

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Gláucio Silva de Souza

**INCIDÊNCIA DE HOSPITALIZAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN ESTENOSANTE TRATADOS COM AZATIOPRINA OU MESALAZINA
APÓS O PRIMEIRO EPISÓDIO DE SUB-OCCLUSÃO INTESTINAL:
ESTUDO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Juiz de Fora

2013

GLÁUCIO SILVA DE SOUZA

**INCIDÊNCIA DE HOSPITALIZAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN ESTENOSANTE TRATADOS COM AZATIOPRINA OU MESALAZINA
APÓS O PRIMEIRO EPISÓDIO DE SUB-OCCLUSÃO INTESTINAL:
ESTUDO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Juiz de Fora

2013

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Souza, Gláucio Silva de.

Incidência de Hospitalização em pacientes com Doença de Crohn Estenosante tratados com Azatioprina ou Mesalazina após o primeiro episódio de Sub-oclusão Intestinal: Estudo Randomizado Controlado / Gláucio Silva de Souza. -- 2013. 50 f. : il.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2013.

1. Doença Inflamatória Intestinal. 2. Doença de Chron. 3. Hospitalização. 4. Azatioprina. 5. Mesalazina. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca, orient. II. Título.

Gláucio Silva de Souza

**INCIDÊNCIA DE HOSPITALIZAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN ESTENOSANTE TRATADOS COM AZATIOPRINA OU MESALAZINA
APÓS O PRIMEIRO EPISÓDIO DE SUB-OCCLUSÃO INTESTINAL:
ESTUDO RANDOMIZADO CONTROLADO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Saúde.

Aprovada em 27 de março de 2013

Banca Examinadora

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^a. Dra^a. Kátia Valéria Bastos Dias
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA

Prof^a. Dra^a Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro
Universidade Federal de Juiz de Fora

*“Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais, é só a fazer outras maiores perguntas”
(J. Guimarães Rosa)*

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é a Dissertação para a minha titulação de Mestre, mas acima de tudo um trabalho de equipe. Muitas mãos, muitas ideias compartilhadas e multiplicadas deram a forma atual deste trabalho.

Prof Júlio, pelo apoio e confiança no meu trabalho! Um professor que ensina passando conhecimento, mas, muitas vezes pelo exemplo. Obrigado por tantos ensinamentos.

Aos professores do Departamento de Estatística da UFJF, Alexandre Zanini e Luiz Cláudio, por concretizarem nossas impressões e dar forma ao que pensamos.

Meus amigos de equipe Fernando Vidigal, José Otávio, Maria Cristina e Luiz Henrique pelo incentivo e disponibilidade no dia-a-dia.

Prof^a Tarsila pela ajuda na conclusão dos trabalhos; Prof^a Darcília pela atenção carinhosa e compromissada; à equipe de funcionários da pós-graduação. À tradutora Juliana Samel pela presteza e disponibilidade;

Aos meus pais que na graduação embalaram meus sonhos e esperanças. Agora, o exemplo e a inspiração para seguir adiante.

Eu não poderia deixar de agradecer a minhas queridas filhas – Isabela, Marina e Giovanna - que orgulhosas de ver o papai estudando, não sabiam o quanto me incentivaram.

A Silvana pela força e coragem nos momentos difíceis.

À Deus, de olhos fechados agradeço, não há palavras que expressem minha gratidão de vida...

RESUMO

As taxas de hospitalização e de cirurgia são consideradas marcadores de agressividade da Doença de Crohn (DC). Os custos do tratamento da DC variam consideravelmente entre os pacientes, mas as hospitalizações, incluindo aquelas em que houve cirurgia, representam um maior impacto nos custos do tratamento da doença. Reduzir a taxa de hospitalização e cirurgia são pontos cruciais na redução dos custos do tratamento da doença. Foram avaliados os efeitos da azatioprina (AZA) comparado com os da mesalazina (MSZ) na incidência de hospitalização por todas as causas ou hospitalização relacionada a cirurgia. Foram analisados 72 pacientes com DC ileocecal sub-oclusiva que responderam ao tratamento clínico inicial. Os pacientes foram então randomizados em 2 grupos de tratamento AZA (2-3 mg/Kg dia) ou MSZ (3,2g/dia) por um período de 3 anos. As a taxa de hospitalização por todas as causas e de hospitalização relacionada a cirurgia foram observadas e comparadas entre os grupos. Também foi analisada a taxa de internação por paciente, o tempo de hospitalização e o intervalo até a primeira hospitalização. As variáveis demográficas foram similares nos grupos AZA e MSZ. A proporção de pacientes hospitalizados em 36 meses por todas as causas foi menor nos pacientes tratados com AZA, comparado àqueles que receberam MSZ (0,39 vs. 0,83, respectivamente; $p=0,001$). O grupo AZA também teve menor incidência de hospitalizações cirúrgicas (0,25 vs. 0,56, respectivamente; $p = 0,011$). O número de admissões por pacientes (0,7 vs.1,41, $p=0,001$) e o tempo de internação (3,8 vs.7,7 dias; $p=0,002$) também foram menores no grupo AZA. O intervalo até a primeira hospitalização no grupo AZA foi maior que aquele do grupo MSZ (27 vs. 17,9 meses, respectivamente; $p=0,001$). Pacientes com DC ileocecal sub-oclusiva tratados com AZA tiveram menor taxa de hospitalização por todas as causas e hospitalizações com cirurgia quando comparados a pacientes que receberam tratamento com MSZ num período de 3 anos. O uso prolongado de AZA na DC ileocecal em pacientes sub-ocluidos pode reduzir os custos do tratamento da doença.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal. Doença de Crohn. Cirurgia. Azatioprina. Mesalazina.

ABSTRACT

Hospitalization and surgery are considered to be hallmarks of more aggressive behavior in Crohn's disease (CD). Although the cost of CD treatment differs considerably, it is remarkable that hospitalization costs, including surgery, comprise the biggest amount of the total treatment cost. Decreasing hospitalization and surgery rates is of pivotal importance to reduce the health-care costs in this clinical setting. We evaluated the effect of azathioprine (AZA) when compared with mesalazine (MSZ) on incidence of hospitalizations due to all-causes and for CD-related surgical procedures. In this controlled, randomized study 72 subjects with sub-occlusive ileocecal CD were randomized for AZA (2-3 mg/kg per day) or MSZ (3.2 g per day) therapy during a 3-year period. The primary end point was the hospitalization rate due to all-causes as well as for surgical procedures during this period evaluated between the groups. The secondary outcomes were the total inpatient admission number, the length of hospitalization and the time interval until first hospitalization. Patients treated with AZA or MSZ were comparable according to demographics and disease characteristics. On an intention-to-treat basis, the proportion of patients hospitalized on 36 months due to all-causes was lower in patients treated with AZA when compared to those on MSZ (0.39 vs. 0.83, respectively; $p=0.035$). The AZA group had also significantly lower rates of hospitalization for surgical intervention (0.25 vs. 0.56, respectively; $p=0.011$). The number of admissions (0.70 vs. 1.41, $p=0.001$) and the length of hospitalization (3.8 vs. 7.7 days; $p=0.002$) were both lower in AZA-patients. The time interval until first hospitalization in AZA-group was significantly higher than in those on MSZ (27 vs. 17.9 months, respectively; $p=0.001$). Patients with sub-occlusive ileocecal CD treated with AZA had lower hospitalization rates due to all-causes and for surgical management of CD when compared to those treated with MSZ in a 3-years period. The long term use of AZA in ileocecal CD patients recovering from a sub-occlusion episode can save health-care cost.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Crohn's disease. Hospitalization. Surgery. Azathioprine. Mesalazine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Survival without all-cause hospitalization in patients with sub-occlusive Crohn's disease during therapy with AZA or MSZ at 12, 24 and 36 months. AZA patients showed significantly higher hospitalization-free survival at 24 and 36 months (Log Rank at 12 months: 0.053; at 24 months: <0.000; at 36 months: 0.001).....	47
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or mesalazine	48
Tabela 2 Hospitalizations over 36 months in patients with sub-occlusive Crohn's disease receiving azathioprine or mesalazine	49
Tabela 3 Description of all-cause hospitalizations in groups with Crohn's disease	50

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-TNF α	- Anti- fator de necrose tumoral alfa
AZA	- Azatioprina
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CD	- Crohn Disease
CRP	- C-reactive protein
DC	- Doença de Crohn
ESR	- Erythrocyte sedimentation rate
FAPEMIG	- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
IT	- População sob intenção de tratar
ITT	- Intention to treat population
MSZ	- Mesalazina
PCR	- Proteína C reativa
PP	- População per protocol
SPSS	- Statistical Package for the Social Sciences
UFJF	- Universidade Federal de Juiz de Fora
VHS	- Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	Doença de Crohn Estenosante.....	19
2	OBJETIVOS.....	22
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
3.1	Seleção de Pacientes.....	23
3.2	Tratamentos.....	24
3.3	Desenho do Estudo e Seguimento.....	25
3.4	Desfechos Analisados.....	26
3.5	Cálculo da Amostra e Randomização.	26
3.6	Análise Estatística.....	27
4	CONCLUSÕES.....	28
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
	APÊNDICE – Artigo Submetido para Publicação	33

1 INTRODUÇÃO

Em 1932 Crohn, Oppenheimer e Ginzburg descreveram com precisão o quadro clínico e morfológico da ileíte regional. A doença foi caracterizada como inflamação granulomatosa que acometia os segmentos distais do intestino delgado, cuja causa não foi possível identificar. As causas neoplásicas foram afastadas, porque sua característica evolutiva era marcada por períodos de exacerbação e remissão espontânea. As culturas realizadas não comprovaram a existência de um microrganismo a que se pudesse atribuir a etiologia da doença. Postulou-se então a possibilidade de outros agentes, ainda desconhecidos naquela época, como eventuais responsáveis pelo aparecimento da doença. (Crohn, 1932).

Ao longo destes 80 anos de estudos, a ileíte regional passou a ser conhecida como doença de Crohn (DC). Novos conceitos foram incorporados ao lastro teórico proposto pelos seus descritores. Inicialmente acreditava-se que, ao se descobrir o agente etiológico, seria possível controlar a doença. Entretanto, após anos de estudos, a causa, o que de fato inicia o processo de inflamação do intestino, persiste desconhecida. O tratamento cirúrgico, “extirpando o problema”, era frequente, porém os resultados desanimadores. A recorrência frustrava a intenção de cura cirúrgica. Havia a expectativa de que um fator pudesse ser simplesmente removido. Com o decorrer dos anos, a doença se mostrou ainda mais complexa que a descrição inicial. O desenvolvimento da imunologia levantou a possibilidade de uma causa relacionada ao sistema imunológico para a DC. No entanto, era difícil aceitar tal ideia. Não era possível imaginar que o próprio organismo desencadearia um processo tão lesivo. Acreditando que o portador da DC tem infecção ativa não era pertinente considerar a redução da resposta imune como tratamento. Qual, então, seria a intensidade da modulação imunológica que este paciente poderia tolerar? Não bastassem essas dúvidas, observou-se que a variabilidade das manifestações clínicas e da evolução dos pacientes era outro desafio a ser enfrentado. Uma gama diversa de apresentações, ora com obstrução intestinal, ora com fístula, em outro momento apenas inflamação também geravam polêmicas. Afinal, o que poderia fazer com que uma mesma doença variasse suas manifestações clínicas entre os indivíduos? Até então, predominavam doenças conhecidas por sua história natural bem definida, mas a

DC contrariava este paradigma. Para esta pergunta a ciência trouxe outra resposta. A genética define o indivíduo biologicamente. Assim, a doença, embora tenha aspectos que a caracterizem como uma nosologia única, poderia ter suas manifestações definidas de acordo com o paciente. Desta maneira, a DC chegou ao século XXI como uma doença multifatorial cuja história natural é definida por fatores ambientais, imunológicos e genéticos.

A DC apresenta uma variabilidade de apresentações em seu quadro clínico e em gravidade, podendo ser tolerável ou mesmo incapacitante. Embora com manifestações clínicas individualizadas, a DC permitiu estabelecer padrões de apresentação denominados fenótipos. Este agrupamento homogeneizou os diversos tipos de DC e permitiu uma exploração mais detalhada da doença.

Em 1992, a Classificação de Roma estabeleceu até 756 subgrupos da doença (Sachar, 1992). A complexidade e a dificuldade prática desta classificação fizeram com que esforços fossem mobilizados para se obter uma ferramenta mais objetiva, capaz de agrupar as diversidades da DC.

No Congresso Mundial de Gastroenterologia ocorrido em Viena no ano de 1998, o grupo de estudo liderado por Gasche e colaboradores (Gasche, Scholmerich *et al.*, 2000) divulgou uma nova maneira de classificar a DC em até 24 subtipos. Este trabalho apresentou como fatores a serem considerados na avaliação da DC a idade de início do quadro, a localização e, finalmente, o comportamento da doença.

A idade é uma característica variável em termos epidemiológicos. Em trabalhos diferentes, o comportamento deste dado, como preditor da evolução da doença, foi contraditório. Segundo Wolters *et al.* (Wolters, Russel *et al.*, 2006), pacientes com mais de 40 anos tiveram na idade um fator de proteção com uma incidência de recidiva 18 % menor (razão de chance de 0,82(95%IC 0,7-0,97)) em relação a pacientes abaixo de 40 anos. De outra forma, Louis *et al.* (Louis, Collard *et al.*, 2001) detectaram uma maior prevalência dos comportamentos estenosante e perfurativo em relação ao inflamatório em pacientes com mais de 40 anos, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa.

A localização da doença na época do diagnóstico da DC é outra variável, avaliada na classificação vigente, considerada relativamente estável pelos autores. As mudanças começam a partir do quinto ano de acompanhamento em cerca de 7,9% dos pacientes, chegando a 15,9% dos casos ao final de 10 anos.

Em outras palavras, é possível dizer que 85% dos pacientes não alteram a localização da doença nos 10 primeiros anos. As mudanças mais freqüentes ocorreram do fenótipo ileal para o ileocolônico em 83,3% dos pacientes com apresentação ileal ao diagnóstico.

O comportamento da DC, pela classificação de 1998, foi dividido em três fenótipos: inflamatório, estenosante e perfurativo. O estenosante é caracterizado pela ocorrência de estenose luminal demonstrada por métodos radiológicos, endoscópicos ou cirúrgicos, associada à dilatação pré-estenótica e/ou a sinais de obstrução sem evidências de fístula. O perfurativo é definido pela presença de fistulas intra-abdominal ou perianal, e massas inflamatórias, com ou sem abscesso, em qualquer época da evolução. O inflamatório, a forma mais branda da doença, ou menos complicada, caracteriza-se pela ausência de fístulas, perfurações ou estenoses (Gasche, Scholmerich *et al.*, 2000).

Inicialmente acreditava-se que a simples definição do padrão de comportamento poderia ser um definidor do prognóstico e do status do paciente a médio e longo prazo. Entretanto, a observação do comportamento destes fenótipos identificou mudanças entre estes três tipos que ocorrem ao longo da evolução dos pacientes. O quadro inflamatório da DC é a forma inicial predominante. Com o passar do tempo, a atividade inflamatória dá lugar à proliferação fibroblástica e, conseqüente, estenose; ou ao acometimento transmural do tubo digestivo, levando à formação de fistulas. Neste processo, um número significativo de pacientes evolui da forma branda inicial para os quadros mais complexos. Observações identificaram que, em cinco anos, 52% dos pacientes desenvolveram um padrão perfurativo ou estenosante. Ao prolongar esta observação, em 20 anos, apenas 12 % dos pacientes permaneceram como puramente inflamatórios (Cosnes, Cattan *et al.*, 2002). Em outro estudo, Louis *et al.* (Louis, Collard *et al.*, 2001) observaram que, em 10 anos, 45,9% dos pacientes têm mudanças no comportamento da doença. Chama a atenção o fato de que esta mudança ocorreu a partir do fenótipo inflamatório para o estenosante em 27,1% das vezes, ou para o perfurativo em 29,4%. Estes trabalhos sugerem uma provável hierarquia entre os fenótipos de comportamento da doença, sendo o inflamatório a forma inicial que evolui para os tipos “complicados” com estenose ou com perfuração. Acredita-se que o controle do processo inflamatório em um

momento anterior à instalação das alterações estruturais poderia reduzir ou adiar o aparecimento de fenótipos mais complexo (Freeman, 2009).

A atuação do médico na fase inflamatória da DC é ponto decisivo na sua evolução. O tratamento clínico tem por objetivo evitar a continuidade da atividade inflamatória e assim promover a remissão da doença. A remissão da DC esta associada a 60,3% de redução nas internações relacionadas a DC (Wu, 2007). Entretanto, sabe-se que inevitavelmente uma parcela dos pacientes evoluirá com complicações inerentes à sua história natural. Por isso a terapêutica deverá não só promover a remissão, mas uma vez não a conseguindo, deve propiciar uma menor incidência de complicações.

O arsenal terapêutico e propedêutico possibilita a manutenção em remissão, induzindo a recuperação da mucosa inflamada. Os recursos farmacológicos para tratamento da DC variam desde os aminossalicilatos e corticóides, passando pelos imunossupressores (azatioprina, metotrexate), até os modernos inibidores do TNF-alfa (infliximab e adalimumab). O ponto crítico da terapêutica é determinar o momento ideal para início das medicações e assim atingir o resultado esperado.

Quando ocorre o diagnóstico da doença, em plena atividade inflamatória, os corticóides são drogas eficientes no controle da inflamação aguda. Dois terços dos pacientes respondem ao tratamento nos primeiros 30 dias, 1/3 fica estável e apenas 10% não respondem ao tratamento. Embora ativos no momento inicial, os esteróides não conseguem induzir a cicatrização da mucosa e assim não é possível atingir remissão da doença por período superior a 1 ano (Munkholm, Langholz *et al.*, 1994; Faubion, Loftus *et al.*, 2001; Travis, 2006) .

Compreendidas as utilidades e as limitações dos esteróides, os esforços devem seguir para intensificar o controle da atividade inflamatória a médio e longo prazo. Os imunomoduladores, com destaque para a azatioprina (AZA), atuam na manutenção da remissão. Em um estudo realizado por Candy e colaboradores, após 15 meses, 42% dos pacientes recebendo AZA se mantiveram em remissão, comparado ao placebo que preservou apenas 7%. Estes autores sugeriram o início precoce dos imunomoduladores como forma de prevenir a ocorrência de recidivas e complicações de médio e longo prazo (Candy, Wright *et al.*, 1995). Cosnes *et al.* (Cosnes, Nion-Larmurier *et al.*, 2005) demonstraram que, embora sugerido, o uso dos imunomoduladores, como AZA, não reduziu a necessidade

de cirurgias, mas merece considerações. Neste estudo, os pacientes foram selecionados em centro de referência o que acaba direcionando para pacientes de maior gravidade; outro aspecto que desperta atenção foi o momento de início do imunomodulador. Em estudos sem protocolo definido previamente, a droga pode ter seu início retardado, o que prejudicaria o resultado final. Assim, em se tratando de estudo retrospectivo, pelos motivos acima mencionados, os resultados precisam ser vistos de maneira crítica. Análises prospectivas irão trazer subsídios relevantes no que tange ao uso dos imunomoduladores. A AZA tem sido avaliada em estudos prospectivos quanto a sua capacidade de reduzir a recidiva pós-operatória.

Outra droga muito utilizada e estudada na DC é a mesalazina (MSZ). Este derivado do ácido salicílico atua localmente no tubo digestivo, promovendo inibição da resposta inflamatória. Entretanto, apesar do racional teórico sustentando o uso da medicação, seu papel na farmacoterapia da DC precisa ser melhor definido. A princípio Caprilli e colaboradores identificaram que a MSZ evitou 39% das recorrências e reduziu em 55% as recidivas graves (Caprilli, Andreoli *et al.*, 1994), mas estes dados não se reproduziram. Em outro estudo (Tremaine, Schroeder *et al.*, 1994), a MSZ evitou recidiva pós-operatória em 60% dos pacientes comparado ao placebo em que apenas 22% dos pacientes não recidivaram, mas este resultado não foi significativo ($p=0,42$). Atualmente o uso dos salicilatos tem sido questionado. Em revisão da Cochrane, os salicilatos não evitaram mais recorrências que o placebo (OR 1,00; 95% IC 0,8-1,24) (Akobeng e Gardener, 2005). Hanauer, avaliando três estudos sobre a MSZ, percebeu melhores resultados no grupo MSZ que no placebo em cada um dos estudos, porém ao compará-los em metanálise, percebeu que era questionável a significância clínica dos resultados por eles encontrados. Questionado o uso dos salicilatos é preciso observar que estudos randomizados especificamente com MSZ e placebo não são comuns (Hanauer e Stromberg, 2004).

É sempre bom lembrar que a DC é caracterizada por ser crônica, progressiva, e com intensa atividade destrutiva, levando a considerável morbidade. O impacto das medicações na prevenção de recidivas deve ser conhecido, dominado pelo médico assistente a fim de evitar a decepção, muitas vezes irremediável, da terapêutica aquém da ótima. É importante conhecer os efeitos das medicações em toda sua plenitude para compreendermos com

precisão o que acontecerá com o paciente. Por isso é necessário explorar, pela comparação, o papel da AZA e da MSZ no tratamento da DC.

Em estudo randomizado comparando AZA e MSZ na prevenção de recorrência pós-operatória, após dois anos, ambas apresentaram o mesmo risco de recorrência. Entretanto, neste estudo, a AZA foi mais efetiva que a MSZ na prevenção de recorrências em doentes com múltiplas ressecções intestinais (Ardizzone, Maconi *et al.*, 2004). Em outro estudo recém publicado, Reinisch e colaboradores compararam a eficácia da AZA e MSZ na prevenção de recidivas pós-operatórias da DC. Com 12 meses de acompanhamento, os dois grupos não mostraram diferença significativa quanto a taxa de recorrência da doença. Quando observados os números absolutos, o grupo MSZ recorreu clinicamente em menor quantidade. Mas durante o estudo, nos pacientes que utilizaram AZA, a endoscopia encontrava mucosa intestinal reconstituída, enquanto no grupo MSZ, embora com menor recidiva clínica, os pacientes mantinham a mucosa inflamada. A AZA se mostrou mais propensa a induzir reações colaterais que levassem à suspensão do uso da droga e a isso se atribuiu um considerável número de recidivas. Uma ressalva que se faz a este estudo é o período de observação de 12 meses, já que estudos observam os pacientes por período de até cinco anos, como será mostrado a diante (Reinisch, Angelberger *et al.*, 2010).

O tratamento clínico não é a única forma de abordagem da doença. É preciso considerar que a DC iniciou sua história como uma doença essencialmente cirúrgica e, ao longo dos anos, as alternativas de tratamento clínico foram gradativamente mudando o perfil da abordagem e, assim, reduzindo a necessidade de cirurgias. Em que pesem tais avanços, Loftus Jr e colaboradores, em revisão da literatura, abordaram os resultados do grupo de Copenhagen que acompanhou pacientes com DC por um período de 15 anos. Dos pacientes em acompanhamento, 42% passaram por pelo menos um procedimento cirúrgico em 10 anos e, 13% por no mínimo duas intervenções no mesmo período. No final do período de observação, após 15 anos, chegou a 70% a incidência de pacientes operados, não sendo aqui diferenciados por fenótipos (Loftus, Schoenfeld *et al.*, 2002). Isto leva a perceber a doença como uma entidade de abordagem inicialmente clínica com elevada possibilidade de complicações cirúrgicas.

Bodger, em metanálise, identificou que em 60% das internações dos pacientes com DC algum procedimento invasivo foi realizado, sendo que em 55% dos casos uma cirurgia era o procedimento. Neste estudo, o autor identificou que 58% dos custos foram devidos a internação de um pequeno grupo de pacientes, enquanto as medicações de uso ambulatorial corresponderam a 25 % do que se pagou pelo tratamento no grupo analisado. Assim, 80% dos recursos investidos nos cuidados com os pacientes com DC foram utilizados no tratamento de 25% dos pacientes, uma vez que a grande maioria, 75% dos pacientes, não necessitaram de internação ou farmacoterapia agressiva (Bodger, 2002).

Em um grupo estudado por Cohen *et al.*, 57% dos pacientes internados tiveram como evento primário uma indicação cirúrgica (Cohen, Larson *et al.*, 2000). Isto faz com que o custo do tratamento dos pacientes internados seja 7,65 (95% CI 6.11, 9.60) vezes maior se comparado ao tratamento realizado ambulatorialmente (Bassi, Dodd *et al.*, 2004).

Mas não só custos são motivos para buscarmos reduzir as taxas de internação e cirurgia. A abordagem cirúrgica, embora imediatamente efetiva para levar a remissão da doença, apresenta elevada taxa de recidiva. Uma vez operado o paciente, isso não significará o fim da sua doença, porque cerca de 30% dos pacientes vão sofrer recorrência da DC em até três anos, e metade sofrerão novamente com a doença num período de cinco anos (Greenstein, Sachar *et al.*, 1975).

1.1 Doença de Crohn Estenosante

O senso comum leva a crer que o tratamento da DC estenosante é a ressecção cirúrgica. Porém, as complicações desta forma de tratamento e suas limitações levaram ao desenvolvimento de pesquisas no sentido de reduzir a necessidade de tratamento cirúrgico pela otimização do tratamento clínico. Assim sendo, a condução dos pacientes com DC, predominante nos fenótipos fibroestenoses, particularmente quando há estenoses significativas, ainda é um desafio. Embora não haja dúvida acerca da indicação cirúrgica nos casos de obstrução íleocecal não responsiva ao tratamento clínico, a conduta ideal na semi-oclusão intestinal relacionada a DC ainda é controversa (Dignass, Van Assche *et al* 2010).

A história natural da DC ileocecal após o primeiro episódio de sub-oclusão intestinal tratado sem cirurgia não é bem definida, embora tem sido sugerido uma progressiva evolução para obstrução intestinal irreversível, com conseqüente indicação cirúrgica. Na Universidade de Maryland, Samimi *et al.* (Samimi, 2009) trataram clinicamente um grupo de pacientes portadores de DC estenosante que apresentaram semi-oclusão intestinal. Dentre estes, 50% evoluíram para tratamento cirúrgico no período de um ano. Percebeu-se, assim, que os pacientes tiveram uma boa resposta inicial, porém com elevada incidência de cirurgias no médio prazo. Considerando esta informação, e uma vez que o estudo não definiu os parâmetros utilizados para o tratamento clínico empregado, é necessário identificar se existem protocolos de tratamento que possam minimizar a necessidade de cirurgias.

Apesar de cirurgia ser necessária na maioria dos casos ao longo do curso da DC, as estenoses sintomáticas tendem a reincidir após o tratamento cirúrgico, e assim não infreqüentemente, levam a ressecções intestinais repetidas podendo, finalmente, causar a síndrome do intestino curto e insuficiência intestinal (Blum e Katz, 2009).

Tomando como princípio tais considerações, uma abordagem clínica capaz de controlar a inflamação intestinal e, eventualmente, adiar ou prevenir episódios de semi-oclusão intestinal recorrente pode ser considerada, logicamente, um bom meio de tratamento da DC sub-oclusiva. Prevenir a obstrução intestinal recorrente é um desafio no qual a eficácia do tratamento clínico, incluindo o uso de tiopurinas, é motivo de intensos debates, porém pouco aferido. Informações obtidas a partir de série de casos (Yaffe e Korelitz, 1983) e estudo retrospectivo (Samimi, 2009) sugerem que uma parcela de pacientes com DC estenosante, incluindo aqueles com obstrução do intestino delgado resolvida sem cirurgia, podem experimentar uma resposta parcial ou completa ao tratamento clínico no curto e médio prazo.

É fato que o sucesso ou o insucesso do tratamento da DC é medido pelo número de recidivas e cirurgias realizadas. Mas uma proposta terapêutica também deve ser avaliada quanto a suas complicações. Por melhor que possa parecer o resultado de um tratamento clínico ou cirúrgico, só faz sentido utilizá-lo quando sua morbidade é aceitável

A fim de estudar o tratamento clínico da doença de Crohn estenosante, este estudo presume a hipótese de que, neste grupo de pacientes, a administração de AZA subsequente ao primeiro episódio de sub-oclusão intestinal tratado sem cirurgia poderá reduzir a taxa de hospitalização neste grupo de pacientes.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a incidência de hospitalização por todas as causas nos pacientes com DC no íleo distal ou cólon direito que tiveram seu primeiro episódio de sub-oclusão intestinal resolvido clinicamente e tratado, subsequentemente, com AZA ou MSZ.

Como sub-análise, será avaliada a incidência de hospitalização com necessidade de cirurgia, a taxa de hospitalização por paciente, o tempo de permanência hospitalar e o tempo até a primeira hospitalização.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Seleção de Pacientes

A presente casuística foi obtida no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora no período de Dezembro de 2003 a Novembro de 2007. Foram incluídos consecutivamente 72 pacientes com idade entre 18 anos e 65 anos, portadores de doença de DC restrita ao íleo e/ou cólon direito que apresentaram quadro de semi-oclusão intestinal responsiva ao tratamento clínico proposto nas primeiras 72 horas.

O diagnóstico de DC foi baseado em critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos previamente estabelecidos durante o acompanhamento do paciente no ambulatório de doença inflamatórias intestinais do Hospital Universitário da UFJF. A extensão da DC foi definida por ileocoloscopia e estudo do trânsito intestinal dentro de 12 meses antes da inclusão no estudo ou, imediatamente, seguindo a resolução do quadro sub-oclusivo.

A semi-oclusão intestinal foi diagnosticada quando o paciente apresentava uma das seguintes condições: sinais e sintomas clássicos de síndrome obstrutiva intestinal tais como dor abdominal visceral em cólica, vômitos, distensão e constipação intestinal; ausculta abdominal com peristaltismo de luta ou ruídos metálicos; radiografia simples do abdome em decúbito dorsal e ortostatismo exibindo dilatação e níveis hidroaéreos no intestino delgado; sinais tomográficos compatíveis com obstrução intestinal e ausência de abscesso abdominal na admissão.

Não foram incluídos pacientes que apresentassem idade inferior a 18 anos ou maior que 65 anos, obstrução intestinal refratária ao tratamento clínico nas primeiras 72 horas, necessidade de intervenção cirúrgica urgente devido a complicações relacionadas à DC, múltiplas estenoses intestinais, fístulas internas, infecções sistêmicas, evidência de abscesso intra-abdominal, intolerância prévia ou contra-indicações ao uso de AZA ou MSZ, uso de corticosteróides nas quatro semanas que antecederam a entrada no estudo, histórico de doença cortico-dependente, uso terapêutico anterior de anti-TNF α , de talidomida ou de imunos-

supressores. Pacientes também não foram incluídos se apresentassem história progressiva ou atual de neoplasias, cirurgias prévias no abdome e/ou na pelve, infecções graves nos últimos três meses, alcoolismo (ingestão alcoólica diária acima de 40g), drogadição ou mesmo insuficiência orgânica crônica incapacitante. Gestantes, lactantes e mulheres com desejo de engravidar durante o estudo não foram selecionadas. Aquelas em idade gestacional foram submetidas a teste de gravidez e orientadas a utilizar método contraceptivo durante o estudo.

O presente estudo foi desenvolvido segundo os princípios da declaração de Helsinque. Foi previamente autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFJF, além de ser livremente consentido e aprovado pelo paciente antes deste ser inscrito no estudo. Os resultados foram monitorados por supervisores não diretamente envolvidos com o estudo, sendo comunicados os resultados adversos graves ao coordenador do estudo (Chebli, JM).

3.2 Tratamentos

Na admissão, todos os pacientes receberam suporte clínico com reposição hidroeletrólítica, suspensão da ingestão por via oral, sondagem nasogástrica e hidrocortisona 100 mg intravenosa de 8 em 8 horas por um período de 72 horas. Os casos resistentes ao tratamento clínico iniciado eram encaminhados para conduta cirúrgica e não foram incluídos neste estudo. De outro modo, aqueles que responderam ao tratamento clínico iniciado, satisfizeram os critérios de inclusão e estavam de acordo em participar do estudo foram distribuídos aleatoriamente, por sorteio, em um dos dois grupos estudados – nomeados AZA ou MSZ.

Pacientes que responderam à terapia inicial foram instruídos a ingerir dieta pobre em fibras além de serem convertidos a corticoterapia via oral com prednisona 40 mg às 8 horas durante 10 dias. Em seguida, a dose era gradualmente reduzida, a razão de 5 mg por semana, até sua retirada por volta da 8ª semana.

AZA foi fornecida em comprimidos de 50 mg, sendo utilizada a dose de 2-3 mg/Kg, por via oral, às 8 horas. De maneira prática, AZA foi administrada com a seguinte posologia: pacientes com peso corporal menor que 55 Kg receberam 2

comprimidos/dia (100 mg/dia), aqueles com peso entre 56 Kg e 74 Kg tomaram 3 comprimidos/dia (150 mg/dia), e assim os selecionados com peso superior a 74 Kg receberam 4 comprimidos/dia (200 mg/dia). A MSZ, em comprimidos de 400 mg, forma de liberação ph-dependente, foi administrada na dose de 3,2 g/dia, via oral, dividida em três tomadas (1.6 g no café-da-manhã, 0,8 g no almoço e no jantar). AZA ou MSZ foram iniciadas no momento do reinício da ingestão oral de alimentos e mantidas por 36 meses, ou até a retirada do paciente do grupo de estudo.

Durante o estudo, não foi permitido o uso concomitante das seguintes drogas: corticóides sistêmicos (exceto durante o tratamento clínico da obstrução intestinal), antibióticos (por períodos superiores a 14 dias), anti-inflamatórios não esteróides (por um período cumulativo não superior a 7 dias), anti-TNF α , talidomida ou qualquer droga imunossupressora. Entretanto, pacientes em uso de amino-salicilatos cuja dosagem era estável nas quatro semanas que antecederam sua entrada no estudo foram incluídos.

3.3 Desenho do Estudo e Seguimento

O protocolo de estudo prospectivo, randomizado, controlado, investigador cego em que os pacientes e o coordenador do estudo, estavam cientes da medicação utilizada. Os dois investigadores principais (SOUZA, GS, VIDIGAL, FM) avaliaram a incidência de hospitalização até o final do estudo.

Os pacientes eram orientados a anotar diariamente informações sobre seu hábito intestinal, distensão ou dor abdominal, o horário de ingestão da medicação (AZA ou MSZ), medicações de uso concomitante, possíveis efeitos adversos percebidos. As consultas para revisão ocorreram a cada mês nos primeiros seis meses e a cada dois ou três meses até o 36^o mês. Os pacientes eram reavaliados sempre que apresentavam alguma queixa, intercorrência ou mesmo necessidade de internação. Radiografias abdominais eram realizadas quando se suspeitava de oclusão intestinal na avaliação clínica periódica ou em caráter de urgência. Semi-occlusão intestinal foi definida da mesma maneira como descrito no critério de inclusão do estudo.

Os pacientes foram retirados do estudo em qualquer das seguintes condições: efeitos adversos das drogas que impossibilitassem a manutenção do

tratamento (p. ex: pancreatite, hepatite, vômitos incoercíveis, infecções, leucopenia persistente, plaquetopenia, neoplasia, aminotransferase acima de três vezes o valor normal), ausência a duas consultas de retorno por período superior a 14 dias do agendamento, medicação do estudo suspensa por período superior a dois meses, uso de medicações não permitidas no estudo, perda do seguimento, doença incapacitante, ou solicitação do paciente.

As indicações de internação e de procedimento cirúrgico foram definidas pelos médicos assistentes que as subdividiram em: hospitalizações por todas as causas e hospitalizações em que ocorreram cirurgias.

Indivíduos que suspenderam a medicação devido a efeitos colaterais ou foram retirados do grupo de estudo por qualquer outra razão continuaram seu acompanhamento no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais do Hospital Universitário da UFJF.

3.4 Desfechos Analisados

Foi analisada a incidência de hospitalização por todas as causas ao final de 12, 24 e 36 meses do início do tratamento com AZA ou MSZ, bem como a taxa e hospitalização com necessidade de cirurgia. Essas análises foram baseadas na avaliação dos pacientes que receberam pelo menos uma dose da medicação estudada (população sob intenção de tratamento (IT)) ou população por protocolo (PP). Indivíduos retirados do estudo por qualquer motivo foram mantidos na análise IT, mas excluídos da análise PP.

3.5 Cálculo da Amostra e Randonização

O cálculo da amostra considerou a probabilidade de 70% de hospitalizações por DC em três anos, em pacientes com doença no íleo terminal e/ou cólon direito que apresentaram melhora do primeiro episódio de semi-oclusão com tratamento clínico (YAFFE, 1983). Foram avaliados 36 pacientes por grupo de tratamento, a fim de demonstrar uma redução de 70% para 35% na taxa de hospitalização no paciente em uso de AZA, com 90% de confiança e um erro alfa de 5. Este cálculo teve como base a população IT.

A medicação utilizada por cada paciente (AZA ou MSZ) foi determinada de maneira randômica pelo grupo de bioestatística da UFJF por meio de programa de informática capaz de atribuir aleatoriamente números aos pacientes. Os indivíduos eram randomizados a cada grupo de quatro a fim de assegurar um número igual de pacientes em cada grupo até a conclusão da seleção. O número gerado pelo programa era atribuído ao paciente e enviado de maneira sigilosa à farmácia que então dispensava as medicações a partir do número de referência.

3.6 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com a utilização do programa SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). As variáveis ordinárias foram expressas em média com seu desvio padrão quando em distribuição normal. A taxa de hospitalização por todas as causas e relacionadas a cirurgia, bem como o número de admissões, tempo de hospitalização, intervalo até a primeira hospitalização nos dois grupos foram comparados usando o teste χ^2 ou o teste t de Student apropriadamente.

A sobrevida sem hospitalização por todas as causas foi comparada entre os grupos pela análise da curva de sobrevivência segundo Kaplan-Meier. A diferença entre as curvas foi testada utilizando o teste log-rank. Para efeito de comparação, o nível de significância foi $p < 0,05$.

4 CONCLUSÕES

Em pacientes com doença de Crohn ileocecal que responderam ao tratamento clínico do primeiro episódio de sub-oclusão intestinal, o tratamento subsequente com AZA reduz significativamente a taxa de hospitalização por todas as causas assim como a de hospitalizações cirúrgicas, quando comparado aqueles em terapia com MSZ. A médio e longo prazo o uso de AZA em pacientes com DC ileocecal pode reduzir expressivamente os custos do tratamento.

REFERÊNCIAS

AKOBENG, A. K.; GARDENER, E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD003715, 2005.

ARDIZZONE, S. et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 127, n. 3, p. 730-40, Sep 2004.

BASSI, A. et al. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. **Gut**, v. 53, n. 10, p. 1471-8, Oct 2004.

BLUM, E.; KATZ, J. A. Postoperative therapy for Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 15, n. 3, p. 463-72, Mar 2009.

BODGER, K. Cost of illness of Crohn's disease. **Pharmacoeconomics**, v. 20, n. 10, p. 639-52, 2002.

CANDY, S. et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. **Gut**, v. 37, n. 5, p. 674-8, Nov 1995.

CAPRILLI, R. et al. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). **Aliment Pharmacol Ther**, v. 8, n. 1, p. 35-43, Feb 1994.

COHEN, R. D. et al. The cost of hospitalization in Crohn's disease. **Am J Gastroenterol**, v. 95, n. 2, p. 524-30, Feb 2000.

COSNES, J. et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 8, n. 4, p. 244-50, Jul 2002.

COSNES, J. et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. **Gut**, v. 54, n. 2, p. 237-41, Feb 2005.

CROHN, B. B.; GINZBURG, L.; OPENHEIMER, G.D. Regional ileitis: a pathological and clinical entity. **JAMA**, v. 99, n. 16, p. 1323-1329, 1932.

DIGNASS, A. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. **J Crohns Colitis**, v. 4, n. 1, p. 28-62, Feb 2010.

FAUBION, W. A., JR. et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. **Gastroenterology**, v. 121, n. 2, p. 255-60, Aug 2001.

FREEMAN, H. J. Long-term natural history of Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 11, p. 1315-1318, 2009.

GASCHE, C. et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. **Inflamm Bowel Dis**, v. 6, n. 1, p. 8-15, Feb 2000.

GREENSTEIN, A. J. et al. Reoperation and recurrence in Crohn's colitis and ileocolitis Crude and cumulative rates. **N Engl J Med**, v. 293, n. 14, p. 685-90, Oct 2 1975.

HANAUER, S. B.; STROMBERG, U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 2, n. 5, p. 379-88, May 2004.

LOFTUS, E. V., JR.; SCHOENFELD, P.; SANDBORN, W. J. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 16, n. 1, p. 51-60, Jan 2002

LOUIS, E. et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. **Gut**, v. 49, n. 6, p. 777-82, Dec 2001.

MUNKHOLM, P. et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. **Gut**, v. 35, n. 3, p. 360-2, Mar 1994.

REINISCH, W. et al. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. **Gut**, v. 59, n. 6, p. 752-9, Jun 2010.

SACHAR, D. B. et al. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. **Gastroenterol Intern**, v. 5, p. 141-54, 1992.

SAMIMI, R. F. et al. Outcome of medical treatment of stricturing and penetrating Crohn's disease: a retrospective study. **Inflammatory Bowel Disease**, 2009.

TRAVIS, S. P. L., et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. **Gut**, v. 55i16-i35, n. supplementum 1, 2006.

TREMAINE, W. J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. **J Clin Gastroenterol**, v. 19, n. 4, p. 278-82, Dec 1994.

WOLTERS, F. L. et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. **Gut**, v. 55, n. 8, p. 1124-30, Aug 2006.

WU, E. et al. Lower activity and clinical remission are associated with reduced hospitalization risk in Crohn's disease. **Value in health**, v. 10, n. 7, 2007.

YAFFE, B. H.; KORELITZ, B. I. Prognosis for nonoperative management of small-bowel obstruction in Crohn's disease. **J Clin Gastroenterol**, v. 5, n. 3, p. 211-5, Jun 1983.