

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE BRASILEIRA

NÚCLEO DE PESQUISA EM GASTROENTEROLOGIA

MÁRCIA VALÉRIA COLLI

**TOXICIDADE DA AZATIOPRINA NO TRATAMENTO
DA DOENÇA DE CROHN: FREQUÊNCIA,
ABORDAGEM E EVOLUÇÃO**

JUIZ DE FORA
DEZEMBRO - 2007

MÁRCIA VALÉRIA COLLI

TOXICIDADE DA AZATIOPRINA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: FREQUÊNCIA, ABORDAGEM E EVOLUÇÃO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde – Área de concentração Saúde Brasileira – da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Brasileira.

ORIENTANDA: MÁRCIA VALÉRIA COLLI

ORIENTADOR: PROF. DR. JÚLIO MARIA FONSECA CHEBLI

**JUIZ DE FORA
DEZEMBRO - 2007**

TERMO DE APROVAÇÃO

MÁRCIA VALÉRIA COLLI

**TOXICIDADE DA AZATIOPRINA NO TRATAMENTO
DA DOENÇA DE CROHN: FREQUÊNCIA,
ABORDAGEM E EVOLUÇÃO**

Banca Examinadora:

Prof. Júlio Maria Fonseca Chebli, Doutor - Orientador
Departamento de Clínica Médica, UFJF

Prof. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari, Doutor
Departamento de Clínica Médica, UFMG

Prof. Fábio Heleno de Lima Pace, Doutor
Departamento de Clínica Médica, UFJF

Juiz de Fora, 06 de dezembro de 2007

Ao meu marido André e aos meus filhos Davi e

Arthur, pelo apoio e compreensão.

Vocês são a razão de tudo.

Agradecimentos

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli, pela oportunidade de realização desta pesquisa.

Ao Dr. Pedro Duarte Gaburri, pelo apoio constante e exemplo de médico e figura humana.

À Thalita do Amaral Amaro, amiga e colaboradora, sem a qual não teria sido possível a realização deste trabalho.

À Dra. Maria de Fátima Castellano Ranção, pela amizade e apoio incondicionais que permitiram a concretização deste sonho.

Às Dras. Regina Maura Tostes e Karina Cassa Monteiro, pelo auxílio inestimável .

Aos meus colegas do Núcleo de Pesquisa em Gastroenterologia, que muito nos ajudaram a superar as dificuldades.

À minha família, presente em todos os momentos.

Ao meu querido sobrinho Andrei, que pacientemente nos auxiliou em todas as fases de redação deste trabalho.

Aos pacientes e seus familiares, que tanto nos ensinaram através de suas próprias dores, permitindo-nos estender o conhecimento mais além.

RESUMO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal idiopática e de expressivo aumento em sua incidência nas últimas décadas. Apresenta manifestações clínicas proteiformes e potencial evolutivo incerto, muitas vezes fatal. Até o momento, não existe qualquer terapia curativa para esta afecção. A azatioprina (AZA) é uma medicação potente e eficaz, que tem sido largamente utilizada no tratamento de pacientes com DC que se tornam dependentes ou refratários aos corticosteróides. Entretanto, esta droga pode apresentar expressiva toxicidade. Para otimizar seus benefícios e minimizar os riscos, é importante que se conheça seu mecanismo de ação, o perfil de efeitos adversos, e como estes podem ser abordados. **Objetivos:** Avaliar a incidência, abordagem e evolução dos efeitos adversos da AZA no tratamento de pacientes com DC. **Material e Métodos:** Foram avaliados prospectivamente, de janeiro de 2002 a dezembro de 2006, 106 pacientes (45 homens e 61 mulheres, média de idade de 36,3 anos, variação 12-68 anos), portadores de DC em uso de AZA, atendidos no ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da UFJF. Foram registrados por ocasião das visitas ambulatoriais, dados sócio-demográficos relevantes, características clínicas relacionadas à DC, dose e tempo de uso da AZA, e uso de drogas concomitantes direcionadas à DC. Todos os pacientes foram submetidos a rotinas laboratoriais para monitorização da toxicidade durante o tratamento. Assim, foram realizados hemogramas e dosagem de aminotransferases e amilase na inclusão ao estudo. A monitorização subsequente envolveu hemograma a cada duas semanas durante oito semanas, e depois a cada um ou dois meses durante todo o período da terapia. Dosagem de aminotransferases foi realizada a cada três meses. Além disso, todos os pacientes foram alertados a retornarem prontamente em caso de dor faríngea ou qualquer outro sinal de infecção. Leucopenia foi definida pela contagem de leucócitos abaixo de 4.000 células/mm³ e leucopenia grave quando os mesmos estivessem abaixo de 2.000 células/mm³; trombocitopenia foi considerada quando a contagem de plaquetas foi inferior a 130.000 células/mm³. A AZA foi suspensa ou sua dose reduzida em caso de febre, doenças concomitantes ou toxicidade relacionada à droga. Para fins comparativos, os pacientes foram divididos em grupos com e sem a toxicidade a AZA. **Resultados:** 56 (52,7%) dos pacientes estudados apresentaram pelo menos um efeito adverso, requerendo redução transitória da dose da droga; 18 (17%) necessitaram suspender definitivamente o uso de AZA, geralmente devido a reações de hipersensibilidade. Náuseas e vômitos, frequentemente leves, ocorreram em 29 (27,4%); a raça negra e aqueles com comorbidades apresentaram mais intolerância gastrointestinal do que os brancos e aqueles sem outras doenças associadas ($p=0,04$). Leucopenia foi o efeito adverso mais freqüente, ocorrendo em 36 (34%). O tempo de uso de AZA foi maior em pacientes com leucopenia do que nos não leucopênicos ($p=0,001$), enquanto a dose média de AZA foi menor naqueles com leucopenia comparados aos não leucopênicos ($p=0,005$). Não houve infecções graves, neoplasias ou óbitos durante o tratamento com AZA. **Conclusão:** A AZA mostrou ser uma droga relativamente segura no tratamento da DC, desde que seja mantida supervisão clínica e laboratorial periódica durante todo o tratamento.

Palavras Chave: doença de Crohn - azatioprina - toxicidade.

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease whose etiology is unknown and that has its incidence increasing significantly during the last decades. Polymorphous clinical manifestations and a doubtful evolution, sometimes fatal, are the more striking features of its natural history. Until nowadays, there is no curative therapy for CD. Azathioprine (AZA) is one of the most efficient and employed drugs in CD patients, especially those who became dependent or non-responders to corticosteroid treatment. However, AZA is a drug which has a potential toxicity and to try to reduce its side effects it is necessary to know its action mechanism as well the list of potential adverse reactions and how to manage them. **Aims:** To evaluate the incidence, approach and course of AZA side effects in the treatment of CD patients. **Methods and Material:** From January 2002 to December 2006 106 CD patients were followed prospectively (45 men and 61 women, with a mean age of 36,3 years – range 12-68) in the outpatient Service of Inflammatory Bowel Disease of University Hospital of Federal University of Juiz de Fora, Brazil, and being treated with AZA. Socio-demographic, clinical features of CD patients, AZA doses and time of using, and concomitant other drugs used were registered. All patients were submitted to laboratorial routine for toxicity monitoring during the treatment. Thus, red and white blood cell count and measurement of aminotransferases and amilase levels were analysed at the study beginning; subsequent monitoring included red and white blood cell count at every two weeks for the first two months and lately every four to eight weeks. Aminotransferases levels were determined every three months. Moreover, all the patients were instructed to search for medical assistance in case of any sign of infections as well as sore throat. Leucopenia was defined as white blood cells count below 4.000/mm³, and severe as lower 2.000/mm³; thrombocytopenia when platelets count were under 130.000/mm³. AZA was stopped or doses reduced when fever, adverse reactions or toxicity AZA-related and associated diseases occurred. In order to comparison, subgroups of patients were studied separately, those with and without AZA-toxicity. **Results:** 56 (52,7%) patients presented at least one side effect needing transient dose reduction; 18 (17%) had to interrupt definitively the AZA administration, most of them in consequence of hypersensitivity reactions. Slight nausea and vomits occurred in 29 (27,4%); black race and those with co morbidities have had much more gastrointestinal intolerance than white and those without any other associated disease ($p=0,04$). Leucopenia was the most frequent adverse reaction, observed in 36 (34%) and the time of AZA using was higher in patients with leucopenia than in those non-leucopenics ($p=0,001$). However, the mean dose of AZA was lower in patients with leucopenia than in those non-leucopenics ($p=0,005$). No one serious infection, malignant tumors or death occurred during AZA treatment. **Conclusions:** The AZA use showed to be a reasonable safe drug in CD treatment since that a clinical and laboratorial serious control is performed during all the time of therapy.

Keywords: Crohn's disease – azathioprine – toxicity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1- Doenças Inflamatórias Intestinais.....	10
1.2- Doença de Crohn.....	12
1.2.1- Epidemiologia.....	12
1.2.2- Patogênese da DC.....	14
1.2.2.1- Fatores Genéticos.....	14
1.2.2.2- Fatores Ambientais.....	16
1.2.2.2.1- Dieta e DC.....	17
1.2.2.2.2- Agentes Infecciosos.....	17
1.2.2.2.3- Fumo e DC.....	19
1.2.3- Doença de Crohn no Brasil.....	19
1.2.4- Manifestações Clínicas e Fenótipo da DC.....	20
1.2.5- Diagnóstico da DC.....	21
1.2.6- Tratamento da DC.....	24
1.2.6.1- Drogas Antiinflamatórias.....	24
1.2.6.2- Drogas Imunossupressoras.....	25
1.2.6.3- Antibióticos.....	26
1.2.6.4- Terapia Biológica.....	26
1.2.6.5- Tratamento Cirúrgico.....	27
1.3- Tratamento da Doença de Crohn com Azatioprina.....	27
1.3.1- Eficácia da AZA na DC não-fistulizante.....	28
1.3.2- Eficácia da AZA na DC fistulizante.....	29
1.3.3- Eficácia da AZA na Prevenção de Recorrência da DC.....	30
1.3.4- Metabolismo e Mecanismo de Ação.....	30
1.4- Efeitos Adversos do Tratamento da DC com Azatioprina e seu Manuseio.....	32
1.4.1- Reações Alérgicas ou Idiossincrásicas.....	32
1.4.2- Reações Adversas Dose-dependentes.....	33
1.4.2.1- Mielossupressão.....	33
1.4.2.2- Hepatotoxicidade.....	33
1.4.3- Potencial para Malignidade.....	34
1.4.4- Risco de Infecção durante o Tratamento da DC com AZA.....	35

2 OBJETIVOS.....	37
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	38
3.1- População de Pacientes.....	38
3.2- Desenho do Estudo.....	39
3.3- Análise Estatística.....	40
3.4- Considerações Éticas.....	41
4 ANEXOS.....	42
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
6 ARTIGO ORIGINAL DO ESTUDO.....	60
6.1- Autores e carta de apresentação.....	61
6.2- Resumo.....	62
6.3- Introdução.....	63
6.4- Métodos.....	64
6.5- Resultados.....	66
6.6- Discussão.....	69
6.7- Conclusão.....	72
6.8- Referências Bibliográficas.....	73
6.9- Tabelas.....	77
6.10- Summary.....	80

1 INTRODUÇÃO

1.1 - Doenças Inflamatórias Intestinais

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são complexas desordens genéticas de etiologias não totalmente conhecidas, resultantes de uma grande variedade de fatores de risco genéticos e ambientais. Elas são caracterizadas por uma inflamação crônica e recidivante do trato gastrointestinal. É usual distinguir duas principais DII: a doença de Crohn (DC), que é caracterizada por uma inflamação granulomatosa que afeta o trato digestivo “da boca ao ânus”, onde todas as camadas do intestino podem ser afetadas, e constrictões, fístulas e/ou abscessos podem se desenvolver (Lennard-Jones, 1989). Em contraste, a retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) é definida como uma inflamação contínua não granulomatosa que é limitada à mucosa dos cólons (Jewel,1998). Entretanto, essas entidades podem também ser vistas como desordens contínuas, sem uma clara separação nítida entre elas, como nos casos de “colite indeterminada” (Hugot, 2004).

As DII foram descritas há cerca de um século, e suas etiologias permanecem ainda pobremente compreendidas. Progressos importantes foram feitos na última década, incluindo a compreensão de que as DII comportam não somente a RCUI e a DC mas, provavelmente, múltiplos subgrupos clínicos de cada uma delas, com alguns fenômenos em comum e outros expressos apenas naquele subgrupo individual (Hugot, 2004). A retomada deste conceito de heterogeneidade facilita a compreensão da variabilidade das expressões clínicas e da resposta terapêutica.

As DII estão distribuídas em todo o mundo com incidência variável, sendo mais frequentes em países desenvolvidos, principalmente do hemisfério norte (Kirsner, 2000). São desordens incomuns em não brancos, principalmente em ambientes subdesenvolvidos. Segundo Rose et al. (1988), um grande aumento de sua incidência foi observado durante o século XX. Muitos autores aceitam a realidade de uma “explosão” da DC. Nos países ocidentais é difícil definir, precisamente, a data do início desta eclosão. Entretanto, dados baseados na população sugerem que a DC aumentou antes e durante os anos 40, nos Estados Unidos (Loftus et al.,1998); antes e durante os anos 50 na Suécia (Hellers,1979),

durante os anos 50 no Reino Unido (Rose et. al,1988) e, mais tarde, no sul da Europa. Essas diferentes épocas poderiam, de alguma maneira, explicar o gradiente norte-sul de incidência das DII na Europa (Shivananda et al.,1996).

Estima-se que de 1 a 2 milhões de norte-americanos sofram de DII (Loftus, 2004). No Brasil, a incidência das DII, particularmente a da DC, vem aumentando (Gaburri et al.,1998). As DII são afecções que evoluem com períodos de exacerbação e remissão, que podem durar semanas, meses e até muitos anos. Os sintomas podem variar de leves a graves, além do que podem surgir várias complicações gastrointestinais e manifestações sistêmicas durante o curso da doença (Levine, 2000). Acometem com frequência adultos jovens, não raro retirados compulsoriamente do convívio social. Têm potencial evolutivo incerto; algumas vezes, fatal (Haddad, 2001). Até o momento não existe cura para elas - o que pode ser feito é o controle do processo inflamatório, que pode ser obtido com tratamento clínico, e algumas complicações terão indicação cirúrgica. A terapêutica medicamentosa, antes limitada aos corticosteróides, antibióticos e aminossalicilatos, inclui hoje imunossuppressores/imunomoduladores e agentes biológicos, empregados cada vez mais frequentemente, os quais são capazes de recuperar pacientes antes considerados intratáveis. Os imunossuppressores mais utilizados são as tiopurinas: a 6-mercaptopurina (6-MP) e seu precursor, a azatioprina (AZA). São medicações bastante eficazes, mas que apresentam potenciais efeitos adversos. É necessário, portanto, um estudo minucioso destes medicamentos, visando otimizar os benefícios e minimizar os riscos. Recentemente, um estudo realizado em nosso meio por Chebli et al. (2007), avaliando os resultados no longo prazo do tratamento da DC com AZA, porém enfocando especificamente o grupo de pacientes córtico-dependentes, observou a relativa segurança da droga neste subgrupo de pacientes. Não obstante, poucos dados na literatura nacional são disponíveis a respeito da segurança da AZA no tratamento da DC, particularmente em estudos prospectivos longitudinais. Portanto, é nossa proposta de pesquisa o estudo e o manuseio dos efeitos colaterais da AZA no tratamento da DC, visando beneficiar o grande contingente de doentes que sofrem com essa instigante e desafiadora afecção.

1.2 - Doença de Crohn

A DC é um tipo de DII que pode afetar qualquer segmento do trato digestivo, “da boca até o ânus”. Tem como localizações mais frequentes o íleo terminal, cólon e ânus, apresentando-se, frequentemente, como lesões multifocais separadas por segmentos normais (Kornbluth et al.,1998). Pode se apresentar de forma aguda ou insidiosa, gerar complicações graves, por vezes fatais. São comuns as manifestações extra-intestinais, as quais podem envolver vários sistemas orgânicos, chegando a dominar o quadro clínico em alguns casos (Gaburri et al.,1998). As lesões da DC podem afetar qualquer camada da parede digestiva e são, muitas vezes, transmurais, estendendo-se aos linfáticos e mesentério, tendo na submucosa suas mais evidentes alterações histológicas com a formação de granulomas não caseificantes, infiltrado inflamatório e espessamento exuberante. A tendência a se estender até o peritônio favorece a formação de fístulas, uma das complicações mais comuns (Gaburri et al.,1998).

A DC foi descrita em 1932 por Crohn et al. como uma ileíte regional, mas já se achava incluída no rol de outras enfermidades granulomatosas relatadas por outros autores desde o século XVII. A partir deste relato, outros se seguiram e fizeram crescer a frequência de seu diagnóstico. O aumento de sua prevalência não parece estar ligado apenas a sua maior identificação, como por exemplo com o advento da colonoscopia, mas também a um efetivo aumento de sua frequência (Fellows et al.,1990). Pode afetar pessoas em qualquer idade, sendo notavelmente mais comum nas segunda e terceira décadas da vida (Loftus, 2004).

1.2.1 - Epidemiologia

Os mais recentes estudos epidemiológicos sobre as DII têm-se ampliado para estudos que visem revelar fatores prognósticos e fatores que influenciem o curso da doença. Estes estudos têm sido realizados no Ocidente e, primariamente, naqueles países que contam com um sistema público de saúde realmente acessível à população. De acordo com Shivananda et al. (1996), dados recentes de incidência foram obtidos a partir de um estudo multicêntrico realizado em 20 centros da Europa, entre 1991-1993. Um período de intenso trabalho preparatório foi levado a efeito antes desse período de 2 anos para assegurar a definição dos casos e sua apuração. A hipótese a ser testada era a existência assumida de um eixo norte-sul na ocorrência das DII, com uma alta incidência no norte e uma baixa incidência no

sul. Embora tenha havido uma diferença - a média de incidência nos centros do norte foi 40% mais alta em RCUI e 80% mais alta em DC do que no sul - um eixo verdadeiro não pôde ser demonstrado. Por conseguinte, a latitude, em si mesma, não é um fator determinante para a ocorrência de RCUI e DC.

Nesse estudo, a média de incidência da DC em todos os centros foi de 5,6 novos casos/ano por 100.000 habitantes. Ambos os sexos tiveram o pico de incidência no grupo entre 15 a 24 anos de idade. Em relação ao sexo, foram encontradas mais mulheres que homens. Não foram encontrados, entre os centros do norte e do sul, diferenças significativas em relação à extensão da doença ou aos sintomas clínicos à época do diagnóstico. Este estudo teve um grande impacto no nível de interesse em epidemiologia clínica em geral, e nas DII em particular, através da Europa. Há continuidade deste trabalho na forma de seguimento da mesma amostra de pacientes. O novo projeto busca enfatizar, no curso da doença, aspectos relacionados aos fenótipos/genótipos, a fertilidade/gravidez, o uso dos sistemas de saúde e o custo das DII.

Vários estudos demonstraram que houve um aumento da incidência tanto da RCUI quanto da DC ao longo da segunda metade do século XX. Para Fellows et al. (1990), o aumento na incidência da DC foi igual em ambos os sexos e em todos os grupos etários, exceto na mais tenra infância e na idade muito avançada. Os mesmos pesquisadores também mostraram que o aumento ocorreu na doença ileal, íleo-colônica e colônica. O aumento mais alto foi encontrado na doença colônica e íleo-colônica, um achado que é explicado, pelo menos em parte, pelo fato de que a DC colônica não era reconhecida antes de 1960, e que a DC, como originalmente descrita, compreendia apenas a doença ileal ("ileíte terminal"). O desenvolvimento da colonoscopia a partir de 1970 tem facilitado o diagnóstico da DC localizada no intestino grosso.

Segundo Langholz et al. (1997), vários estudos mostram um padrão semelhante no comportamento da DC na infância: uma incidência persistentemente baixa na primeira década da vida, um aumento da incidência em torno da puberdade e um novo aumento posterior, na adolescência. A média de idade ao tempo do diagnóstico ficou em torno dos 12 anos. Concluiu-se que a incidência da DC parece ser baixa antes dos 11 anos de idade e aumenta, rapidamente, na adolescência e nos primeiros anos da vida adulta.

Embora a raça branca tenha um risco maior de desenvolver a doença, ela pode ocorrer em todos os grupos étnicos. Com a urbanização e assimilação do modo de vida ocidental, a frequência da DC em não-brancos parece chegar perto daquela dos indivíduos brancos.

1.2.2 - Patogênese da Doença de Crohn

Sabe-se hoje que as DII são o resultado da exposição a fatores ambientais por pessoas geneticamente de risco (Hugot, 2004). Por esta razão, compreender as DII requer pesquisas combinadas no campo da genética e da epidemiologia. Assim, essas duas abordagens, as quais focalizam os dois tipos de fatores de risco, são complementares, ao invés de antagônicas. Na realidade, não há uma teoria genética ou ambiental das DII - o que há é uma etiologia combinada. Como consequência, o progresso virá somente da compreensão de como os dados genéticos e epidemiológicos podem estar integrados num mecanismo comum que explique os dados clínicos.

Segundo Hugot (2004), dados epidemiológicos sugerem que a DC está relacionada com fatores de risco ambientais familiares ligados ao moderno estilo de vida ocidental, à higiene doméstica, à dieta e à colonização bacteriana do intestino. Entretanto, o fator de risco causal é desconhecido até o presente.

1.2.2.1 - Fatores Genéticos

Em 1934, Crohn relatou a primeira agregação familiar de uma DII e formou a base da genética nas DII. Desde então, muitos investigadores têm confirmado que a DII é familiar, ocorrendo mais frequentemente em famílias afetadas do que seria esperado isoladamente. Em estudos realizados, uma média de 8-10% de doentes com DC têm, pelo menos, um parente afetado por uma DII, que não precisa ser necessariamente a DC (Laharie et al., 2001). Curiosamente, as mais altas porcentagens foram relatadas em pacientes pediátricos, sugerindo que o peso dos fatores de risco familiares é maior na infância (Michener et al., 1990). Com base nessas agregações familiares, uma predisposição genética para as DII tem sido hipotetizada. Entretanto, aparentemente, as DII não seguem os modelos de transmissão Mendeliana. O risco para as DII calculado para os parentes de primeiro grau de membros da família afetada confirmam esta interpretação: é da ordem de 1-8% (Lashner et al., 1986). Em parentes de segundo grau, o risco foi estimado ser da

ordem de 0,1-0,2%. Deste modo, o risco diminui rapidamente quanto maior é a distância do membro da família afetado (Hugot, 2004).

O modelo de herança para as DII, derivado de amplas análises do genoma, é uma complexa interação de vários fatores de risco genéticos, cada um dos quais dá uma modesta contribuição individual. Não há um gene principal, maior, que explique as DII. Este modelo é denominado de “complexo modelo genético” (Hugot, 2004). O nome, em si mesmo, já expressa nossa falta de conhecimento do exato modelo de herança. Apesar disso, é usualmente aceito que, numa complexa desordem genética, a doença ocorre quando muitos fatores genéticos e ambientais estão combinados em um mesmo indivíduo. Na verdade, o modelo de herança necessitará ser construído depois que os resultados dos estudos genéticos e epidemiológicos estiverem concluídos.

A DC parece ser mais baseada na genética do que a RCUI, como sugerido pelas altas porcentagens de agregações familiares e a alta taxa de concordância da doença em gêmeos monozigóticos (Subhani et al., 1998). Há também uma alta taxa de pacientes com DC na prole de casais onde os dois cônjuges são afetados por uma das DII (Bennet et al., 1991).

Muitos genes têm sido propostos para as DII, incluindo um grande número de genes envolvidos na regulação da imunidade inata (genes HLA, genes de interleucina, genes NOD) e aqueles envolvidos nas funções epiteliais (genes de mucina). Pelo menos oito “locus” para as DII têm sido mapeados no genoma, mas somente o CARD15/NOD2 tem sido firmemente identificado como um gene de susceptibilidade para a DC. Segundo Lesage et al. (2002), este gene explica em torno de 20% da predisposição genética para a DC. Somente em 2001, o gene CARD15/NOD2 foi identificado (Ogura et al., 2001). O produto protéico deste gene ativa um fator nuclear chamado de “NF-kappa B”, seguindo sua estimulação intracelular por produtos bacterianos. Mutações ocorridas neste gene e associadas à DC induzem a uma perda da ativação do “NF-kappa B” na presença de antígenos bacterianos, resultando daí um defeito na interação bactéria/hospedeiro (Chamaillard et al., 2003). Curiosamente, as mutações do gene CARD15/NOD2 são relativamente frequentes em caucasianos e muito raras em asiáticos e africanos (Bonen et al., 2002).

Com estas observações, abriu-se uma porta para a probabilidade de interações imunes com as bactérias comuns do intestino, induzindo a uma vulnerabilidade ao desenvolvimento das DII, em particular a DC. Segundo Abreu et al. (2002), a presença da variante do gene CARD15/NOD2 predispõe à doença ileal na DC, que tem maior probabilidade de estenose que a doença íleo-colônica ou colônica, o que demonstra que as mutações neste gene podem estar associadas com expressões fenotípicas distintas da DC.

1.2.2.2 - Fatores Ambientais

Se os fatores de risco genéticos são necessários para as DII, os fatores de risco ambientais são também cruciais. Segundo Rose et al. (1988), a DC é frequente em áreas industrializadas, como Europa e América do Norte, onde o aumento de incidência ao longo do tempo foi observado durante todo o século XX. Inversamente, a DC é aparentemente rara em países subdesenvolvidos. Esta tendência, já de longo tempo, na incidência, parece indicar que fatores ambientais, provavelmente relacionados ao moderno estilo ocidental de vida, desempenham um importante papel na DC. Para uma característica genética complexa, pode então ser postulado que o aumento na frequência da doença resulta da progressiva exposição das populações estudadas aos fatores de risco ambientais, a qual resulta na doença em mais e mais pessoas geneticamente predispostas (Hugot, 2004). Isto é consistente com a progressiva padronização do estilo de vida em países desenvolvidos durante a segunda metade do século XX. Além disso, a presente estabilização da doença na América do Norte e em alguns países europeus sugere que a exposição aos fatores de risco está agora disseminada nos países ocidentais, e que uma vasta maioria de pessoas geneticamente de risco está agora afetada pela doença (Hugot, 2004).

Embora a tendência a longo prazo da DC demonstre o importante papel do meio ambiente, os estudos epidemiológicos não conseguiram identificar ainda o fator causal, mesmo verificando que a DC está associada a um estilo urbano de vida e a um elevado nível sócio-econômico. Realmente, existem poucas semelhanças entre a vida atual e o estilo de vida na primeira metade do século XX. Muitas mudanças ocorreram na alimentação, moradia, transportes, lazer, vestuário, etc, sugerindo muitos candidatos a fatores de risco para a DC. Além disso, todos estes parâmetros estão interligados e é difícil extrair o mais relevante. Entretanto, uma associação da DC com bons padrões de higiene doméstica na infância (como água encanada) tem

sido relatada. Este achado é reforçado pela observação de que as populações nômades, que possuem os mais pobres padrões de vida, apresentam baixo risco de desenvolver a DC (McCormick et al., 2001).

Como a inflamação ocorre no trato digestivo, antígenos presentes na luz intestinal, incluindo componentes da dieta e/ou bactérias intestinais, são suspeitos de desempenhar algum papel na DC. Para Janowitz et al. (1998), a melhora da doença após desvios intestinais e o seu ressurgimento depois da reinstalação do fluxo ileal em segmentos intestinais excluídos fala a favor desta hipótese.

1.2.2.2.1 - Dieta e Doença de Crohn

Segundo Jeejeebhoy et al. (1999), a hipótese da dieta como causadora da DC é principalmente suportada pelo efeito das manipulações dietéticas no comportamento da doença. Tanto a nutrição parenteral quanto a enteral podem melhorar o curso da DC. A melhora do estado nutricional pode desempenhar um papel, mas a exclusão de componentes específicos da dieta pelas manipulações dietéticas é questionável, e é possível que componentes patogênicos presentes na dieta normal desempenhem um papel na DC. Entretanto, dentre os numerosos nutrientes testados - incluindo açúcares, fibras e micropartículas - nenhum específico componente da dieta foi identificado como um agente causal. Em conjunto, os dados disponíveis até o momento sugerem que muitos alimentos podem conter o temido fator de risco, falando mais a favor de uma contaminação alimentar do que de um nutriente específico (Hugot, 2004).

1.2.2.2.2 - Agentes Infecciosos

A semelhança entre a DC e desordens infecciosas, tais como a tuberculose intestinal e yersiniose, sugere que a DC seja uma condição infecciosa (Hugot et al., 2001). Observações adicionais demonstram um componente infeccioso na DC, incluindo o efeito das bactérias em modelos animais geneticamente manipulados, o efeito clínico de alguns antibióticos e as manipulações do fluxo intestinal na doença humana (Hugot, 2004). Surpreendentemente, o principal argumento a favor de agentes infecciosos na DC provém de estudos genéticos, que mostram uma associação entre a DC e o gene CARD15/NOD2 - este gene está envolvido na imunidade inata, e suas mutações interferem na interação bactéria/hospedeiro (Ogura et al., 2001).

Para Laharie et al. (2001), se a DC é uma condição infecciosa, ela não é altamente contagiosa (conforme a definição comum do termo), como demonstrado pelo número limitado de cônjuges afetados ou profissionais da área médica. Como resultado, a DC não pode ser vista como uma clássica doença infecciosa, mas sim como uma desordem relacionada às bactérias. Desse ponto de vista, a DC pode ser o resultado de um aumento da resposta inflamatória do hospedeiro a um agente infeccioso presente no trato digestivo. Esta reação exacerbada está limitada a pessoas geneticamente de risco, e o mesmo agente infeccioso, provavelmente, teria apenas um modesto efeito patogênico em pessoas não predispostas geneticamente (Laharie et al., 2001). De acordo com esta hipótese, a DC poderia estar relacionada às bactérias comuns largamente disseminadas no mundo ocidental.

A flora intestinal como um todo é usualmente proposta como um fator etiológico para a DC. Essa opinião é principalmente reforçada pela presença do ativador do gene CARD15/NOD2 (MDP: muramildipeptídeo) em quase todas as bactérias (Girardin et al., 2003). A flora intestinal está presente nos indivíduos geneticamente de risco através das gerações - então, se a flora como um todo é um fator de risco, a incidência da DC, ao longo do tempo, deveria ser constante. É possível que fatores ambientais externos (como mudanças na dieta ou o uso de antibióticos) tenham alterado a composição da flora intestinal ao longo do século XX. Entretanto, neste caso, a flora intestinal inteira não poderia ser considerada como um fator de risco, e a questão passa a se dirigir a componentes mais específicos da flora (Hugot, 2004).

A localização intracitoplasmática do CARD15 sugere que os agentes infecciosos envolvidos na DC são capazes de interagir com o citoplasma da célula - as bactérias teriam então que exibir propriedades invasivas, que não são comumente observadas nos saprófitas habituais do intestino. Então, como uma alternativa para a hipótese da flora intestinal, vários vírus e bactérias específicos têm sido estudados, incluindo espécies de *Mycobacterium*, *Listeria*, *Yersinia*, e o vírus do sarampo (Greenstein, 2003). Mas nenhum deles pode ser apontado com precisão como um agente causal. Entretanto, se uma excessiva resposta inflamatória a um agente com limitado efeito patogênico está envolvida, pode ser muito difícil identificar este agente pelos métodos convencionais (como foi o caso da Doença de Whipple). Além do mais, o agente infeccioso, limitado em seu desenvolvimento pela excessiva

reação do hospedeiro, pode estar presente em pequenas quantidades ou em formas quiescentes (Greenstein, 2003). As culturas e análises por PCR foram capazes de detectar *Mycobacterium spp.*, *Yersinia spp.* e *E. coli* nas lesões da DC. Desse modo, estas bactérias específicas aparecem como as candidatas mais relevantes hoje em dia (Lamps et al., 2003).

1.2.2.2.3 - Fumo e Doença de Crohn

O hábito de fumar cigarros é um fator-chave ambiental. Já foi reconhecido que o cigarro tem um efeito negativo no cenário da DC - de fato, o hábito de fumar, assim como outros fatores ambientais, pode ter um papel na modificação do risco genético pré-existente em pacientes com DC (Mow et al., 2003). O uso do fumo, na DC, favorece o surgimento de fibroestenose e refratariedade ao tratamento clínico (Mow et al., 2003).

1.2.3 - Doença de Crohn no Brasil

A incidência da DC vem também aumentando no Brasil, paralelamente ao aumento observado nos países desenvolvidos, a partir da segunda metade do século XX. No primeiro estudo conduzido no Brasil (Gaburri et al., 1998), foram acompanhados 60 pacientes portadores de DC, de 1970 a 1998, na cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais, na região sudeste do Brasil, e vários dados puderam ser coletados e analisados. Os pacientes desse estudo eram, em sua maioria, de Minas Gerais, com predomínio não significativo entre os homens, mas expressivo nos brancos. A DC foi mais comum entre os não-fumantes (71,7%), fato não concordante com outros estudos (Tragnone et al., 1993 e Mow et al., 2003). A história familiar de uma DII estava presente em 6,7% dos casos. A quase totalidade dos doentes residia em área urbana, fato concordante com a literatura, que destaca a menor frequência da DC na população da zona rural (Binder et al., 1985). Em relação às manifestações clínicas, 58,3% dos pacientes tiveram seus sintomas iniciados entre 11 e 30 anos de idade e 30% estavam na segunda década da vida. As manifestações mais frequentes foram dor abdominal (78,3%), diarréia crônica (68,3%), emagrecimento (26,7%) e obstrução intestinal ou peritonite localizada (15%). O comprometimento ileal ocorreu em 90%, e colite de Crohn isolada ocorreu em apenas 8,3% dos casos. Adicionalmente, os autores observaram que a incidência da DC aumentou acentuadamente ao longo dos 28 anos analisados, sobretudo na década de 90, onde foram diagnosticados 60% dos casos. Este aumento na incidência pode estar

relacionado a uma maior acessibilidade da população aos centros médicos capacitados a diagnosticá-la, maior atenção à sua apresentação clínica pelos profissionais envolvidos, uso crescente da colonoscopia como instrumento diagnóstico e a um real aumento da sua incidência. Posteriormente, Souza et al. (2002) confirmaram estar havendo um aumento da prevalência e incidência das DII no país, particularmente da DC. A partir destes estudos conclui-se que a prevalência e a incidência da DC vêm aumentando no Brasil e, provavelmente, na América do Sul, antes considerada como região de baixa frequência da doença.

1.2.4 - Manifestações Clínicas e Fenótipo da Doença de Crohn

A DC é caracterizada pelo acometimento transmural, focal e segmentar de qualquer setor do tubo digestivo, incluindo a boca e o ânus; porém as lesões ocorrem com maior frequência no íleo terminal e nos cólons (Witte et al., 2000). Evolui com surtos de atividade e remissão, e são comuns as manifestações extra-intestinais no decorrer da doença (manifestações hematológicas, reumatológicas, orais e cutâneas, oculares, hepatobiliares, renais e urológicas). A incidência de câncer intestinal nos portadores de DC é maior do que na população em geral, e apesar de esta relação ser menos estudada do que na RCUI, há uma tendência a estabelecer uma conduta de rastreamento (Gillen et al., 1994).

Em razão de sua localização bastante variável e do comprometimento extra-intestinal, sua apresentação clínica é bastante heterogênea, podendo ser classificada tanto de acordo com o sítio preferencial das lesões como pelo comportamento da doença (inflamatória, fistulosa e fibroestenótica). Na apresentação clínica da doença ou durante sua evolução observam-se comumente: diarreia, dor abdominal, perda de peso, anorexia e febre. Complicações do tipo obstrução ou perfuração intestinal, desenvolvimento de fístulas ou uma das manifestações sistêmicas (artralgia, artrite, uveíte, lesões cutâneas, dentre outras) podem predominar no quadro clínico (Orchard et al., 1998). Antes do “Working Party” do Congresso Mundial de Gastroenterologia em Viena, em 1998, nenhuma definição uniforme de subgrupos de pacientes com DC tinha adquirido aceitação ampla (Gasche et al., 2000). O objetivo do “Working Party” foi desenvolver uma classificação simples da DC baseada em variáveis objetivas. A distribuição das variáveis foi conduzida em populações bem definidas de DC, da Europa e da América do Norte. Após avaliação de oito variáveis relevantes, três foram finalmente

escolhidas: idade à época do diagnóstico [abaixo de 40 anos (A1), igual ou superior a 40 anos (A2)], localização da doença [íleo terminal (L1), cólon (L2), íleo-cólon (L3), trato gastrointestinal superior (L4)] e comportamento da doença [não estenosante e não-penetrante (B1), estenosante (B2), penetrante (B3)]. A distribuição dos pacientes em 24 subgrupos mostrou ser racional e resultou em específicos agrupamentos da doença. Análises cruzadas revelaram associações entre a idade ao diagnóstico e a localização da doença, e entre o comportamento da doença e sua localização. Portanto, a Classificação de Viena estipula distintas definições para categorizar os pacientes de DC em 24 subgrupos. Roteiros operacionais deverão ser usados para a caracterização dos pacientes em ensaios clínicos, como também para a correlação entre fenótipos particulares com marcadores biológicos ou fatores ambientais. Segundo um estudo publicado por Louis et al. (2001), a localização da DC, como definida pela classificação de Viena, é um fenótipo relativamente estável durante o curso da doença, e parece adequada para análises entre fenótipo/genótipo. Já o comportamento da DC, de acordo com a mesma classificação, varia dramaticamente ao longo da doença e não pode ser usado para as mesmas análises.

1.2.5 - Diagnóstico da Doença de Crohn

O diagnóstico da DC, usualmente, baseia-se em uma combinação de dados clínicos, endoscópicos, radiológicos e histopatológicos (Gaburri et al., 1998). Para o diagnóstico é necessário o reconhecimento das características clínicas - usualmente a DC se manifesta por sintomas gastrointestinais, inclusive lesões anais e perineais. Todavia, ela também pode apresentar-se com sintomas extra-intestinais, febre, perda de peso e retardo do crescimento nas crianças (Langholz et al., 1997). Outros casos de DII na família constituem também argumentos importantes a favor da DC. Habitualmente, o diagnóstico é mais fácil naqueles pacientes que apresentam “sintomas de alarme”, tais como: grande distúrbio no trânsito intestinal (diarréia expressiva), dor abdominal, massa abdominal palpável, febre alta, perda de peso e lesões perineais destrutivas. O diagnóstico pode ser mais difícil em pacientes apenas com sintomas moderados. Visando a confirmação do diagnóstico de DC, devem ser feitos um ou mais dos seguintes testes ou procedimentos:

a) avaliação laboratorial da atividade inflamatória: contagem de plaquetas, dosagem da proteína C reativa e da velocidade de hemossedimentação. A

lactoferrina é uma glicoproteína ligante de ferro, armazenada nos neutrófilos e que pode ser detectada nas fezes de pacientes com DC ativa. Medidas seriadas da lactoferrina podem ser um método não invasivo para monitoramento da atividade inflamatória e da resposta ao tratamento (Amarante, 2004);

b) sorologia: evidências sugerem que a expressão de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) não sejam apenas um epifenômeno de agressão intestinal, e sim um reflexo de uma resposta específica imunomediada pela mucosa (Nielsen et al., 2000). A perda de tolerância a bactérias comensais normais foi implicada como uma etapa inicial da cascata inflamatória em alguns pacientes, resultando daí uma resposta sorológica aos antígenos bacterianos. Uma pequena proporção de pacientes com DC será positiva para os ANCA. Já os ASCA estão presentes em 50 a 70% dos soros de pacientes com DC (Nielsen et al., 2000). Esse marcador é altamente específico para DC e é mais facilmente expresso em pacientes com doença de início precoce (Amarante, 2004). Anticorpos contra o peptídeo 12 de *Pseudomonas* aparecem em 54% dos pacientes com DC. A combinação do ensaio diagnóstico de ANCA, ASCA, e o peptídeo 12 de *Pseudomonas* como um painel sorológico poderá melhorar futuramente o diagnóstico da DC (Vasiliauskas, 2004). Todavia, apenas começa a estar disponível o painel combinado de ANCA e ASCA. Futuramente, é provável que a combinação dos testes sorológicos venham a tornar-se um bom adjunto não-invasivo para os achados clínicos, endoscópicos, radiológicos e histopatológicos. Contudo, não há evidências suficientes até o momento para que esses testes sejam utilizados para rastreamento da DC (Amarante, 2004).

c) exames de imagem não invasivos: os tradicionais enema opaco de duplo contraste e trânsito contrastado de delgado continuam tendo seu papel no diagnóstico da DC, especialmente no que se refere às complicações estenosantes e fístulas. Todavia, não contribuem para avaliação da atividade do processo inflamatório. A ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm apresentado progressivo desenvolvimento de critérios para avaliação não somente das manifestações extraluminais da DC (como abscessos, fístulas e doença perirretal), mas também para detecção do espessamento e fibrose da parede intestinal (Horton et al., 2000). Estão em desenvolvimento técnicas de medicina nuclear utilizando leucócitos marcados com índio ou tecnécio, com o

objetivo de detectar a existência, a extensão e a intensidade da atividade inflamatória;

d) exames endoscópicos: a endoscopia tem um papel fundamental no diagnóstico da DC. É mais sensível que os métodos radiológicos para avaliação de alterações da mucosa e, basicamente, permite obtenção de tecido para avaliação histológica. Em conjunto com os métodos de imagem, a endoscopia determina a localização e a gravidade da doença. Presta-se ao manejo de complicações como sangramentos e estenoses e é o único método que permite vigilância histológica para a prevenção do câncer colorretal. O diagnóstico diferencial com outras doenças de apresentação similar apóia-se fortemente nos métodos endoscópicos. Na DC não há lesões endoscópicas patognomônicas; contudo, há lesões altamente sugestivas, e sua avaliação será complementada pela histologia (Sandborn, 2003). Dentre os métodos diagnósticos, já dispomos da cápsula endoscópica para enteroscopia, que é capaz de obter imagens digitais coloridas de todo o intestino delgado, evidenciando lesões superficiais discretas e não detectáveis nas radiografias contrastadas tradicionais. Embora sua principal indicação seja a avaliação de sangramento gastrointestinal oculto, sua aplicação às DII vem ganhando espaço (Fireman et al., 2003). As informações obtidas por esta técnica desafiam os conceitos tradicionais de diagnóstico, classificação e terapêutica da DC (Fireman et al., 2003);

e) exame histopatológico: as biópsias com colonoscopia têm índice de diagnóstico de 57,1%, embora os achados histopatológicos não sejam patognomônicos da DC (Alves, 1995). O encontro dos aspectos histológicos próprios da DC já foram fartamente divulgados, destacando-se a formação de granulomas não caseificantes em 50% dos casos;

f) exames genéticos: ainda estão reservados aos ambientes de pesquisa. Mutações do gene CARD15/NOD2 alteram a responsividade bacteriana por alteração da ativação por lipopolissacarídeo das células imunes. Os pacientes mais jovens por ocasião do início da DC e aqueles com lesões do intestino delgado constituem um fenótipo clínico específico associado à presença da mutação desse gene (Lesage et al., 2002). Independentemente do envolvimento do delgado, este gene parece predispor os pacientes ao desenvolvimento de fibroestenose (Abreu et al., 2002).

1.2.6 - Tratamento da Doença de Crohn

Na falta de etiologia reconhecida, o tratamento atual da DC encontra-se entre o sintomático e o imunológico. Como as terapias são falhas em remover a causa das lesões, elas não curam a doença. Portanto, o tratamento visa reduzir a atividade da doença, o índice de complicações e melhorar as condições de vida dos doentes (Gaburri et al.,1998). O manuseio farmacológico da DC está baseado na localização, extensão e severidade do processo patológico dentro do trato gastrointestinal (Hanauer,1996). O atual armamentário terapêutico disponível inclui formulações de aminossalicilatos, antibióticos, glicocorticóides sistêmicos e não sistêmicos, imunomoduladores e anticorpos monoclonais que visam o fator de necrose tumoral (TNF alfa).

1.2.6.1 - Drogas Antiinflamatórias

São, geralmente, o primeiro passo no tratamento da DC. São elas:

a) Aminossalicilatos: são compostos de sulfassalazina e mesalamina. A sulfassalazina é composta de sulfapiridina ligada a uma molécula do ácido 5-aminossalicílico (mesalamina) por uma ligação diazo. A sulfassalazina tem sido empregada no tratamento das DII desde 1942 (Pontes, 2001). Hoje sabe-se que o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) é o princípio ativo da sulfassalazina, e a sulfapiridina age, nestas situações, apenas como “carreador”do ácido 5-aminossalicílico até o cólon, onde a molécula é quebrada na ligação diazo pelas bactérias intestinais. A sulfapiridina tem sido responsabilizada por 90% dos efeitos colaterais da droga (Stein et al., 2000). Os aminossalicilatos são usados para o tratamento das formas leve a moderadamente ativas da DC (Hanauer,1996). Além disso, podem ser úteis também como tratamento de manutenção naqueles doentes que responderam ao tratamento inicial (especialmente naqueles onde a suspensão da droga resultou em recorrência da doença). A mesalazina é a droga recomendada para as formas mais brandas da DC, ficando a sulfassalazina reservada para as formas restritas ao cólon (Hanauer,1996). Os aminossalicilatos, no entanto, têm o potencial de causar efeitos adversos em vários sistemas orgânicos, a saber: “rash” cutâneo, náuseas, dispepsia, cefaléia, hemólise, deficiência de folato (e, raramente, agranulocitose), infertilidade masculina (transitória), pneumonite, hepatite e pancreatite (Navarro et al., 2003);

b) Corticosteróides: têm sido a terapia primária para a DC de moderada a grave, embora eles sejam ineficazes na manutenção da remissão (Summers et al.,1979). Além disso, os efeitos benéficos da terapia são frequentemente contrabalançados pela ocorrência comum de efeitos colaterais, os quais são os principais fatores limitando seu uso durante longo tempo na DC. Durante o tratamento com os corticosteróides, cerca de 20% dos pacientes com DC se tornam dependentes de seu uso contínuo, e outros 20% refratários aos mesmos (Munkholm et al.,1994). A dependência aos esteróides usualmente se aplica a pacientes que não toleram a redução de doses ou que rapidamente exacerbam a doença após a suspensão dos mesmos. Menos de 50% de todos os pacientes com DC tratados com corticosteróides estarão bem e sem esteróides em um ano (Munkholm et al.,1994). Conseqüentemente, a dependência aos corticosteróides em pacientes com DC é um grande problema clínico. A maioria dos efeitos adversos dos esteróides estão relacionados à dose e duração da terapia. Geralmente terapias durante pouco tempo com corticosteróides são bem toleradas. Quando a terapia se prolonga por um período maior de tempo e/ou é dada em altas doses, complicações cutâneas, oculares, endocrinológicas, músculo-esqueléticas, gastrointestinais e infecciosas podem surgir (Ardizzone et al., 2002). Felizmente, um novo grupo de corticosteróides tem aparecido e oferece uma alternativa terapêutica viável aos corticosteróides tradicionais, com efeitos adversos menos graves e menos frequentes. Dentre eles, a budesonida é o único glicocorticóide não-sistêmico disponível para o tratamento da DC. Comparados às preparações convencionais, estes novos agentes sofrem um metabolismo hepático inicial, o que leva a uma menor biodisponibilidade sistêmica e a uma melhora na segurança e no perfil de tolerabilidade. Entretanto, esta vantagem parece ser contrabalançada por sua menor eficácia terapêutica (Hanauer, 2002).

1.2.6.2 - Drogas Imunossupressoras

Os imunomoduladores são completos para o tratamento das DII (Podolsky, 2002). As finalidades de se usar esta classe de medicamentos são: controlar a inflamação ativa, permitindo a suspensão ou redução da dose dos esteróides, e, mais recentemente, manter uma remissão a longo prazo da DC e RCUI (Siegel et al., 2005). Vários imunomoduladores têm sido arrolados como eficazes nas DII: azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP), methotrexate, ciclosporina e tacrolimus.

Estas medicações, potentes e eficazes, podem ter significativa toxicidade, mesmo quando usadas cuidadosamente - ao prescrevê-las, é imperioso compreender sua potencial toxicidade e monitorar apropriadamente os pacientes para garantir sua segurança e eficácia (Siegel et al., 2005). Dentre eles, os mais eficazes no tratamento, tanto na fase ativa quanto na de manutenção da DC, são os análogos da purina: a 6-MP e seu precursor, a AZA (Su et al., 2004). As principais indicações para seu uso são: a dependência dos esteróides para manter a doença inativa; a refratariedade ao tratamento com esteróides; o tratamento de fístulas e a prevenção de recorrência pós-operatória (Sandborn et al., 2000). Ambos os agentes podem ser usados nestes casos, com a escolha geralmente baseada na experiência prévia do clínico.

1.2.6.3 - Antibióticos

Ao longo dos anos, os antibióticos têm sido utilizados no tratamento dos abscessos que complicam a DC, no tratamento das fístulas, no superdesenvolvimento bacteriano e no tratamento das inflamações inespecíficas das bolsas ileais (“bolsites” ou “pouchitis”), de acordo com Pontes (2001). O metronidazol e o ciprofloxacino são os antibióticos mais comumente usados. Os efeitos adversos mais comuns do metronidazol incluem: língua saburrosa, náuseas, paladar metálico e neuropatia periférica (Brandt et al., 1982). Em contraste, o ciprofloxacino parece ser bem tolerado nas doses terapêuticas. Foi observado um efeito deletério no desenvolvimento do esqueleto de animais, e casos de ruptura de tendão associado ao ciprofloxacino foram relatados em humanos (Casparian et al., 2000).

1.2.6.4 - Terapia Biológica

O infliximab (anticorpo monoclonal quimérico murino-humano antifator de necrose tumoral: anti-TNF alfa) tem se mostrado eficaz para a indução e manutenção da remissão na DC, para o tratamento de fístulas e economia de esteróides (Sandborn et al., 2002). Sua indicação é clara na DC moderada a gravemente ativa, não responsiva à terapia convencional, incluindo imunossupressores (Sandborn, 2004). A resposta ao infliximab é rápida, em torno de 2 semanas, mas o tratamento não é curativo (Amarante, 2004). Os efeitos adversos relacionados ao infliximab incluem reações à infusão venosa agudas e tardias, desenvolvimento de auto-imunidade e um risco aumentado de infecções (Hanauer, 1999). O TNF é importante para a morte intra-celular de patógenos, tais como

Mycobacterium tuberculosis, histoplasmosis, listeriosis, etc (Keane et al., 2001). Consistente com estes efeitos tem sido o reconhecimento de reativação de tuberculose em pacientes tratados com infliximab, o que tem levado à recomendação de serem realizados radiografia de tórax e teste cutâneo (PPD) antes da introdução da terapia (Sandborn et al., 2002). Raras descrições de linfomas com o infliximab e outros agentes anti-TNF têm sido relatadas, embora a incidência como um todo não pareça ser maior do que a incidência para pacientes com DC ou artrite reumatóide (Bickston et al., 1999). Em vista do perfil de segurança e do alto custo da terapia anti-TNF, atualmente a maior parte dos pacientes recebe o tratamento de indução da remissão como “ponte” para uma manutenção com imunossupressor, geralmente uma tiopurina (Amarante, 2004).

Múltiplos outros agentes biológicos para o tratamento da DC encontram-se sob investigação, com o objetivo de produzir eficácia igual ou superior ao infliximab com menor imunogenicidade (maior humanização), como o etanercepte, onercepte, adalimumab e outros (Amarante, 2004).

1.2.6.5 - Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico na DC deve ser compreendido como uma alternativa válida em diferentes momentos da evolução da doença. Fica reservado para a ausência de resposta ao tratamento clínico, para as formas graves ou com complicações não contornáveis por medidas conservadoras (Gaburri et al., 1998). As ressecções intestinais se seguem de recidivas frequentes e as cirurgias sucessivas levam à má-absorção pelo encurtamento da superfície absorptiva. A técnica laparoscópica pode ser utilizada, embora torne-se difícil em pacientes com cirurgias anteriores e com grandes massas inflamatórias. Não se conseguiu demonstrar redução do tempo de internamento ou de volta às atividades (Aleali et al., 2001).

1.3 - Tratamento da Doença de Crohn com Azatioprina

A azatioprina (AZA) tem sido usada para o tratamento das DII por mais de 30 anos (Brooke et al., 1969). Seu uso na DC tem sido avaliado em múltiplos ensaios randomizados-controlados desde 1971 (Rhodes et al., 1971). Ela tem se mostrado eficaz para a indução e manutenção da remissão na DC, para a cicatrização de fístulas e prevenção de recorrências pós-operatórias (Pearson et al., 2000). Até o momento, AZA e seu metabólito ativo, a 6-mercaptopurina (6-MP), permanecem

como o principal tratamento para pacientes com DC refratária ou dependente de esteróides (Ewe et al.,1993). Vários estudos confirmam a habilidade das tiopurinas em descontinuar ou reduzir a dose de esteróides (Candy et al.,1995). Embora tenha sido especulado que a AZA possua maiores vantagens imunossupressoras e metabólicas em relação à 6-MP (Stevens et al., 2004), estas drogas são usadas intercambiavelmente na prática clínica, com a escolha baseada geralmente na experiência prévia do médico.

1.3.1 - Eficácia da Azatioprina na Doença de Crohn não-fistulizante

A eficácia da AZA e 6-MP para a indução e manutenção da remissão na DC tem sido avaliada em uma série de ensaios clínicos controlados. O estudo relatado por Present et al. (1980) foi realmente o primeiro a demonstrar, de uma maneira convincente, a eficácia das tiopurinas na indução da remissão na DC. Neste estudo, 67% dos pacientes responderam à terapia, comparados a apenas 8% dos pacientes que receberam placebo. A meta-análise realizada por Pearson et al (1995) mostrou também maior eficácia das tiopurinas na indução da remissão em relação ao placebo. As análises de Cochrane publicadas por Sandborn et al. (2000) relataram uma taxa global de resposta de 54% com as tiopurinas, comparada com 33% do grupo placebo. A noção do demorado início de ação das tiopurinas ressalta do estudo de Present et al. (1980), o qual relatou que a média do tempo para resposta foi de 3.1 meses, com 89% dos respondedores o fazendo dentro de quatro meses do início da terapia. As análises de Pearson et al. (1995) e Sandborn et al. (2000) demonstraram que a taxa de resposta aumentou significativamente quando os pacientes foram tratados por um período mínimo de 17 semanas. O demorado início de ação das tiopurinas pode impedir o seu uso na indução de uma pronta remissão na DC, em particular em face de uma doença moderada a severamente ativa. Terapias de indução mais rápidas tais como os corticosteróides/infliximab seriam mais apropriadas, dado o demorado início de ação das tiopurinas. Apesar da eficácia a curto prazo destas terapias de indução serem muito favoráveis, sua eficácia e segurança a longo prazo necessitam da implementação de terapias de manutenção alternativas. Até o momento, as tiopurinas permanecem como a terapia de escolha para esta finalidade, principalmente para a manutenção de um estado de quiescência da doença, livre de esteróides (Dubinsky, 2004). Em geral, é

recomendado que as tiopurinas sejam adicionadas ao regime terapêutico na primeira ou segunda tentativa fracassada de reduzir os esteróides (Dubinsky, 2004).

Alguns estudos têm relatado a eficácia da combinação de esteróides e tiopurinas para a indução e manutenção de uma remissão livre de esteróides. Candy et al. (1995) mostraram que a AZA oferece uma vantagem terapêutica sobre o placebo (47% versus 7% ao final de 15 meses), na manutenção da remissão em pacientes com DC. Estes resultados confirmam os benefícios das tiopurinas em conseguir a redução dos esteróides, e sugere que o uso a curto prazo dos esteróides para induzir remissão pode servir como uma ponte para a manutenção a longo prazo de uma remissão livre de esteróides com as tiopurinas. Os benefícios na redução dos esteróides foram resumidos nas análises de Cochrane (Sandborn et al., 2000), nas quais 65% dos pacientes com doença ativa que receberam AZA/6-MP reduziram a sua dose de esteróides, comparados a 36% daqueles recebendo placebo. Outros ensaios controlados foram feitos no sentido de demonstrar as vantagens na manutenção da remissão da DC com o uso da AZA em relação ao placebo (Candy et al., 1995; Willoughby et al., 1971).

1.3.2 - Eficácia da Azatioprina na Doença de Crohn Fistulizante

O papel da AZA/6-MP no manuseio das fístulas da DC tem sido também avaliado em um pequeno número de ensaios controlados. As análises de Cochrane (por Sandborn et al., 2000) relataram uma taxa de resposta de 55% com as tiopurinas *versus* 29% com o placebo, na cicatrização de fístulas. Uma recente análise retrospectiva relatou que um terço de 94 pacientes com complicações perianais (fístulas, fissuras ou estenoses) da DC apresentaram franca recuperação durante terapia com AZA ou 6-MP (Lecomte et al., 2003). Os pacientes com 40 anos de idade ou mais com doença perianal recente (duração menor que 22 meses) e sem fístulas foram os melhores respondedores. Como visto na doença luminal ativa, o lento início de ação e a introdução do infliximab na prática clínica tornaram as tiopurinas mais uma terapia concomitante para a cicatrização de fístulas do que uma terapia primária (Dubinsky, 2004).

1.3.3 - Eficácia da Azatioprina na Prevenção de Recorrência da Doença de Crohn

A prevenção de recorrência pós-operatória deve também ser adicionada à lista das potenciais indicações das tiopurinas. Em um estudo realizado por Korelitz et al. (1998), as tiopurinas provaram ser superiores ao placebo na prevenção de recorrência pós-operatória, clínica, endoscópica e radiográfica. Apesar dos dados parecerem promissores, a padronização de cuidados não propôs ainda o uso regular das tiopurinas como profilaxia pós-operatória (Dubinsky, 2004).

1.3.4 - Metabolismo e Mecanismo de Ação da Azatioprina

AZA é uma pró-droga que, uma vez no organismo, sofre uma rápida conversão não-enzimática para a 6-MP, a qual é subsequentemente metabolizada para ácido 6-tiúrico, 6-metil-mercaptopurina (6-MMP) e 6-tioguanina (6-TGN), através de uma série de reações anabólicas e catabólicas pelas enzimas: xantina-oxidase, tiopurina metil-transferase (TPMT) e hipoxantina fosforribosil-transferase (Lennard, 2002). O ácido 6-tiúrico e a 6-MMP são considerados metabólitos inativos, enquanto que a 6-TGN possui propriedades imunossupressoras e citotóxicas - ela é incorporada aos ribonucleotídeos das células, inibindo a síntese do DNA e RNA (Lennard, 2002). Dessa maneira, exerce um efeito anti-proliferativo em populações de linfócitos mitoticamente ativos (Siegel et al., 2005). AZA pode também possuir propriedades antiinflamatórias diretas, através de inibição da função das células T citotóxicas e das células “natural killer” (Sands, 2000) e indução de apoptose de células T através de modulação genética (Tiede et al., 2003).

Uma das importantes enzimas no metabolismo da AZA é a TPMT, a qual faz a metilação dos metabólitos da AZA às custas da formação de 6-TGN (Lennard, 2002). Há um polimorfismo genético da enzima TPMT, que influencia em sua atividade funcional (Schwab et al., 2002). O conhecimento do genótipo da TPMT pode ajudar a determinar a dosagem terapêutica ideal com a menor toxicidade droga-induzida (Sandborn, 2001). Os indivíduos homozigóticos TPMT-L têm uma atividade baixa ou ausente da enzima, e correspondem a 0,3% da população (Papadakis, 2003). Pacientes com atividade baixa ou ausente da TPMT têm um alto risco de severa mielossupressão com doses usuais de AZA, pois desviam o metabolismo da 6-MP para longe da 6-MMP e em direção da 6-TGN (Papadakis, 2003). Estes pacientes deveriam provavelmente receber terapêutica médica

alternativa ou cirurgia, embora terapia com AZA, com sucesso, tenha sido relatada nestes pacientes (Kaskas et al., 2003). Aproximadamente 11% dos indivíduos têm níveis intermediários de atividade enzimática (heterozigóticos TPMT-H/TPMT-L), e 89% têm níveis normais a altos de atividade enzimática (homozigóticos para o tipo selvagem TPMT-H), segundo Dubinsky et al. (2002). Os pacientes com níveis normais a altos de atividade da TPMT podem ser tratados com doses-padrão de AZA desde o início da terapia (2-3 mg/kg/dia), e pacientes com atividade intermediária da enzima devem provavelmente ser tratados com doses menores (Regueiro et al., 2002). Colombel et al. (2000) relataram que de 41 pacientes com DC que desenvolveram neutropenia e/ou trombocitopenia durante o tratamento com AZA/6-MP, somente 27% tinham um ou dois alelos mutantes associados com deficiência da TPMT. Todos os pacientes com dois alelos mutantes (homozigóticos TPMT-L) desenvolveram neutropenia dentro de um mês e meio do início da terapia. Já que a maioria dos episódios leucopênicos/trombocitopênicos nos pacientes tratados com AZA/6-MP não são devidos à deficiência da TPMT, contínuas monitorizações da contagem das células sanguíneas são mandatórias em todos os pacientes recebendo estas medicações, independentemente da atividade da TPMT (Papadakis, 2003).

Vários estudos têm sido realizados na tentativa de correlacionar a eficácia e a toxicidade da AZA/6-MP no tratamento das DII com as concentrações dos metabólitos 6-TGN e 6-MMP nos eritrócitos, com resultados conflitantes. Alguns estudos encontraram uma correlação entre as concentrações da 6-TGN nos eritrócitos e a eficácia terapêutica (Cuffari et al., 1996). Outros estudos falharam em demonstrar uma associação entre as concentrações eritrocitárias da 6-TGN e a eficácia clínica (Belaiche et al., 2001). Portanto, as aferições de rotina dos níveis dos metabólitos da 6-MP são ainda controversas e, além disso, não podem ser recomendadas rotineiramente na prática clínica (Sandborn, 2001). Entretanto, para os pacientes nos quais o tratamento com AZA/6-MP falha ou para aqueles com suspeita de toxicidade relacionada a drogas, a dosagem dos metabólitos da 6-MP pode prover uma importante informação clínica para um posterior roteiro terapêutico com as tiopurinas, como descrito no estudo por Mardini et al. (2003). Estes autores analisaram os níveis da 6-TGN e 6-MMP nos pacientes onde o tratamento com AZA/6-MP falhou (definido como uma persistente atividade da doença ou doença esteróide-dependente) ou que desenvolveram toxicidade, verificando que 50% dos

pacientes com níveis subterapêuticos da 6-TGN responderam a um aumento progressivo da dose da medicação (“dose-escalation”). Neste estudo, os níveis de 6-MMP se correlacionaram com resultados anormais nas provas de função hepática, e uma redução na dose da medicação ou troca para tratamento com 6-TGN levou à normalização dos níveis das transaminases. É importante enfatizar, entretanto, que a genotipagem da TPMT ou a dosagem dos níveis dos metabólitos não pode prever reações idiossincrásicas ao tratamento com AZA/6-MP (Papadakis, 2003).

1.4 - Efeitos Adversos do Tratamento da Doença de Crohn com Azatioprina e seu Manuseio

A AZA é geralmente bem tolerada, mas pode apresentar expressiva toxicidade. Na meta-análise de Pearson et al. (2003) foi demonstrado que efeitos adversos graves o suficiente para causar a suspensão da droga ocorreram mais frequentemente entre pacientes tratados com tiopurinas do que entre aqueles tratados com placebo (9% versus 2%). Para maximizar o benefício e minimizar os riscos do tratamento da DC com AZA, os clínicos precisam compreender seu mecanismo de ação, as indicações apropriadas para seu uso, o limiar de toxicidade e as doses corretas desta droga. Além disso, uma vez iniciada a terapia, os pacientes necessitam ser monitorados adequadamente para verificação da eficácia e possível toxicidade. Os efeitos adversos associados à AZA podem ser categorizados como: não dose-dependentes (alérgicos ou idiossincrásicos) ou dose-dependentes.

1.4.1 - Reações Alérgicas ou Idiossincrásicas

Aproximadamente 5 a 10% dos pacientes são incapazes de tolerar a AZA, independentemente da dose e do metabolismo individual da droga (Dubinsky, 2004). Essas reações alérgicas ocorrem tipicamente dentro de duas a quatro semanas de início da terapia. As reações mais comuns são: mal-estar, febre, náuseas, quadro semelhante a um estado gripal, “rash” cutâneo, dor abdominal, pancreatite e, mais raramente, hepatite clinicamente manifesta. A pancreatite é a reação alérgica mais comum com a AZA, ocorrendo em 3 - 15% dos pacientes, não conduzindo à pancreatite crônica (Stein et al., 2000). Uma certa proporção de pacientes que experimentam uma reação alérgica inicial à AZA poderão ser retratados com sucesso com 6-MP (McGovern et al., 2002). A teoria é que o paciente é reativo ao anel imidazólico encontrado na AZA, mas não na 6-MP. Essa troca de tiopurinas, entretanto, não é recomendada para pacientes que tiveram pancreatite (Dubinsky,

2004). De maneira geral, a ocorrência de reações idiossincrásicas à AZA impõe o uso de imunomoduladores alternativos, tal como o methotrexate. Há relatos do uso da 6-TGN como uma alternativa; entretanto, relatos recentes têm demonstrado que a tioguanina causa significativa hepatotoxicidade, e não é segura nos pacientes com DII (Dubinsky et al., 2003).

1.4.2 - Reações Adversas Dose-dependentes

1.4.2.1 - Mielossupressão

O efeito adverso mais comumente observado durante o uso da AZA no tratamento da DC é a mielossupressão, mais comumente manifestada por leucopenia (Dubinsky, 2004). A frequência de leucopenia relatada na literatura varia de 2,2% a 15% dos pacientes (Connell et al., 1993). Esta larga variação é devido aos diferentes valores utilizados para definir leucopenia (menor que 2.000 versus menor que 4.000 células/mm³) nos vários relatos. Embora a maioria dos eventos leucopênicos respondam à redução da dose ou descontinuação da droga, as complicações infecciosas aumentam quando a leucometria total for inferior a 2.000 células/mm³; assim sendo, muito cuidado deve ser tomado ao manusear estes pacientes (Connell et al., 1993). Monitorização de rotina para toxicidade hematológica é recomendada para pacientes com DC recebendo AZA, segundo Su et al. (2004). Trombocitopenia pode ocorrer em conjunto com a leucopenia ou pode ser uma alteração isolada (Dubinsky, 2004). Se a queda na contagem nas plaquetas não melhora com a redução da dose e/ou suspensão da terapia, então os pacientes devem ser submetidos a avaliações adicionais, focando no potencial efeito hepatotóxico das tiopurinas.

1.4.2.2 - Hepatotoxicidade

Embora os mecanismos exatos permaneçam obscuros, a AZA parece afetar o fígado numa variedade de maneiras (Dubinsky, 2004). Uma certa proporção de pacientes pode sofrer leves elevações nos níveis das aminotransferases (Kirschner, 1998). A maioria desses pacientes responde à redução da dose, de tal forma que a suspensão da terapia é raramente necessária (Dubinsky, 2004). Além do mais, tem sido sugerido que em muitos casos as enzimas hepáticas normalizam-se

espontaneamente, sem qualquer alteração na dose dos medicamentos (Dubinsky, 2004). Para aqueles pacientes cujas enzimas não se normalizam ao longo do tempo, as consequências futuras permanecem desconhecidas e merecem exploração posterior.

Os potenciais efeitos hepáticos mais graves das tiopurinas foram trazidos à vanguarda das pesquisas quando a hiperplasia nodular regenerativa foi observada tanto na leucemia quanto nos pacientes com DII tratados com tioguanina (Dubinsky et al., 2003). A hiperplasia nodular regenerativa tem sido recentemente descrita em pacientes com DII tratados com AZA (Daniel et al., 2004), e isso aumenta o grau de preocupação em relação aos potenciais efeitos hepatotóxicos das tiopurinas. Embora o mecanismo exato da hiperplasia nodular regenerativa relacionada às tiopurinas permaneça obscuro, tem sido proposto que ela é mais idiossincrásica em sua natureza do que dose ou metabólica-dependente (Dubinsky, 2004). Outra rara toxicidade hepática relacionada ao uso da AZA/6-MP é a peliose, segundo Bouhnik et al. (1996).

1.4.3 - Potencial Para Malignidade

A relação entre o desenvolvimento de neoplasias durante o uso das tiopurinas permanece um tópico controverso. Connell et al. (1994) não observaram um risco aumentado de câncer, além do esperado, em uma população de 755 pacientes tratados com estas drogas por um período de 30 anos (incluindo câncer colorretal, outras neoplasias gastrointestinais e extra-intestinais). Lewis et al. (2000) relataram que os benefícios da AZA superariam os riscos, incluindo malignidades. Estudos populacionais sugerem haver um pequeno aumento do risco para o desenvolvimento de câncer em pacientes com DC; entretanto, o uso de imunomoduladores não aumenta significativamente este risco (Bernstein et al., 2001). Resultados provenientes da Clínica Mayo têm sugerido que o tratamento de pacientes portadores de DII com AZA parece estar associado com um pequeno aumento do risco de linfoma positivo para o vírus Epstein-Barr (Dayharsh et al., 2002), o qual pode ser um efeito dose-dependente. Outros relatos descrevem um risco relativo de linfoma três vezes maior em pacientes com DII usando AZA/6-MP do que entre pacientes que não recebem estas medicações (Lewis et al., 2000). Com estes dados conflitantes, e a controvérsia sobre o risco inerente de linfoma na DC por si mesma, o risco verdadeiro de linfoma relacionado ao uso da AZA não está ainda

inteiramente esclarecido. Além disso, foi observado um aumento leve, mas não significativo, do risco de câncer cervical, o qual tem sido também relatado na população transplantada recebendo imunossuppressores (Alloub et al., 1989). Um risco aumentado de câncer de pele não-melanótico é bem reconhecido também na população transplantada imunossuprimida (McLelland et al., 1988), e também tem sido relatado nas DII (Austin et al., 2001). A prática dos autores deste estudo é recomendar um rastreamento de rotina para câncer cervical e aumentar as precauções com a exposição solar em pacientes com DII recebendo imunomoduladores.

1.4.4 - Risco de Infecção Durante o Tratamento da Doença de Crohn com Azatioprina

Infecção é uma toxicidade indireta relativamente comum durante o uso de AZA no tratamento da DC, e a incidência de infecções significativas varia de 0,3% a 7,1% em vários estudos (Bouhnik et al., 1996). Além de infecções bacterianas, infecções virais estão associadas com o uso de AZA (Siegel et al., 2005). Os vírus do herpes, especificamente o vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus varicela-zoster e vírus do herpes simples, foram todos relatados como capazes de causar algumas raras, mas sérias complicações, em pacientes com DII recebendo AZA/6-MP (Siegel et al., 2005). A maioria das infecções pelos vírus do herpes provavelmente não é reconhecida e se manifestam como síndromes virais auto-limitadas, mas complicações ameaçadoras à vida, tais como infecção disseminada pelo vírus varicela-zoster (Lemyze et al., 2003), pneumonia por citomegalovírus (Hookey et al., 2003), e síndrome hemofagocítica mediada por vírus (Siegel et al., 2004) foram descritas. As complicações infecciosas aumentam quando a leucometria global é menor que 2.000 células/mm³ (Present et al., 1989). Connel et al. (1993) conduziram uma extensa revisão do risco de mielossupressão e das potenciais seqüelas infecciosas. Leucopenia (menor que 3.000 células/mm³) foi observada em 28 (3,8%) de 739 pacientes, sendo que nove dos 28 pacientes tiveram uma contagem global de leucócitos menor que 2.000/mm³. Dois destes pacientes foram a óbito decorrente de quadro séptico. Present et al. (1989) relataram que 7,4% de seus pacientes recebendo tiopurinas tiveram uma complicação infecciosa, o que não pareceu ser significativamente maior do que o esperado numa população controle. Além disso, acredita-se que o risco de infecção, incluindo

aquelas atribuídas a organismos oportunistas, é maior nos pacientes em uso de múltiplos imunossupressores, com os esteróides contribuindo significativamente para este risco (Dubinsky, 2004). Agora que o infliximab foi adicionado à pirâmide terapêutica, maiores precauções devem ser tomadas, e os pacientes devem ser monitorados de perto para complicações infecciosas (Colombel et al., 2004).

Pelo exposto acima, percebe-se que múltiplos efeitos adversos podem decorrer do tratamento com AZA, estando este fato bem documentado em estudos prospectivos observacionais. Entretanto, diferenças fisiológicas e farmacodinâmicas, geneticamente determinadas, podem existir entre as populações da América do Sul, América do Norte ou Europa, as quais podem limitar a generalização desses resultados, uma vez que os dados foram obtidos principalmente de estudos norte-americanos e europeus. Recentemente, um estudo realizado em nosso meio por Chebli et al. (2007), avaliando os resultados no longo prazo do tratamento da DC com AZA, porém enfocando especificamente o grupo de pacientes córtico-dependentes, observou a relativa segurança da droga neste subgrupo de pacientes. Não obstante, poucos dados na literatura nacional são disponíveis a respeito da segurança da AZA no tratamento da DC, particularmente em estudos prospectivos longitudinais.

2 OBJETIVO GERAL

Avaliar a frequência e a evolução dos efeitos adversos da AZA, bem como seu manuseio, durante o tratamento de pacientes portadores da DC.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - População de Pacientes

Foram avaliados, prospectivamente, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2006, os pacientes portadores de DC em uso de AZA que se encontravam em acompanhamento regular no ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário - Universidade Federal de Juiz de Fora. O diagnóstico de DC foi baseado em dados clínicos, radiológicos, endoscópicos e critérios histológicos (Alves, 1995) geralmente aceitos para a DC. Os critérios de inclusão foram:

- a) pacientes portadores de DC acompanhados regularmente e que utilizaram a AZA para o tratamento das formas clínicas moderadas a graves desta doença;
- b) dependência de corticosteróide ou refratariedade a esta droga;
- c) DC fistulizante;
- d) pacientes que foram submetidos a cirurgia para tratar complicações da DC.

Os pacientes incluídos no estudo poderiam estar usando corticosteróides, aminossalicilatos e/ou antibióticos direcionados à DC. Os pacientes foram excluídos caso houvessem apresentado:

- a) complicações sépticas;
- b) doença fulminante requerendo hospitalização ou cirurgia imediata;
- c) história atual ou pregressa de qualquer tipo de malignidade;
- d) história atual ou prévia de displasia colônica;
- e) infecções ativas;
- f) infecções graves nos últimos três meses precedendo o início do estudo;
- g) pacientes com significativa comorbidade clínica;
- h) gestantes e lactantes também foram excluídas, e aquelas em idade fértil foram orientadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes;

- i) pacientes que estivessem recebendo tratamento com infliximab ou outra terapia anti-TNF, talidomida, tacrolimus, micofenolato de mofetil, ciclosporina, methotrexate ou qualquer outra droga em investigação.

O tratamento com AZA foi fornecido ao paciente sem qualquer ônus, através de parceria com a Secretaria Municipal de Saúde, via portaria específica do Ministério da Saúde - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Portaria SAS/MS, número 858, 04 de novembro de 2002 – a qual garante livre acesso ao fármaco pelos pacientes portadores de DC com as indicações já mencionadas acima. Faz-se mister salientar que nosso Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais é o único existente na região que lida com as DII, abrangendo uma área de encaminhamento que envolve, aproximadamente, 1.500.000 habitantes. Atualmente, encontram-se em acompanhamento regular neste setor, 424 pacientes portadores de DC, havendo um fluxo contínuo de admissão ao nosso ambulatório especializado de cerca de quatro novos casos semanais de indivíduos portadores de uma das DII.

3.2 - Desenho do Estudo

O desenho do estudo caracterizou-se por um estudo clínico prospectivo longitudinal aberto de pacientes em uso de AZA em acompanhamento regular. Na inclusão foram levantados dados com relação aos critérios de elegibilidade, dados demográficos, história clínica e medicações de uso habitual. Assim foram registrados: sexo, raça, procedência e idade dos pacientes; duração, extensão e forma clínica da doença; dose e tempo de uso da AZA, e uso de drogas concomitantes direcionadas à DC. Foram também obtidas amostras de sangue para avaliação hematológica e bioquímica. Os pacientes foram acompanhados em intervalos de um a dois meses, dependendo do julgamento clínico em cada caso individual. Considerou-se como toxicidade causada pela AZA o surgimento de quaisquer dos seguintes eventos: náuseas/vômitos; dor abdominal; febre; rash cutâneo; pancreatite aguda; hepatite clinicamente manifesta; mielossupressão; alterações da bioquímica hepática; complicações infecciosas e neoplasias malignas. Todos os pacientes foram submetidos a rotinas laboratoriais para monitorização da toxicidade durante o tratamento. Dessa forma, foram realizados hemograma completo e dosagem dos níveis séricos de amilase e aminotransferases na admissão ao estudo. A monitorização subsequente envolveu hemograma a cada duas semanas durante oito semanas, e depois a cada um ou dois meses durante o

período da terapia. Dosagem de aminotransferases foi realizada a cada três meses. Além disso, todos os pacientes foram alertados a retornar prontamente em caso de dor faríngea ou qualquer outro sinal de infecção. Leucopenia foi definida pela contagem de leucócitos abaixo de 4.000 células/mm³ (Rayner et al., 2004) e leucopenia grave quando os mesmos estivessem abaixo de 2.000 células/mm³ (Connell et al., 1993); convencionou-se como trombocitopenia uma contagem de plaquetas inferior a 130.000 células/mm³.

Ajustes da terapia ocorreram durante o tratamento, objetivando uma dose ideal de AZA entre 2,0 e 3,0mg/kg/dia. A dose inicial de AZA foi 50 mg/dia com aumento gradual dependendo da resposta clínica e dos ajustes necessários para prevenir leucopenia ou trombocitopenia, e para manter as transaminases abaixo de duas vezes o limite superior da normalidade (Rayner et al., 2004). A AZA foi suspensa ou a dose reduzida em caso de febre, doenças concomitantes ou toxicidade relacionada à droga. Depois de duas semanas de terapia com AZA, se a leucometria permanecesse acima de 10.000 células/mm³ a dose era aumentada em 25 mg, no intervalo de duas semanas, com monitorização da contagem leucocitária até que esta atingisse níveis abaixo de 10.000 células/mm³ ou até que a dose ideal baseada no peso corporal fosse obtida. Todos os dados coletados foram anotados em uma ficha individual de registro de dados (Anexo 1). Para fins comparativos, os pacientes foram divididos em grupos com e sem a toxicidade à AZA.

3.3 - Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com a utilização do programa SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). As variáveis quantitativas foram expressas como mediana e variações ou como média \pm desvio padrão (DP), quando normalmente distribuídas. Estatística descritiva de todas as variáveis relevantes para os subgrupos foi calculada. A possível relação entre a ocorrência de leucopenia e náuseas/vômitos com as características demográficas e clínicas da população estudada foram analisadas utilizando-se o teste- t de *Student* ou o teste do qui-quadrado, quando apropriados. Para comparações, o nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

3.4 - Considerações Éticas

Após a explicação dos objetivos e métodos do estudo pelo pesquisador, foi assegurado aos pacientes o direito de não-participação, sem que isso alterasse seus tratamentos na instituição. O protocolo deste estudo foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFJF, e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informação.

4 ANEXO 1

PROTOCOLO

CURSO DE MESTRADO

TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN COM AZATIOPRINA:
AVALIAÇÃO E MANUSEIO DOS EFEITOS ADVERSOS.

DATA: / /

1) Número do prontuário do paciente :

2) Nome :

3) Sexo : Idade : Raça :

4) Estado Civil : Naturalidade : Profissão :

5) Procedência : () rural () urbana

6) Tempo de doença :

7) Sede e extensão das lesões :

8) Forma da DC: () estenosante () fistulizante () inflamatória () mista

9) Meio diagnóstico: () radiológico

() endoscópico

() histológico

10) Possui alguma outra doença crônica? () sim () não Qual ?

11) Complicações/cirurgias devido à DC :

12) Dose da AZA :

Data do início da AZA :

13) Outras drogas em uso para tratamento da DC : dose diária :

sulfassalazina

antibiótico – qual ?

mesalazina

outra – qual ?

prednisona

14) Exames complementares:

DATA:

Leucometria:

Plaquetas:

PMN:

Linf:

TGO:

TGP:

Amilase:

15) Complicações ocorridas durante o uso da AZA e época de seu início em relação ao tempo de uso da droga :

COMPLICAÇÕES

DATA (mês e ano)

Leucopenia (menor que 4.000)

Trombocitopenia (menor que 130.000)

Neutropenia (menor que 1.000)

Linfopenia (menor que 800)

Hepatite clínica

Aumento de transaminases (acima de 2x o LSN)

Febre

Rash cutâneo

Náuseas/vômitos

Pancreatite

Dor abdominal sem pancreatite

Linfomas

Outras neoplasias-quais?

a)

b)

c)

Infecções de VAS

Pneumonia

Herpes zoster

Herpes simples

Outras infecções:

a)

b)

c)

d)

e)

16) Manuseio das complicações:

() redução transitória da dose e posterior reajuste

() redução permanente da dose

() suspensão da droga com posterior reintrodução gradual

() retirada definitiva da AZA

() manutenção da mesma dose de AZA

17) Como evoluíram as complicações:

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, M. T. et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. **Gastroenterol.** 123: 679-688, 2002.

ALEALI, M.; MILSON, J. W. Laparoscopic Surgery in Crohn's Disease. **Surg Clin North Am.** 81 (1), 2001 Feb.

ALLOUB, M. I. et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. **BMJ.** 298: 153-156, 1989.

ALVES, P. R. A. Índices histológicos colonoscópicos das doenças inflamatórias intestinais. In: CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE COLOPROCTOLOGIA, 14., 1995, São Paulo. **Atualização em Coloproctologia.** São Paulo: Associação Latino-americana de Proctologia, 1995, p. 37-40.

AMARANTE, H. M. Doenças Inflamatórias Intestinais: da avaliação clínica à terapêutica moderna. In: ALTANA. **Os desafios da gastroenterologia.** São Paulo, 2004. p. 59-72.

ARDIZZONE, S.; PORRO, G. B. Comparative tolerability of therapies for ulcerative colitis. **Drug Saf.** 25: 561-582, 2002.

AUSTIN, A. SPILLER, R. C. Inflammatory bowel disease, azathioprine and skin cancer: case report and literature review. **Eur J Gastroenterol Hepatol.** 13: 193-194, 2001.

BELAICHE, J. et al. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolites in Crohn disease. **Scand J Gastroenterol.** 36: 71-76, 2001.

BENNET, R. A.; RUBIN, P. H. & PRESENT, D. H. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. **Gastroenterol.** 100: 1638-1643, 1991.

BERNSTEIN, C. H. et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. **Cancer.** 91: 854-862, 2001.

BICKSTON, S. J. et al. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. **Gastroenterol.** 117: 1433-1437, 1999.

_____. Terapias futuras para doença inflamatória intestinal. **Curr Gastroenterol Rep.** Brasil. 2 (1): 52, 2004.

BINDER, V. et al. Prognosis in Crohn's disease - based on results from a regional patient group from the country of Copenhagen. **Gut.** 26: 146, 1985.

BONEN, D. K. et al. Racial differences in Nod 2 variation: characterisation of Nod 2 in African-Americans with Crohn Disease. **Gastroenterol.** 122: A29, 2002.

BOUHNIK, Y. et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. **Lancet.** 347: 215-219, 1996.

BRANDT, L. J. et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. **Gastroenterol.** 83: 383-387, 1982.

BROOKE, B. N. et al. Azathioprine for Crohn's disease. **Lancet**. 2: 612-614, 1969.

CANDY, S. et al. A controlled double-blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. **Gut**. 37: 674-678, 1995.

CASPARIAN, J. M. et al. Quinolones and tendon ruptures. **South med J**. 93: 488-491, 2000.

CHAMAILLARD, M. et al. Gene-environment interaction modulated by allelic heterogeneity in inflammatory diseases. **Proc Natl Acad Sci USA**. 100: 3455-3460, 2003.

CHEBLI, J. M. et al. Long-term results with azathioprine therapy in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: Open-label prospective study. **J Gastroenterol hepatol**. 22: 268-274, 2007.

COLOMBEL, J. F. et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. **Gastroenterol**. 118: 1025-1030, 2000.

_____. The safety profile of infliximab for Crohn's disease in clinical practice: the Mayo clinical experience in 500 patients. **Gastroenterol**. 126: 19-31, 2004.

CONNEL, W.R. et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. **Gut**. 34: 1081-1085, 1993.

_____. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. **Lancet**. 343: 1249-1252, 1994.

CROHN, B. B. et al. Regional ileitis. A pathologic and clinical entity. **JAMA**. 99: 1323,1932.

CUFFARI, C. et al. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. **Gut**. 39: 401-406, 1996.

DANIEL, F. et al. Azathioprine induced nodular regenerative hyperplasia in IBD patients. **Gastroenterol Clin Biol**. 29 (5): 600-603, 2005.

DAYHARSH, G. A. et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. **Gastroenterol**. 122: 72-77, 2002.

DUBINSKY, M. C. et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterol**. 122: 904-915, 2002.

_____. 6-thioguanine (6-TG) can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease (IBD) patients. **Gastroenterol**. 125: 298-303, 2003.

_____. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. **Clin Gastroenterol Hepatol**. 2: 731-743, 2004.

EWE, K. et al. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. **Gastroenterol**. 105: 367-372, 1993.

FELLOWS, I. W. et al. Crohn's disease in the city of Derby, 1951-85. **Gut**. 31: 1262-1265, 1990.

FIREMAN, Z. et al. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. **Gut**. 52: 390-392, 2003.

GABURRI, P. D. et al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da Doença de Crohn: um estudo de 60 casos. **Arq gastroenterol**. 4: 240-246, 1998.

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

GILLEN, C. D. et al. Crohn's disease and colorectal cancer. **Gut**. 35: 651-655, 1994.

GIRARDIN, S. E. et al. Nod 2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. **J Biol Chem**. 278: 8869-8872, 2003.

GREENSTEIN, R. J. Is Crohn's disease caused by a mycobacterium? Comparisons with leprosy, tuberculosis, and Johne's disease. **Lancet Infect Dis**. 3: 507-514, 2003.

HADDAD, M. T. Diagnóstico diferencial das Doenças Inflamatórias Intestinais. In: MEDSI. **Tópicos em Gastroenterologia 11 - Avanços em Coloproctologia**. Belo Horizonte, 2001. p. 1-8.

HANAUER, S. B. Review articles: Drug therapy: Inflammatory bowel disease. **N Engl J Med**. 334: 841-848, 1996.

_____. Review article: Safety of infliximab in clinical trials. **Aliment Pharmacol Ther**. 13 (suppl 4): 16-22 discussion 38, 1999.

_____. New steroids for IBD: Progress report. **Gut**. 51: 182-183, 2002.

HELLERS, G. Crohn's disease in the Stockholm county 1955-74: a study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. **Acta Chir Scand Sup**. 490: 1-84, 1979.

HOOKEY, L. C. et al. 6- mercaptopurine and inflammatory bowel disease: hidden ground for the cytomegalovirus. **Can J Gastroenterol**. 17: 319-322, 2003.

HORTON, K. M. et al. Imaging of the inflammatory bowel diseases. In: W.B. SAUNDERS COMPANY. **Inflammatory Bowel Disease**. Philadelphia, 2000. p.479.

HUGOT, J. P. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. **Nature**. 411: 599-603, 2001.

_____. Inflammatory bowel disease: causes and consequences. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**. 18: 447-449, 2004.

_____. Inflammatory bowel disease: a complex group of genetic disorders. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**. 18: 447-462, 2004.

JANOWITZ, H. D. et al. The role of fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytic review. **Inflamm Bowel Dis**. 4: 29-29, 1998.

JEEJEEBHOY, K. N. Nutrition versus drug therapy. **Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme**. 2: 139-154, 1999.

JEWELL, D. P. Ulcerative colitis. In: SAUNDERS. **Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. Philadelphia, 1998. p. 1735-1761.

KASKAS, B. A. et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. **Gut**. 52: 140-142, 2003.

KEANE, J. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. **N Engl J Med**. 345: 1098-1104, 2001.

KIRSCHNER, B. S. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterol**. 115: 813-821, 1998.

KIRSNER, J. B. **Inflammatory Bowel Disease**. 5. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000. 800p.

KORELITZ, B. et al. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2 year multicenter trial. **Gastroenterol**. 114: A1011, 1998.

KORNBLUTH, S. et al. Crohn's disease. In: SAUNDERS. **Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease**. Philadelphia, 1998. p. 1708-1734.

LAHARIE, D. et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. **Gastroenterol**. 120: 816-819, 2001.

LAMPS, L. W. et al. Pathogenic yersinia DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. **Am J Surg Pathol**. 27: 220-227, 2003.

LANGHOLZ, E. et al. Inflammatory bowel disease with onset in childhood. Clinical features, morbidity and mortality in a regional cohort. **Scand J Gastroenterol.** 32: 139-147, 1997.

LASHNER, B. A. et al. Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in family members. **Gastroenterol.** 91: 1396-1400, 1986.

LECOMTE, T. et al. Predictive factors of response of perianal Crohn's disease to azathioprine or 6-mercaptopurine. **Dis Colon Rectum.** 46: 1469-1475, 2003.

LEMYSE, M. et al. Severe varicella zoster pneumonia during the course of treatment with azathioprine for Crohn's disease. **Rev Mal Respir.** 20 (5 pt 1): 773-776, 2003.

LENNARD-JONES, J. E. Classification of inflammatory bowel disease. **Scand J Gastroenterol.** 24: 2-6, 1989.

LENNARD, L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. **Gut.** 51: 143-146, 2002.

LESAGE, S. et al. Card15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation en 612 patients with inflammatory bowel disease. **Am J Hum Genet.** 70: 845-857, 2002.

LEVINE, J. B. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: SAUNDERS. **Inflammatory bowel disease.** Philadelphia, 2000. p. 397, 2000.

LEWIS, J. D. et al. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. **Gastroenterol.** 118: 1018-1024, 2000.

LOFTUS, E. V. et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-93: incidence, prevalence, and survival. **Gastroenterol.** 114: 1161-1168, 1998.

_____. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. **Gastroenterol.** 126: 1504-1517, 2004.

LOUIS, E. et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna Classification: changing pattern over the course of the disease. **Gut.** 49: 777-782, 2001.

MARDINI, H. E.; ARNOLD, G. L. Utility of measuring 6-methylmercaptopurine and 6-thioguanine nucleotide levels in managing inflammatory bowel disease patients treated with 6-mercaptopurine in a clinical practice setting. **J Clin Gastroenterol.** 36: 390-395, 2003.

McCORMICK, P.; MANNING, D. Chronic inflammatory bowel disease and the "over clean" environment: rarity in the Irish traveller community. **Ir Med J.** 94: 203-204, 2001.

McGOVERN, D. P. et al. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. **Gastroenterol.** 122: 838-889, 2002.

McLELLAND, J. et al. The incidence of immunosuppression-related skin disease in long-term transplant patients. **Transplant.** 46: 871-874, 1988.

MICHENER, W. M. et al. Genetic counselling and family history in IBD: 30 years experience at the Cleveland Clinic. **Can J Gastroenterol.** 4: 350-353, 1990.

MOW, W. et al: Antibodies against the Crohn's disease (CD)-associated bacterial sequence I2 (anti-I2) are an independent marker of fibrostenosing CD. **Gastroenterol.** 124: A-2 [Abstract # 26], 2003.

MUNKHOLM, P. et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. **Gut.** 35: 360-362, 1994.

NAVARRO, F.; HANAUER, S. B. Treatment of inflammatory bowel disease: safety and tolerability issues. **Am J Gastroenterol.** 98 (12): S18-S23, 2003.

NIELSEN, O. H. et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol.** 95: 359-367, 2000.

OGURA, Y. et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. **Nature.** 411: 537-539, 2001.

ORCHRAD, T. R. et al. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. **Gut.** 42: 387-391, 1998.

PAPADAKIS, K. A. Optimizing the therapeutic potential of Azathioprine/6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. **Clin Gastroenterol.** 36 (5): 379-381, 2003.

PEARSON, D. C. et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Chron's disease: a meta-analysis. **Ann Intern Med.** 123: 132-142, 1995.

_____. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. In: **Cochrane Database Syst Rev.** 000067, 2000. CD-ROM.

_____. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease. In: **Cochrane Database Syst Rev.** 3, 2003.

PODOLSKY, D. K. Inflammatory bowel disease. **N Engl J Med.** 347: 417-429, 2002.

PONTES, E. L. Tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais. In: RÚBIO. **Temas de Atualização em Gastroenterologia.** Rio de Janeiro, 2001. p. 112-115.

PRESENT, D. H. et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: a long-term, randomized, double-blind study. **N Engl J Med.** 302: 981-987, 1980.

_____. 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long-term toxicity. **Ann Intern Med.** 111: 641-649, 1989.

RAYNER, C. K. et al. Azathioprine dose escalation in inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther.** 20: 65-71, 2004.

REGUEIRO, M.; MARDINI, H. Determination of thiopurine methyltransferase genotype or phenotype optimizes initial dosing of azathioprine for the treatment of Crohn's disease. **J Clin Gastroenterol.** 35: 240-244, 2002.

RHODES, J. et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. **Lancet.** 2: 1273-1276, 1971.

ROSE, J.D. et al. Cardiff Crohn's disease jubilee: the incidence over 50 years. **Gut.** 29: 346-351, 1988.

SANDBORN, W. et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. In: **Cochrane Database Syst Rev**. 000545, 2000. CD-ROM.

_____. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. **Gut**. 48: 591-592, 2001.

_____. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: A user's guide for clinicians. **Am J Gastroenterol**. 97: 2962-2972, 2002.

_____. Endoscopy in Crohn's disease: Indications for endoscopy and consequences of endoscopic findings. In: ASGE ANNUAL POSTGRADUATE COURSE, 2003. **Syllabus Book: Endoscopy Master Classes**. 2003.

_____. Otimização das estratégias com anti-fator de necrose tumoral na doença inflamatória intestinal. **Curr Gastroenterol Rep. Brasil**. 2 (1): 35, Abr 2004.

SANDS, B.E. Therapy of inflammatory bowel disease. **Gastroenterol**. 118 (2 Suppl. 1): S68-82, 2000.

SHIVANANDA, S. et al. The EC-IBD Study Group et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). **Gut**. 39: 690-697, 1996.

SCHWAB, M. et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. **Pharmacogenet**. 12: 429-436, 2002.

SIEGEL, C. et al. Hemophagocytic syndrome: a complication of ulcerative colitis or side-effect of 6-MP therapy? **Am J Gastroenterol**. 99: S134, 2004.

_____. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. **Aliment Pharmacol Ther**. 22: 1-16, 2005.

SOUZA, M.H.L.P. et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. **Arq Gastroenterol**. 39: 98-105, 2002.

STEIN, R.B.; HANAUER S.B. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. **Drug Saf**. 23: 429-448, 2000.

STEVENS, T. et al. Azathioprine formulation optimizes metabolite profile in inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther**. 20: 601-606, 2004.

SU, C. et al. Treatment of inflammatory disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. **Gastroenterol Clin N Am**. 33: 209-234, 2004.

SUBHANI, J. et al. Concordance rates of twins and siblings in inflammatory bowel disease (IBD). **Gut**. 42: TWI 59, 1998.

SUMMERS, R. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. **Gastroenterol**. 77: 847-869, 1979.

TIEDE, I. et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+T lymphocytes. **J Clin Invest**. 111: 1133-1145, 2003.

TRAGNONE, A. et al. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Bologna, Italy - incidence and risk factors. **Digestion**. 54: p. 183, 1993.

VASILIAUSKAS, E. Recentes avanços no diagnóstico e classificação da doença inflamatória intestinal. **Curr Gastroenterol Rep**. Brasil. 2 (1): p. 27, Abr 2004.

WILLOUGHBY, J.M.T. et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. **Lancet**. 731: 944-947, 1971.

WITTE, J. et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease. **Scand J Gastroenterol**. 35: 1272-1277, 2000.

6 A SEGUIR, O ARTIGO ORIGINAL DO ESTUDO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO, CONFORME AS NORMAS EXIGIDAS PELO *PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE BRASILEIRA* DA FACULDADE DE MEDICINA-UFJF, O QUAL CONTÉM OS RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

TOXICIDADE DA AZATIOPRINA NA DOENÇA DE CROHN: INCIDÊNCIA, ABORDAGEM E EVOLUÇÃO

Azathioprine Toxicity in Crohn's Disease: Incidence, Approach and Course

6.1 - Autores:

Márcia Valéria **Colli***, Thalita Amaral **Amaro**, André Luís Tavares **Pinto**, Pedro Duarte **Gaburri**, Júlio Maria Fonseca **Chebli**

Trabalho realizado no Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora – Minas Gerais.

Ao Editor da Revista da Associação Médica Brasileira

Estamos submetendo o artigo original de pesquisa intitulado “Toxicidade da Azatioprina na Terapia da Doença de Crohn”, para apreciação pelo Conselho Editorial da área de Clínica Médica desta prestigiada revista e possível publicação. Declaramos que todo o conteúdo do trabalho é de responsabilidade do autor principal e co-autores. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, em 15 de Dezembro de 2005 – Nº do Doc. 180/2005. Declaramos também que nem o autor principal, nem os co-autores, apresentam quaisquer conflitos de interesse no que se refere ao presente estudo.

Juiz de Fora, 31 de agosto de 2007.

Márcia Valéria Colli

Thalita Amaral Amaro

André Luís Tavares Pinto

Pedro Duarte Gaburri

Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

* **Endereço para correspondência:**
Márcia Valéria Colli
Rua Cel. Júlio Soares, 343
Ubá, MG
CEP: 36500-000
Tel. (032) 3531-5574
e-mail:

marciavcolli@yahoo.com.br

6.2 - RESUMO

OBJETIVO. A azatioprina (AZA) tem sido usada freqüentemente no tratamento da doença de Crohn (DC). O objetivo do presente estudo foi avaliar a freqüência, evolução e abordagem dos efeitos adversos da AZA no tratamento de pacientes com DC.

MÉTODOS. Foram incluídos prospectivamente 106 pacientes portadores de DC em uso de AZA, de janeiro de 2002 a dezembro de 2006. Registraram-se dados clínicos e demográficos, com controle laboratorial mensal dos efeitos hematológicos e supervisão de reações adversas através de avaliação clínica. Realizou-se comparação entre os grupos com e sem efeitos adversos.

RESULTADOS. 56 (52,7%) dos pacientes estudados apresentaram pelo menos um efeito adverso, requerendo redução transitória da dose da droga; 18 (17%) necessitaram suspender definitivamente o uso de AZA, geralmente devido a reações de hipersensibilidade. Náuseas e vômitos, frequentemente leves, ocorreram em 29 (27,4%); a raça negra e aqueles com co-morbidades apresentaram mais intolerância gástrica do que os brancos e aqueles sem outras doenças associadas ($p=0,04$). Leucopenia foi o efeito adverso mais freqüente, ocorrendo em 36 (34%). O tempo de uso de AZA foi maior em pacientes com leucopenia do que nos não leucopênicos ($p=0,001$), enquanto a dose média de AZA foi menor naqueles com leucopenia comparados aos não leucopênicos ($p=0,005$). Não houve infecções graves, neoplasias ou óbitos durante o tratamento com AZA.

CONCLUSÃO. A AZA mostrou ser uma droga relativamente segura no tratamento da DC, desde que seja mantida supervisão clínica e laboratorial periódica durante todo o tratamento.

UNITERMOS: Doença de Crohn. Azatioprina. Toxicidade.

6.3 – INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) de curso crônico, recorrente e imprevisível, que pode afetar qualquer segmento do trato digestivo¹. São comuns as manifestações extra-intestinais, as quais podem envolver vários sistemas orgânicos². Vários estudos demonstraram que houve grande aumento mundial na incidência da DC ao longo da segunda metade do século XX^{3,4}, o que também ocorreu no Brasil^{2,5}. A terapêutica medicamentosa, antes limitada aos corticosteróides, antibióticos e aminossalicilatos, inclui hoje os imunossuppressores/imunomoduladores e terapêuticas biológicas, sendo essas duas últimas classes empregadas cada vez mais frequentemente entre nós, e muitas vezes capazes de recuperar pacientes antes considerados intratáveis⁶.

Dentre os imunomoduladores, destacam-se os análogos da purina: a 6-mercaptopurina (6-MP) e seu precursor, a azatioprina (AZA)⁷. As principais indicações para o tratamento com estas drogas incluem: dependência ou refratariedade aos esteróides; tratamento da doença fistulizante; e, possivelmente, prevenção de recorrência pós-operatória⁸. Ambos os agentes podem ser usados nestes casos, com a escolha geralmente baseada na experiência prévia do clínico. Entretanto, o uso da AZA/6-MP pode apresentar várias reações adversas, algumas idiossincrásicas e outras dose-dependentes, as quais podem limitar o seu uso mais amplo⁹. Ao prescrever estas drogas, portanto, é imperioso compreender sua potencial toxicidade e monitorar adequadamente os pacientes para garantir sua segurança e eficácia¹⁰.

Recentemente, um estudo realizado em nosso meio, avaliando os resultados no longo prazo do tratamento da DC com AZA¹¹, porém enfocando especificamente o grupo de pacientes córtico-dependentes, observou a relativa segurança da droga neste subgrupo de pacientes. Não obstante, poucos dados na literatura nacional são disponíveis a respeito da segurança da AZA no tratamento da DC, particularmente em estudos prospectivos longitudinais. Assim, os objetivos do presente estudo foram avaliar a incidência, evolução e abordagem dos efeitos adversos da AZA em pacientes portadores da DC.

6.4 – MÉTODOS

Foram incluídos todos os pacientes com DC em uso de AZA acompanhados no Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário – Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, durante o período de janeiro de 2002 a dezembro de 2006. A indicação de AZA nos pacientes com DC incluiu: tratamento de doença moderada a grave em pacientes dependentes ou refratários aos esteróides; presença de fístulas; profilaxia de recorrência pós-operatória. Os pacientes incluídos no estudo poderiam estar usando concomitantemente corticosteróides, aminossalicilatos e/ou antibióticos direcionados à DC. Foram excluídos pacientes que apresentaram quaisquer dos seguintes eventos: complicação séptica atual; doença fulminante requerendo hospitalização ou cirurgia imediata; história atual ou pregressa de qualquer tipo de malignidade; história atual ou pregressa de displasia colônica; infecções ativas; infecções graves nos últimos três meses precedendo o início do estudo; pacientes com significantes co-morbidades clínicas. Gestantes ou lactantes também foram excluídas, e mulheres em idade fértil foram orientadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes. Além disso, foram excluídos os pacientes recebendo tratamento concomitante com infliximab ou outra terapia biológica, talidomida, tacrolimus, micofenolato de mofetil, ciclosporina, methotrexate ou qualquer outra droga em investigação.

Todas as reações adversas atribuídas à AZA foram registradas, abordadas e acompanhadas evolutivamente. Na inclusão ao estudo, foram anotados os dados relativos aos critérios de elegibilidade, demográficos, história clínica e medicações de uso habitual. Assim, registrou-se o sexo, raça e idade dos pacientes; duração, localização e fenótipo da DC; dose e tempo de uso da AZA; uso de drogas concomitantes direcionadas à doença. Utilizou-se a classificação de Viena¹² para a determinação da localização e do fenótipo da DC. Imediatamente antes do início do tratamento com AZA, rotineiramente foram obtidas amostras de sangue para avaliação hematológica e bioquímica. Os pacientes foram acompanhados nas visitas ambulatoriais em intervalos de um a dois meses, dependendo do julgamento clínico em cada caso individual. Nestas ocasiões, possíveis efeitos adversos relatados pelos pacientes espontaneamente ou no interrogatório direto, foram devidamente registrados. Todos os pacientes foram submetidos a rotinas laboratoriais para

monitoramento da toxicidade durante todo o tratamento. Dessa forma, foram realizados hemograma, contagem plaquetária e dosagem dos níveis séricos de amilase e aminotransferases à admissão ao estudo. O monitoramento subsequente envolveu hemograma a cada duas semanas, durante oito semanas; depois, a cada um ou dois meses durante o período da terapia. A dosagem de aminotransferases (ALT e AST) foi realizada em intervalos de três meses indefinidamente. Níveis séricos de amilase foram avaliados apenas durante os três primeiros meses da terapia com AZA. Além disso, todos os pacientes foram alertados a retornarem prontamente à consulta em caso de dor faríngea, febre ou qualquer outro sinal de infecção. Leucopenia foi definida pela contagem total de leucócitos < 4.000 células/mm³ e leucopenia grave quando os mesmos estivessem abaixo de 2.000 células/mm³¹³; convencionou-se como trombocitopenia a contagem de plaquetas < 130.000 células/mm³, neutropenia a contagem de neutrófilos < 1.000 células/mm³ e linfopenia a contagem de linfócitos < 800 células/mm³, qualquer que fosse a ocasião da ocorrência de um destes eventos durante o tratamento com AZA.

Foram feitos ajustes da terapia durante o tratamento, objetivando uma dose ideal de AZA entre 2,0 e 3,0 mg/kg/dia *po*. A dose inicial de AZA foi de 50 mg/dia com aumento gradual, dependendo da resposta clínica e dos ajustes necessários para prevenir leucopenia ou trombocitopenia¹³. Depois de duas semanas de terapia, desde que a leucometria total permanecesse acima de 10.000 células/mm³, a dose era aumentada em 25 mg a cada duas semanas, mantendo-se o monitoramento da contagem leucocitária até que esta atingisse níveis inferiores a 10.000 células/mm³ ou até que a dose ideal baseada no peso corporal fosse atingida. Na vigência de efeitos adversos à AZA, várias abordagens foram adotadas, dependendo do julgamento clínico em cada caso individual. Isto poderia incluir: manutenção da mesma dose de AZA; redução transitória da dose e posterior aumento; redução permanente da dose; suspensão da droga com sua posterior reintrodução gradual; e retirada definitiva da AZA. Neste cenário, os pacientes tiveram sua evolução clínica rigorosamente acompanhada de perto pelo médico assistente. Para fins comparativos, os pacientes foram divididos em grupos com e sem toxicidade à AZA.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Variáveis quantitativas foram expressas como mediana e variação ou como média \pm desvio padrão (DP), quando normalmente distribuídas. Estatística descritiva de todas as variáveis relevantes para os subgrupos foi

calculada. A possível relação entre a ocorrência de leucopenia e náuseas/vômitos com as características demográficas e clínicas da população estudada foram analisadas utilizando-se o teste-t de *Student* ou o teste do qui-quadrado, quando apropriados. Para comparações, o nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

6.5 - RESULTADOS

Foram incluídos prospectivamente 106 pacientes (45 homens e 61 mulheres) com DC em uso de AZA durante o período do estudo, sendo 86 (81,1%) pacientes brancos e 20 (18,9%) negros ou mulatos. A idade média do grupo foi de 36,3 anos (variação 12-68 anos), enquanto a duração da doença foi de 87,2 meses (variação 7-324 meses). As localizações mais comuns da doença foram ileocolônica (39,6%) e íleo terminal (34%) e o fenótipo predominante foi o fistulizante (45,3%). A dose média de AZA foi de 1,9 mg/kg/dia e a duração média do tratamento com a droga foi de 43,3 meses. As demais características dos pacientes encontram-se demonstradas na Tabela 1. Globalmente, 56 (52,7%) dos 106 pacientes apresentaram pelo menos um efeito adverso relacionado à terapia com AZA durante o seguimento. Efeitos adversos, muitas vezes associados entre si, levando à retirada definitiva da AZA ocorreram em 18 (17%) dos pacientes, sendo os principais: náuseas/vômitos incoercíveis (n=9), dor abdominal (n=5) e pancreatite aguda (n=4), dentre outros. Além dos efeitos adversos citados, foram observadas outras complicações durante o tratamento com AZA: hepatite tóxica; náuseas/vômitos leves; mielossupressão; alterações nas provas de função hepática; complicações infecciosas; dentre outras (Tabela 2). Nenhum caso de neoplasia maligna foi registrado.

Pancreatite aguda foi observada em quatro (3,8%) pacientes. O tempo médio de surgimento da pancreatite foi de dois meses de uso da AZA (variação 1-4 meses). Em todos os casos a AZA foi retirada definitivamente, e nenhum paciente desenvolveu pancreatite crônica ou foi a óbito devido à pancreatite. Hepatite tóxica foi observada em apenas um paciente, e ocorreu dentro dos dois primeiros meses do tratamento. Os sintomas cederam com a suspensão definitiva da droga. Febre sem causa aparente ocorreu em 10 (9,4%) pacientes, em média 30 meses após o início do tratamento com AZA (variação 5-69 meses). Em 40% dos casos de febre, a mesma dose de AZA foi mantida; em 40% dos casos a AZA foi suspensa

provisoriamente, permitindo o retorno posterior à mesma dose; e em 20% dos casos a AZA foi retirada definitivamente (dois pacientes com febre logo no início do tratamento com AZA, sugerindo alergia). Todos os casos de febre cederam. Não foi observado nenhum caso de “rash” cutâneo. Observou-se cinco casos (4,7%) de dor abdominal sem pancreatite. A média de tempo de surgimento do sintoma foi de um mês (variação 1-3 meses) após o início da AZA. Em todos os casos a AZA foi suspensa definitivamente. Todos os pacientes evoluíram bem.

Náuseas e/ou vômitos foram observados em 29 (27,4%) pacientes, em média 37 meses do uso da droga (variação 1-90 meses). Em 52% destes pacientes foi possível manter a mesma dose de AZA; 31% dos casos tiveram a AZA retirada definitivamente devido à extrema intolerância a este medicamento; em 13,6% dos casos a AZA foi suspensa provisoriamente com posterior retorno à mesma dose; e 3,4% dos pacientes necessitaram de redução permanente da dose de AZA. Em todos os casos os sintomas cederam. A dose e o tempo de uso de AZA foram similares nos subgrupos de pacientes com e sem náuseas/vômitos (1,8 vs. 1,9 mg/kg/dia e 48,8 vs. 43,4 meses, respectivamente). Entretanto, pacientes negros e aqueles com co-morbidades associadas à DC apresentaram significativamente mais náuseas e vômitos comparado a indivíduos brancos e sem co-morbidades ($p=0,04$). Pacientes negros apresentaram 2,7 vezes maior probabilidade de terem náuseas/vômitos do que os brancos (OR=2,7; IC: 0,98 - 7,44) e aqueles com co-morbidades 2,9 mais chances de apresentarem este efeito adverso (OR=2,9; IC: 0,99 - 8,40).

Leucopenia foi registrada em 36 (34%) pacientes, com uma média de tempo de surgimento de 35 meses (variação 5-68 meses) após o início da droga. Leucopenia grave ocorreu em cinco (4,7%) casos. Do total de pacientes leucopênicos, 19,5% foram manuseados com redução transitória da dose e posterior reajuste à dose anterior; 41,7% necessitaram da redução permanente da dose de AZA; em 33,3% manteve-se a mesma dose de AZA; apenas dois (5,5%) pacientes requereram a retirada definitiva da AZA. Não se observou septicemia nem óbitos nos pacientes leucopênicos. O tempo de uso de AZA foi significativamente maior no subgrupo de pacientes leucopênicos (54,2 meses) do que naqueles não leucopênicos (37,7 meses; $p = 0,001$). Por outro lado, a dose média de AZA foi significativamente menor nos pacientes leucopênicos (1,6 mg/kg/dia) comparado aos

não leucopênicos (2,0 mg/kg/dia; $p= 0,005$). Todas as demais variáveis analisadas foram similares em ambos os subgrupos de pacientes (Tabela 3).

Três (2,8%) pacientes tiveram neutropenia. A dose de AZA foi mantida ou transitoriamente reduzida em dois pacientes e a medicação definitivamente suspensa em um caso. Todos os pacientes evoluíram bem. Observou-se linfopenia, sem conseqüências clínicas maiores, em 32 (30,2%) pacientes. Em 75% dos casos a AZA foi mantida na mesma dose; 22% dos pacientes requereram uma redução permanente da dose de AZA; e em apenas um paciente (3%) a AZA foi retirada de forma permanente. Plaquetopenia foi observada em cinco (4,7%) pacientes durante o tempo médio de uso da AZA de 31 meses (variação 18-64 meses). Em três dos casos a dose de AZA foi mantida; um paciente necessitou de redução permanente da dose de AZA e outro da suspensão definitiva da droga. Todos os efeitos adversos hematológicos foram resolvidos com as abordagens descritas acima.

Observou-se aumento das aminotransferases acima de duas vezes o limite superior da normalidade em seis (5,7%) pacientes. O tempo médio de surgimento desta alteração foi de 28 meses (variação 7-66). Na maioria dos casos foi possível manter a mesma dose de AZA, ou apenas a redução transitória da dose foi necessária para obter-se a normalização espontânea dos níveis séricos das aminotransferases. Em apenas um paciente, a AZA foi retirada definitivamente.

Apenas um paciente desenvolveu pneumonia, que ocorreu após 14 meses de uso de AZA. Este único caso evoluiu favoravelmente com o uso de antibiótico *po*, sendo a dose de AZA suspensa provisoriamente e, mais tarde, reintroduzida à dosagem anterior.

Herpes zoster ocorreu em três pacientes (2,8%) durante o tempo médio de uso da droga de 22 meses (variação 19-23). Em dois destes pacientes a AZA foi suspensa provisoriamente, com posterior retorno gradual à dose padrão. Em um paciente, a dose de AZA foi mantida na vigência da infecção herpética. Todos os pacientes se recuperaram sem seqüelas. Doze pacientes (11,3%) apresentaram herpes simples localizado recidivante (11 nos lábios), em tempos variados do tratamento com AZA (média de 15 meses; variação 5-30 meses). Em todos os casos, a dose de AZA foi mantida e todos os pacientes evoluíram bem. Infecções recorrentes das vias aéreas superiores foram vistas em 23 pacientes (21,7%), em ocasiões variadas do tratamento com AZA (média de 19,2 meses; variação 5-69 meses). Em apenas um

caso a AZA foi transitoriamente suspensa. Os demais pacientes foram mantidos na mesma dose de AZA. Todos se recuperaram sem complicações.

6.6 - DISCUSSÃO

A AZA tem sido utilizada para o tratamento das DII por mais de 30 anos¹⁴, e seu uso na DC tem sido avaliado em múltiplos ensaios randomizados-controlados desde 1971¹⁵, que demonstram a sua eficácia no tratamento da DC. É uma droga geralmente bem tolerada, mas pode apresentar expressiva toxicidade⁹. Os efeitos adversos associados à AZA podem ser categorizados como: não dose-dependentes (alérgicos ou idiossincrásicos) ou dose-dependentes. As reações alérgicas à AZA ou 6-MP ocorrem tipicamente dentro de duas a quatro semanas do início da terapia, e incluem febre, rash cutâneo, mialgias, dor abdominal, pancreatite e hepatite tóxica, e geralmente resolvem-se com a descontinuação da terapia¹⁶. Outros efeitos adversos gastrointestinais com AZA e 6-MP, não correlacionados com pancreatite, incluem náuseas e vômitos. Estes sintomas são usualmente leves e melhoram no decorrer do tempo⁷. Os efeitos adversos dose-dependentes incluem mielossupressão¹⁷ e alterações nas provas de função hepática¹⁸.

A incidência total de efeitos adversos devido à AZA no presente estudo (52,7%) foi maior que a relatada em estudos prévios (variação 27% a 41%)^{11,19}, devido, pelo menos em parte, aos níveis considerados por nós como leucopenia (menor que 4.000 células/mm³) contrastando com 3.000 células/mm³ ou 3.500 células/mm³ em outros estudos^{11,19}. Também consideramos como efeitos adversos os casos de neutropenia e linfopenia, que muitas vezes ocorreram na ausência de leucopenia global associada. Entretanto, eventos adversos significativos levando à retirada definitiva da AZA ocorreram em 18 (17%) dos pacientes, similar ao observado em vários estudos (variação 10% a 28%)^{16,20}. Náuseas/vômitos incoercíveis foram as causas mais frequentes de interrupção da terapia, seguidas por dor abdominal e pancreatite. Náuseas/vômitos precoces nos pacientes tratados com AZA ocorrem por reação alérgica ao anel imidazólico encontrado na AZA, sendo independentes da dose da droga²¹. Por isto, uma certa proporção de pacientes que experimentam uma reação alérgica à AZA poderão ser retratados com sucesso com a 6-MP²¹, já que esta não contém o anel imidazólico. A taxa de pancreatite observada foi similar à de outros estudos^{11,22}, e todos os casos cederam após interrupção da droga. Em geral, pancreatite aguda deve-se a mecanismo de

hipersensibilidade, independente da dose²², ocorrendo precocemente no início da terapia⁷ e levando à retirada definitiva da droga. Habitualmente a doença é leve e não deixa seqüelas⁷.

Globalmente, náuseas/vômitos (principalmente leves) foram observados em 27,4% dos pacientes, superior ao relatado em outros estudos^{11,20}; porém em 52% destes pacientes os sintomas melhoraram com o tempo, sendo possível manter a mesma dose de AZA (Tabela 2). É interessante notar que os pacientes negros apresentaram significativamente mais náuseas/vômitos do que os brancos ($p=0,04$). A tiopurina metiltransferase (TPMT) é uma das enzimas mais importantes no metabolismo da AZA/6-MP⁷. Existem variações étnicas nos alelos mutantes da TPMT²³, e mais de 20 variantes alélicas associados com redução da atividade da TPMT têm sido descritos^{24,25}. As diferenças herdadas na TPMT são responsáveis pela maior parte da variabilidade na resposta à droga entre os indivíduos⁷. Como o polimorfismo genético conhecido da TPMT tem sido melhor avaliado em populações caucasianas²⁴, podemos hipotetizar que diferenças no perfil metabólico da AZA nos negros podem ter sido responsáveis pela maior ocorrência de náuseas/vômitos nestes pacientes do que nos brancos. Em adição, pacientes com outras co-morbidades também apresentaram significativamente maior incidência de náuseas/vômitos do que aqueles sem co-morbidades ($p=0,04$). É admissível supor que a presença de co-morbidades, quer seja por elas mesmas, pelo uso concomitante de outras medicações ou por mudanças no perfil metabólico da AZA, tenha favorecido a maior ocorrência de náuseas/vômitos nesse subgrupo de pacientes. Esta teoria, no entanto, permanece em caráter especulativo, merecendo investigações posteriores.

Mielossupressão foi o evento adverso mais freqüente (Tabela 2), tendo ocorrido em qualquer época do tratamento com AZA, similar ao observado em outros estudos^{11,13}. Sua manifestação incluiu: leucopenia (34%), linfopenia (30,2%), trombocitopenia (4,7%) ou neutropenia (2,8%), ocorrendo associadas ou não. Leucopenia grave ocorreu em apenas cinco casos, o que provavelmente justifica não termos observado infecções graves, septicemia e nem óbito nesta casuística; os demais efeitos hematológicos cursaram sem conseqüências clínicas maiores. Por serem dose-dependentes, os efeitos adversos hematológicos foram eficazmente manuseados com redução transitória ou manutenção da mesma dose na maioria dos casos e, menos comumente, com a diminuição permanente da dose. O tempo

de uso de AZA foi significativamente maior no subgrupo de pacientes leucopênicos (54,2 meses) do que naqueles não leucopênicos (37,7 meses) (Tabela 3). Este achado pode ser parcialmente explicado, conforme relatado por outros autores¹³, pelo fato da mielossupressão ocorrer a qualquer tempo da terapia com AZA, tão longo quanto 11 anos¹³. Consequentemente, torna-se necessária uma contínua monitorização da contagem das células sanguíneas em intervalos regulares, durante todo o período da terapia. Por outro lado, a dose média de AZA foi significativamente menor nos pacientes leucopênicos (1,6 mg/kg/dia), comparado aos não leucopênicos (2,0 mg/kg/dia). Sabe-se que os metabólitos ativos da AZA, principalmente a 6-tioguanina (6-TGN), são os primariamente responsáveis pela mielotoxicidade da terapia com AZA⁷. Estudos têm demonstrado níveis significativamente mais altos de 6-TGN nos eritrócitos dos pacientes que desenvolvem leucopenia comparados com aqueles sem leucopenia²⁶. Níveis mais elevados de 6-TGN correlacionam-se com deficiência da enzima TPMT, e pacientes com atividade muito baixa ou ausente desta enzima (geneticamente determinada) podem experimentar grave mielossupressão²⁷. É possível, portanto, que os pacientes leucopênicos do nosso estudo, apesar de terem recebido doses menores de AZA, tivessem alcançado concentrações mais elevadas de 6-TGN eritrocitária do que os não-leucopênicos, por diferenças genéticas intrínsecas. A leucopenia, entretanto, pode ocorrer com níveis normais de 6-TGN⁷. Portanto, a dosagem dos níveis de 6-TGN não deve substituir a monitorização laboratorial de rotina, e não é recomendada, até o momento, para reduzir a ocorrência de mielossupressão⁷.

Elevação discreta das aminotransferases séricas foi observada em 5,7% dos casos, em conformidade com outros estudos, que mostram uma elevação dose-dependente das aminotransferases em 1-10% dos pacientes^{11,28}. No presente estudo, obteve-se a normalização espontânea das aminotransferases, apesar de termos mantido a mesma dose de AZA na maioria dos casos. Este fato já foi previamente observado por outros autores²⁹. Alguns estudos têm relatado hepatite clínica droga-induzida, confirmada por resposta à suspensão da droga¹⁶. Observamos apenas um caso, cujos sintomas cederam após a retirada da AZA.

A terapia com AZA está associada a um aumento do risco de infecções⁷, principalmente se os corticosteróides fazem parte do esquema terapêutico²⁸. Apenas um paciente desenvolveu pneumonia no presente estudo, que evoluiu favoravelmente com antibióticos orais e temporária descontinuação da terapia com

AZA. Infecções recorrentes das vias aéreas superiores foram observadas em 21,7% dos casos, superior ao relatado em outros estudos^{11,19}. Sejam ou não devidas ao uso de AZA, todos os pacientes se recuperaram sem complicações, sendo a droga suspensa provisoriamente em apenas um caso. O desenvolvimento de herpes zoster foi observado em 2,8% dos pacientes, similar a relatos anteriores^{11,19}. Parece que o risco de desenvolver herpes zoster em pacientes usando AZA ou 6-MP para o tratamento das DII é um pouco maior do que na população com DII em geral, e a maioria dos casos têm um curso benigno²⁹. Observamos também 11,3% de casos de herpes simples localizado recidivante, o que não difere da incidência anual dos herpes na população geral (12%)¹¹. Em todos estes casos, a dose de AZA foi mantida. Como previamente comentado, leucopenia grave foi rara em nossa casuística. Além disso, nossa rotina incluiu supervisão clínica e determinação periódica da leucometria em todos os pacientes em uso de AZA, visando possíveis reajustes na dosagem da droga. Provavelmente, estes fatos justificam não termos observado infecções virais ou bacterianas graves durante o tratamento prolongado com AZA.

Embora não tenhamos registrado nenhuma malignidade, esta tem sido relatada como sendo de 3% a 4% em pacientes com DII tratados com os análogos da purina^{16,30}. Esta frequência não parece ser maior do que aquela da população com DII não recebendo estes agentes³⁰. Entretanto, é ainda controverso se o uso das tiopurinas está associado com um risco aumentado de linfomas³¹. Alguns estudos, baseados em dados populacionais, relatam um aumento discreto do risco de linfoma em pacientes com DII tratados com estes agentes³⁰. Em pacientes com DC tratados com AZA ou 6-MP, o desenvolvimento de linfoma parece estar associado com infecção pelo vírus Epstein-Barr³². Entretanto, uma análise de decisão concluiu que os benefícios da terapia com AZA superam o possível risco de linfoma nas DII³³.

6.7 - CONCLUSÃO

Nossos dados demonstram ser a azatioprina uma droga relativamente segura no tratamento da DC. Embora a ocorrência de efeitos adversos tenha sido comum (52,7%), na maioria dos pacientes eles foram leves e auto-limitados, mesmo sendo mantida a mesma dose de AZA ou apenas reduzindo-a transitoriamente. Retirada

definitiva da AZA devido a efeitos adversos ocorreu em 17% dos casos, geralmente em virtude de reações de hipersensibilidade. Supervisão clínica periódica e monitorização sérica, particularmente da leucometria, são mandatórias durante todo o tratamento. Como todas as terapias, os benefícios devem ser pesados contra as potenciais toxicidades.

6.8 - REFERÊNCIAS

1. Lennard-Jones E. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:2-6.
2. Gaburri PD, et al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da Doença de Crohn: um estudo de 60 casos. *Arquivos de gastroenterologia.* 1998;4:240-6
3. Fellows IW, Freeman IG, et al. Crohn's disease in the city of Derby, 1951-85. *Gut.* 1990;31:1262-5.
4. Shivananda S, Lennard-Jones J, et al. The EC-IBD Study Group et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut.* 1996;39:690-7.
5. Souza MHL, Troncon LEA, Rodrigues CM, Viana CFG, Onofre PHC, Monteiro RA, et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Arq Gastroenterol.* 2002;39:98-105.
6. Griffin MG, Miner PB. Conventional drug therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North América.* 1995;24:509-12.
7. Su C, Lichtenstein GR, et al. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin N Am.* 2004;33:209-34.
8. Sandborn W, Sutherland L, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(CD 000545).
9. Pearson DC, May GR, et al. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3.
10. Siegel C, Olenec C, et al. Review article: practical management of inflammatory bowel disease in patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:1-16.

11. Chebli JMF, Gaburri PD, Souza AFM, Pinto ALT, Chebli LA, Felga GEG, et al. Long-term results with azathioprine therapy in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: Open-label prospective study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22:268-74.
12. Gasche C, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2000;6(1):8-15.
13. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, et al. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*. 1993;34:1081-5.
14. Brooke BN, Hoffmann DC, et al. Azathioprine for Crohn's disease. *Lancet*. 1969;2:612-4.
15. Pearson DC, May GR, Fick GH. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:132.
16. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med*. 1989;111:641-9.
17. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology*. 2000;118:1025-30.
18. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1996;347:215-9.
19. Warman JI, Korelitz BI, Fleisher MR, Janardhanam R. Cumulative experience with short- and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37(3):220-5.
20. Winter JW, Gaffney D, Shapiro D, Spooner RJ, Marinakis AM, Sanderson JD, et al. Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1069-77.

21. McGovern DP, Travis SP, et al. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is independent of TPMT activity. *Gastroenterology*. 2002;122:838-89.
22. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's with 6-mercaptopurine. *N Engl J Med*. 1980;302:981-7.
23. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62:60-73.
24. Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D, et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics*. 2004;14:407-17.
25. Sasaki T, Goto E, Konno Y, Hiratsuka M, Mizugaki M. Three novel single nucleotide polymorphisms of the human thiopurine S-methyltransferase gene in Japanese individuals. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2006;21:332-6.
26. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118:705-13.
27. Lennard L, Gibson BES, Nicole T, Lilleymann JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child*. 1993;69:577-9.
28. Bonis PA, MacDermott RP. Immunomodulator therapy in Crohn's disease. In: *UpToDate*, Rose BD (Ed). UpToDate, Waltham, MA. 2006.
29. Dubinsky MC, Yang H, et al. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2:731-43.
30. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1994;343:1249-52.
31. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001;121:1080-7.

32. Dayharsh GA, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology*. 2002;122:72-7.
33. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2000;118:1018-24.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas de 106 pacientes com doença de Crohn em tratamento com azatioprina (AZA)

Características	Valores¹
Sexo	
Homens	45 (42,5)
Mulheres	61 (57,5)
Idade (anos)	36,3 ± 12,2
Raça	
Branços	86 (81,1)
Negros	20 (18,9)
Duração da doença (meses)	87,2 ± 63,7
Localização da doença	
Íleo terminal	36 (34)
Cólon	27 (25,5)
Íleo-colônica	42 (39,6)
Trato gastrointestinal superior	1 (0,9)
Fenótipo da doença	
Não estenosante, não fistulizante	34 (32,1)
Estenosante	24 (22,6)
Fistulizante	48 (45,3)
Presença de comorbidades	17 (16)
Cirurgias prévias	38 (35,8)
Dose média de AZA (mg/kg/dia)	1,9 ± 0,7
Tempo de uso da AZA (meses)	43,3 ± 23,8
Uso de outras medicações	
Sulfassalazina	13 (21)
Mesalazina	16 (25,8)
Prednisona	48 (77,4)
Ciprofloxacino	2 (3,2)
Metronidazol	6 (9,7)

¹ Valores representam número de casos (porcentagem) ou média ± desvio-padrão.

Tabela 2 – Efeitos adversos da azatioprina durante o tratamento de pacientes com doença de Crohn (*n* = 106)

	Pacientes ¹		Duração média da terapia	Varição
	n	(%)	com AZA (meses)	(meses)
Leucopenia	36	(34,0)	35	5-68
Linfopenia	32	(30,2)	40	5-96
Náuseas/vômitos	29	(27,4)	37	4-90
Infecções de vias aéreas superiores	23	(21,7)	19	5-69
Herpes simples	12	(11,3)	15	5-30
Febre	10	(9,4)	30	1-69
Aumento de transaminases	6	(5,7)	28	7-66
Dor abdominal	5	(4,7)	1	1-3
Trombocitopenia	5	(4,7)	31	18-64
Pancreatite aguda	4	(3,8)	2	1-4
Neutropenia	3	(2,8)	47	37-60
Herpes zoster	3	(2,8)	22	19-23
Hepatite tóxica	1	(0,9)	-	-
Pneumonia	1	(0,9)	-	-

¹Alguns pacientes apresentaram mais de um efeito adverso à azatioprina.

Tabela 3 – Análise comparativa entre os subgrupos de pacientes leucopênicos e não leucopênicos

Variável	Leucopênicos (n = 36)	Não leucopênicos (n = 70)	P
Dose de AZA (mg/kg/dia)	1,6 ± 0,7	2,0 ± 0,7	0,005
Tempo de uso de AZA (meses)	54,2 ± 22,5	40,0 ± 21,5	0,001
Idade (anos)	35,7 ± 11,2	36,6 ± 12,8	0,70
Tempo de doença (meses)	96,6 ± 51,8	82,3 ± 68,8	0,27
Sexo			0,07
Masculino	11	34	
Feminino	25	36	
Raça			0,35
Branços	31	55	
Negros	5	15	
Comorbidades			0,49
Sim	7	10	
Não	29	60	
Uso de aminossalicilatos	9	20	0,69

6.10- SUMMARY

AZATHIOPRINE TOXICITY IN CROHN'S DISEASE: INCIDENCE, APPROACH AND COURSE

BACKGROUND. Azathioprine (AZA) is frequently used in Crohn's disease (CD) therapy. The aim of the present paper was to evaluate the frequency, evolution and management of its side effects in CD patients.

METHODS. 106 CD patients under AZA therapy were evaluated prospectively from 2002 January to 2006 December. Clinical and demographics data were registered with laboratorial monthly control of hematological or other adverse reactions through clinical evaluation. Comparison between groups with side effects and those without them was done.

RESULTS. 56 (52,7%) of studied patients have had at least one adverse reaction, and required a transient drug reduction; 18(17%) needed to stop definitely the use of AZA, often because of hypersensitivity reactions. Nausea, vomit, although slight occurred in 29 (27,4%); the black race and those with co-morbidities had much more gastric intolerance than white one and those without any other associated disease ($p=0,04$). Leucopenia was the more frequent side effect observed, occurring in 36 (34%). The period of AZA use was longer in patients with leucopenia than in those without ($p=0,001$), while the mean dose of AZA was lower in those with leucopenia when compared to non-leucopenics ($p=0,005$). No serious infections, malignancy or death was noticed in consequence of AZA use.

CONCLUSION. The use of AZA in Crohn's disease therapy in this study let see that the drug is satisfactorily safe since that a periodical clinical and laboratorial supervision is followed during the treatment.

KEY WORDS: Crohn's disease. Azathioprine. Toxicity