dilatação aguda não obstrutiva parcial ou total do cólon (cólon com diâmetro

> 5,5 cm) associado aos sinais de toxemia (febre, taquicardia, dor e distensão abdominal, confusão mental, anemia e leucocitose). Pode também ser decorrente de colite de Crohn, colites infecciosas (*C. difficile*, citomegalovírus e salmonelas) ou colite isquêmica. Sua incidência varia de 5-17% nos pacientes internados, e tem como fatores de risco o uso de narcóticos, opiáceos, anti-diarreicos, anti-colinérgicos, anti-inflamatórios, hipocalcemia, hipomagnesemia e realização de enema opaco ou colonoscopia durante fase de agudização⁹. Do ponto de vista da fisiopatologia, o quadro toxêmico é decorrente da diminuição da motilidade, dilatação cólica e estase fecal com translocação bacteriana. A suspeita é clínica e o exame radiológico do abdome confirma o diagnóstico, pois revela a perda de haustrações, edema de parede e dilatação cólica. A tomografia de abdome tem grande utilidade, pois pode revelar complicações abdominais (tumores associados, líquido livre na cavidade e pneumoperitônio) que são difíceis de confirmar em pacientes imunodeprimidos que utilizam corticoides em doses altas. O megacólon tóxico é condição potencialmente letal se não diagnosticado e tratado precocemente de modo eficiente. A presença de megacólon tóxico não é indicação absoluta de operação em regime de emergência, depende da avaliação clínica, e em muitas situações pode ser manejado como relatado anteriormente para colite grave.

O tratamento consiste nas medidas de suporte (hidratação, correção de distúrbios hidroeletrólitos, da anemia e suporte nutricional), jejum, sonda nasogástrica, antibioticoterapia de amplo espectro, e corticoterapia endovenosa. Alguns autores advogam o uso da ciclosporina intravenosa e oxigenioterapia; porém, ainda não existem evidências científicas robustas que suportem estes tratamentos⁹. Inibidores de bomba de próton endovenoso, profilaxia de trombose (heparina subcutânea, meias elásticas) são medidas necessárias. Em pacientes com megacólon tóxico decorrente de *C. difficile* deve-se suspender o antibiótico em uso, e iniciar metronidazol endovenoso (500 gr 8/8 h) e vancomicina aplicada pela sonda nasogástrica ou via oral.

Se não ocorrer melhora em período de 24-48 h ou ocorrer sinais de perfuração intestinal a colectomia está indicada. Operação precoce sem perfuração intestinal, a mortalidade é da ordem de 1-8%, mas nos casos de perfuração do cólon com peritonite chega a 40-50%²³. A colectomia total com ileostomia terminal e sepultamento do reto ao nível da reflexão peritoneal, associada à drenagem da cavidade nos casos de contaminação peritoneal é o tratamento de eleição nos casos de urgência. Após a melhora clínica, e com a confirmação da RCU na histologia da peça cirúrgica, pode-se indicar o tratamento definitivo (anastomose ileoanal com reservatório em "J", Figura 2).



IFX=infliximab; ADA=adalimumab; AZA=azathioprine; 6-MP=6 mercaptopurine

FIGURA 2 - Algoritmo proposto para tratamento da colite aguda grave/colite fulminante

CONCLUSÕES

Os portadores de colite aguda grave com boa resposta à terapia de resgate e não submetidos a operações de urgência, deverão ser considerados para terapia de manutenção com azatioprina, sendo procedimento cirúrgico indicado para casos selecionados.

REFERÊNCIAS

- Ananthakrishnan NA, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Simple score to identify colectomy risk in ulcerative colitis hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1532-1540.
- Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, et al. Tracolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease - a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1048-1056
- Caprilli L, Latella G, Vernia P, Frieri G. multiple organ dysfunction in ulcerative colitis *Am J Gastroenterol* 2000;95:1258-1262.
- Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-1592.
- Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Travis SP, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010;4(4):431-437.
- Edward FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963;4:299-315.
- Farne RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-1146.
- Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR, et al. Response of refractory colitis to intravenous or oral tracolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:317-324.
- Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J gastroenterol* 2003;98:2363-2371.
- Gustavsson S, Järnerot G, Hertervig E. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:984-989.
- Järnerot 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.
- Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;134:680-687.
- Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:747-756.
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523.
- Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporine versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2012;380:1909-1915.
- Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975;16:579-584.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-1845.
- Moskowitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-765.
- Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gut* 2003;52:998-1002.
- Rosenberg W, Ireland A, Lewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:40-41.
- Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel disease* 2001;7:83-88.
- Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:49-54.
- Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998;351:509-513.
- Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD004277.
- Snape WJ Jr, Kao HW. Role of inflammatory mediators in colonic smooth muscle function in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1988;33:655 - 70S.
- Sternthal MB, Murphy SJ, George J et al. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:937-943.
- Tomita R, Tanjoh K. Role of nitric oxide in the colon of patients with ulcerative colitis. *World J Surg* 1998;22:88-91.
- Truelove SC, Witts L J. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-1048.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-910.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-110.
- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-1031