

# AZATIOPRINA

## Na Doença Inflamatória Intestinal

Silvia LEITE, José Manuel RIBEIRO, Salomé C. LIMA, Sónia BARROSO, José COTTER

### RESUMO

**Objectivos:** Caracterização duma população com Doença Inflamatória Intestinal (DII) medicada com azatioprina (AZA) e avaliação da sua segurança e eficácia clínica.

**Métodos:** Análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes com DII, observados na consulta de Gastreenterologia, num período de seis meses.

**Resultados:** Em 137 doentes com DII, 22% iniciaram tratamento com AZA, 60% com doença de Crohn (DC) e 40% com colite ulcerosa (CU). Em tratamento com AZA em média há 3,2 anos. As indicações para tratamento foram corticodependência ou corticorresistência (CD/CR) em 77%, prevenção da recorrência pós-cirúrgica da DC em 10%, DC fistulizante em 10% e manifestação extra-intestinal em 3%. Registaram-se reacções adversas em 33.3% dos doentes, exigindo suspensão do tratamento em 13.3%. Foi induzida remissão clínica em 75% dos 28 doentes que completaram seis meses de tratamento ( $p$  igual a 0,013): 76.5% quando doença CD/CR, 100% na profilaxia pós-cirúrgica e por manifestação extra-intestinal, 0% na DC fistulizante. A proporção de doentes com manutenção da remissão clínica aos 12, 24, 36 e 48 meses de tratamento é respectivamente 87.5% ( $p$  menor que 0,001), 46.7%, 45.5% e 14.3% ( $p$  maior que 0,05). **Conclusões:** A AZA pode-se considerar segura a longo prazo e mostrou eficácia na indução e na manutenção da remissão clínica aos 12 meses de tratamento.

### SUMMARY

#### AZATHIOPRINE

#### In Inflammatory Bowel Disease

**Aims:** Characterisation of an Inflammatory Bowel Disease (IBD) population treated with azathioprine (AZA) and evaluation of AZA safety and efficacy. **Methods:** Retrospective analysis of IBD patients attending our Gastroenterology department in a six months period. **Results:** In 137 IBD patients, 30 began AZA treatment; 18 Crohn's disease (CD) and 12 ulcerative colitis (UC). Mean time of treatment was 3.2 years. The reason for treatment was: 76.6% steroid dependent or steroid refractory (SD/SR) disease, 10% prevention of postoperative recurrence in CD, 10% fistulising CD and 3.3% extra intestinal manifestation. Adverse events occurred in 33.3% patients, requiring discontinuation of treatment in 13.3%. Clinical remission rate was 75% in the 28 patients that completed six months treatment ( $p$  equal 0.0013): 76.5% for SD/SR disease; 100% for prevention of postoperative recurrence and extra intestinal manifestation; 0% for fistulising CD. The proportion of patients remaining in remission at 12, 24, 36 and 48 months treatment were 87.5% ( $p$  lower 0,001), 46.7%, 45.5% e 14.3% ( $p$  higher 0,05), respectively. **Conclusions:** Azathioprine can be considered safe in a long term treatment and showed efficacy in induction and maintaining of remission at 12 months.

S.L., J.M.R., S.C.L., S.B., J.C.:  
Serviço de Gastreenterologia.  
Centro Hospitalar do Alto Ave.  
Guimarães  
© 2009 CELOM

## INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII), que inclui a Colite Ulcerosa (CU), a doença de Crohn (DC) e a Colite Indeterminada, é um complexo distúrbio inflamatório crónico idiopático do tracto gastrointestinal, caracterizado por variadas apresentações clínicas e complicações. Constitui, por isso, ainda um importante desafio terapêutico<sup>1</sup>.

A imunomodulação tem sido considerada na terapêutica da DII desde longa data. O uso da azatioprina (AZA) foi inicialmente relatado em 1969, por Brooke et al, descrevendo a cicatrização de fístulas na DC e pela primeira vez publicado num estudo controlado em 1971, por Willoughby<sup>2-4</sup>. Na DC a eficácia da AZA foi comprovada em estudos clínicos controlados e numa meta-análise<sup>5</sup>, havendo menos estudos que provem a sua eficácia na CU e um número menor ainda que a compare na DC e na CU<sup>4,6</sup>.

A 6-Mercaptopurina (6-MP) e o seu derivado nitroimidazol-Azatioprina (AZA), são imunossuppressores da classe das tiopurinas e são largamente usados na terapêutica da DII, sendo a 6-MP geralmente seleccionada para uso nos EUA enquanto que a AZA o é mais na Europa<sup>3</sup>.

São antimetabolitos análogos das purinas, que interferem com o metabolismo ácido nucleico e a proliferação celular. A AZA é a pró droga da 6-MP, sendo convertida a nível hepático, rápida e maioritariamente em 6-MP por vias não enzimáticas e numa variedade de outros metabolitos imunológicos activos e inertes (Figura 1). A 6-MP pela enzima hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (HGPRT) é metabolizada em 6-tiosina 5'-monofosfato que será metabolizada em 6-tioguanina nucleótidos (6-TGN), os metabolitos activos que causam inibição competitiva da biossíntese das purinas – DNA e RNA e promoção da apoptose das células-T. A 6-MP é convertida alternativamente em dois metabolitos inactivos, 6-metilmercaptapurina (6-MMP) pela tiopurina metiltransferase (TPMT) e ácido 6-tioúrico pela xantina oxidase (XO). As três vias enzimáticas estão em competição constante pelo substrato, sendo 84% rapidamente metabolizado pela xantina oxidase ficando somente 16% para ser metabolizado nas outras duas vias enzimáticas<sup>1</sup>.

A enzima TPMT tem um papel chave na via metabólica. Esta enzima exhibe variações resultantes de polimorfismos genéticos dos seus alelos, com cerca de 0,3% da

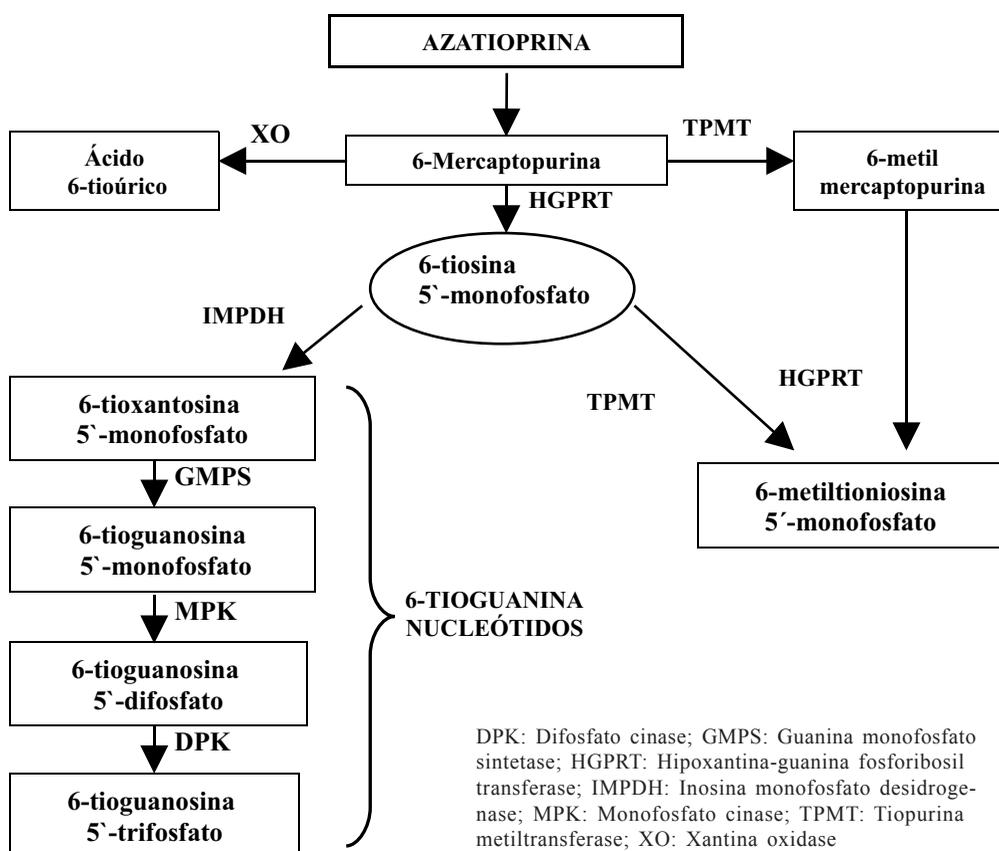


Fig. 1 – Via metabólica da azatioprina e 6-mercaptopurina

população sendo homozigótica e 11% heterozigótica para um polimorfismo da TPMT. Este polimorfismo leva a redução da actividade do TPMT e conseqüente produção de níveis elevados de 6-TGN, sobretudo nos homozigóticos. Estas pessoas serão intolerantes aos agentes purínicos e tenderão a ter toxicidade, particularmente toxicidade hematológica, mas somente um quarto dos casos de leucopenia está associado à presença destes polimorfismos<sup>1</sup>. O estudo da TPMT pré-tratamento permanece controverso. Está sim recomendada a monitorização do hemo-

grama e marcadores de função hepática, no mínimo quatro semanas após o início do tratamento e cada três meses<sup>1,7,8</sup>. Há também, correlação positiva entre os níveis 6-TGN e a resposta terapêutica, sugerindo-se que os doentes que obtêm leucopenia leve mais provavelmente responderão à terapêutica. No entanto a leucopenia não é necessária para obtenção da resposta terapêutica ou manutenção da remissão<sup>9</sup>. A medição dos níveis de 6-MP, TPMT ou 6-TGN, poderão ter um papel na monitorização da adesão à terapêutica e na optimização da dose terapêutica<sup>1,10</sup>. Adicionalmente, tal como para os glicocorticóides e infliximab, foram investigados alvos genéticos para prever a resposta terapêutica, mas nenhum foi ainda identificado<sup>11</sup>.

Caracteristicamente, estes agentes apresentam um longo tempo para o começo da sua acção, que pode demorar aproximadamente três a quatro meses<sup>4</sup>. Na meta-análise de Pearson et al, os autores sugerem que a AZA e o 6-MP devem ser mantidos por um período mínimo de 17 semanas para se observar resposta clínica<sup>5</sup>.

Embora existam elementos estatísticos que sugerem que a AZA mantém eficácia na manutenção da remissão até quatro a cinco anos, tem-se observado acentuada diversidade de opções na duração do tratamento. Alguns autores, devido ao controverso risco de malignidade associado ao tratamento com AZA, aconselham a manutenção do mesmo por três a quatro anos e depois a sua paragem, excepto quando há evidência de actividade da doença<sup>8</sup>. São contudo necessários estudos mais adequados.

A dose de AZA aparentemente mais eficaz é 2,0 a 3,0 mg/Kg/dia, apesar de ainda não haverem estudos comparativos de várias doses em doentes com DII. Adicionalmente, não está devidamente definido como começar a terapêutica: em escalada até à dose calculada para o peso ou imediatamente com a dose calculada para o peso. No entanto, na opção de introdução imediata com a dose calculada para o peso, é recomendado por alguns investigadores o estudo do genótipo ou fenótipo TPMT<sup>1</sup>.

As tiopurinas têm como papel principal o serem poupadores de esteróides, mesmo na CU em fase activa em que existe a dúvida sobre a eficácia na indução da remissão. Dada a existência de sequelas a longo prazo da corticoterapia prolongada ou repetida, a AZA deve ser considerada numa fase precoce da DC e CU. É a terapêutica de segunda linha nos doentes corticorresistentes e corticodependentes, isto é, os doentes cuja terapêutica falha com corticosteróides e os doentes cujos sintomas recorrem enquanto a dose de prednisolona está em redução ou precocemente após a sua suspensão. Estes dois grupos estão definidos na literatura em termos mais precisos, servindo na prática clínica como referências. Assim,

os corticorresistentes são os doentes com doença activa apesar de prednisolona (maior que 0,75 mg/Kg/dia) durante quatro semanas<sup>12</sup> e os corticodependentes são os doentes que necessitaram dois ou mais cursos de corticóides em um ano, que apresentaram recorrência da doença quando a dose de corticóides foi reduzida para menos de 15 mg/dia ou em seis semanas após a suspensão dos corticóides<sup>8</sup>.

A AZA é eficaz na indução e manutenção da remissão da DC, na manutenção da remissão da CU, e tem indicação após crise severa que exigiu corticoterapia endovenosa e/ou ciclosporina endovenosa para indução da remissão<sup>8</sup>. Na DC a AZA está também indicada nos doentes com fístula perianal que não responderam ou não toleraram o tratamento com antibióticos. Tem potencial eficácia na fístula enterocutânea, após exclusão de obstrução distal e abscesso<sup>2</sup>. Dada a alta percentagem de recorrência clínica da DC após cirurgia, com um risco aproximado de 7 a 25% por ano, está recomendado o tratamento de prevenção da recorrência pós-cirúrgica. As tiopurinas mostraram-se eficazes num estudo prospectivo<sup>13</sup> e estão recomendadas nos doentes de alto risco de recorrência: doença fistulizante, doença perianal ou jejunal associada, ressecção extensa, anastomose ileocólica, fumadores e reintervenção cirúrgica precoce (antes dos dois anos)<sup>3,8</sup>. A imunomodulação com AZA tem mostrado algum valor em manifestações extraintestinais resistentes ou recorrentes, como o eritema nodoso e a uveíte<sup>14</sup>.

Estudos recentes têm sugerido uma sub-utilização dos agentes purínicos na DII, por receio dos clínicos relativamente aos efeitos adversos, especialmente o risco potencial de linfoma. Contudo, os estudos têm mostrado um potencial baixo risco de linfoma com AZA superado pelos benefícios da terapêutica<sup>15-17</sup>.

## MATERIALE MÉTODOS

Com os objectivos de caracterização da população com Doença Inflamatória Intestinal (DII) medicada com Azatioprina (AZA) e avaliação da sua segurança e eficácia clínica, procedeu-se à consulta e revisão do processo clínico hospitalar dos doentes que apresentam (DII), observados na consulta de Gastroenterologia do Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, entre Outubro de 2005 e Março de 2006 (seis meses).

Foram registados o sexo, a idade, a duração da doença no início do tratamento e a duração do tratamento.

Foram caracterizadas as DC e CU na sua localização.

As indicações terapêuticas para a AZA foram divididas em quatro grupos: corticodependência/corticorresis-

tência (CD/CR), DC fistulizante, prevenção pós-cirúrgica da DC e manifestação extra-intestinal.

Para avaliar a segurança da AZA, foram recolhidos os registos de todos os efeitos adversos com a terapêutica e o momento em que surgiram, antes ou depois do primeiro trimestre de tratamento. Foram separados em cinco grupos de reacções adversas: reacções inespecíficas, leucopenia significativa (considerada quando leucócitos menores que 3000/ $\mu$ L), reacções de hipersensibilidade ou alérgicas, infecções e hepatotoxicidade (considerada quando aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT) maior que duas vezes o normal).

Foi definida remissão clínica como a ausência de necessidade de terapêutica com corticóides orais ou endovenosos, terapêutica biológica ou intervenção cirúrgica. No caso da indicação por fistula foi exigida a sua cicatrização. Foi então usada uma definição rígida de ineficácia clínica, incluindo mesmo crises sintomáticas de curta duração.

Determinou-se a eficácia da AZA na indução da remissão clínica, avaliando a resposta clínica aos seis meses de tratamento. Nesse momento do tratamento foi avaliada a resposta clínica à AZA tanto globalmente como separadamente para a DC e CU e por indicação terapêutica. Determinou-se também a eficácia da AZA na manutenção da remissão clínica aos 12, 24, 36 e 48 meses de tratamento.

A análise estatística foi efectuada com a aplicação SPSS 14.0, admitindo-se como estatisticamente significativo um valor de p (probabilidade) menor que 0,05 (intervalo de confiança de 95%).

## RESULTADOS

### Caracterização dos doentes

No período de seis meses de consulta hospitalar foram observados 137 doentes com DII, 79 (57,7%) com CU e 58 (42,3%) com DC.

O tratamento com AZA foi iniciado em 30 (21,9%) destes doentes, 32,7% dos quais se apresentavam com DC e 15,2 % com CU. A nossa amostra final ficou constituída por 18 doentes com DC (60%) e 12 doentes com CU (40%).

Os 30 indivíduos, 56,7% do sexo masculino, apresentavam no início do tratamento uma idade média de 32 (18-55) anos e uma duração da doença em média de 4,7 anos (1,5 meses-17 anos). Foram incluídos no estudo dois doentes que tinham iniciado o tratamento fora da nossa instituição, dois anos antes. Todos os doentes iniciaram AZA progressivamente até à dose de 2 a 2,5 mg/Kg/dia. A duração média de tratamento com AZA é de 3,2 anos (dois meses-8,8 anos), estando nove (30%) indivíduos medicados há quatro ou mais anos. Quanto à localização: sete

(23,3%) DC ileal, sete (23,3%) DC ileocólica, quatro (13,3%) DC pancólica, nove (30,0%) CU pancólica e três (10%) CU distais (Quadro 1).

Quadro 1 – Caracterização dos doentes

<b>Número de doentes, n (% do total)</b>	30 (21,9)
<b>Tipo de DII</b>	
Doença de Crohn, n (%)	18 (60,0)
Colite Ulcerosa, n (%)	12 (40,0)
<b>Sexo</b>	
Masculino, n (%)	17 (56,7)
Feminino, n (%)	13 (43,0)
<b>Idade no início do tratamento (anos)</b>	
Média (limites)	32 (18 – 55)
<b>Duração da doença (meses)</b>	
Média (limites)	56,4 (1,5 – 204)
<b>Duração do tratamento (meses)</b>	
Média (limites)	38,1 (2 – 106)
<b>Localização da DII</b>	
<b>Doença de Crohn</b>	
Íleon, n (%)	7 (23,3)
Íleon e cólon, n (%)	7 (23,3)
Cólon, n (%)	4 (13,3)
<b>Colite Ulcerosa</b>	
Cólon total, n (%)	9 (30,0)
Cólon distal, n (%)	3 (10,0)

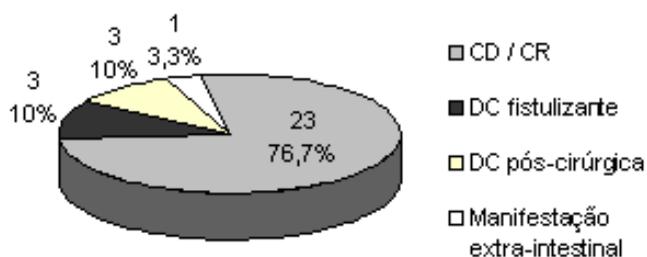
DII: Doença Inflamatória Intestinal

As indicações para início de tratamento com AZA foram: DII corticodependente ou corticorresistente em 23 (76,6%), incluindo quatro (13,3%) casos de CU cuja remissão de crise severa foi obtida com ciclosporina (em três doentes) e com infliximab (em um doente); profilaxia após ressecção ileal de DC complexa em três (10%); DC fistulizante em três (10%), sendo dois por fistulas perianais e um por fistula enterocutânea; e eritema nodoso resistente em um caso de DC pancólica (Figura 2).

### Efeitos adversos e alteração da dose terapêutica

Foram consideradas 12 reacções adversas significativas e/ou com probabilidade de estarem relacionadas com a terapêutica com AZA, surgindo em 10 doentes (33,3%) (Figura 3).

Tratou-se de reacções inespecíficas ocorridas num total de seis doentes (20%): três com náuseas, três com cefaleias, dois com mioartralgias e um com epigastralgias. Surgiram todas no primeiro trimestre de tratamento, sem alterações analíticas associadas. Dois doentes com cefa-



CD/CR: Corticodependência ou corticorresistência; DC: Doença de Crohn

Fig. 2 – Indicações para tratamento com azatioprina

leias ficaram assintomáticos com a diminuição da dose terapêutica. Os restantes tiveram resolução espontânea das queixas.

Foi registado um caso de leucopenia grave (leucócitos menores que 3000/ $\mu$ L), após dois anos de tratamento, resolvida com a diminuição da dose terapêutica. As situações de leucopenia leve surgiram em cinco doentes e não foram consideradas significativas.

Foram desencadeadas reacções consideradas de hipersensibilidade ou alérgicas à AZA em dois doentes: exantema cutâneo facial e do tronco numa doente após 11 meses de tratamento e um quadro de febre e artralhas intensas num doente ao terceiro mês de tratamento. Ambas exigiram para a sua resolução a suspensão do fármaco.

Um doente teve elevação das enzimas hepáticas para valores superiores a duas vezes o normal, aos 32 meses de tratamento, exigindo também a suspensão do tratamento.

Quatro doentes apresentaram alterações das enzimas hepáticas não significativas e de resolução espontânea: três com disfunção colestática e um com alteração da alanina aminotransferase (ALT).

Registaram-se dois casos de infecções importantes, em doentes medicados concomitantemente com esteróides orais: tuberculose pulmonar num doente aos três meses de tratamento que foi suspenso e uma pneumonia no primeiro mês de tratamento resolvida somente com a antibioterapia. Somente a doente padecendo de pneumonia apresentava leucopenia leve.

Os efeitos adversos exigiram suspensão do tratamento em 13,3% dos doentes. Foi registada a interrupção da toma da AZA por má adesão terapêutica em três (10%) dos doentes (Quadro 2).

**Eficácia**

Dos 30 doentes que iniciaram tratamento com AZA, 28 completaram seis meses de tratamento. Nestes doentes foi obtida remissão clínica em 21 (75%) ( $p = 0,013$ ). No subgrupo de 17 doentes com doença de Crohn, verificou-se resposta clínica aos seis meses em 13 (76,5%) e nos 11 doentes com Colite Ulcerosa em oito (72,7%) (Quadro 3).

No subgrupo de doentes medicados por corticodependência/corticorresistência obteve-se eficácia em 76,5%.

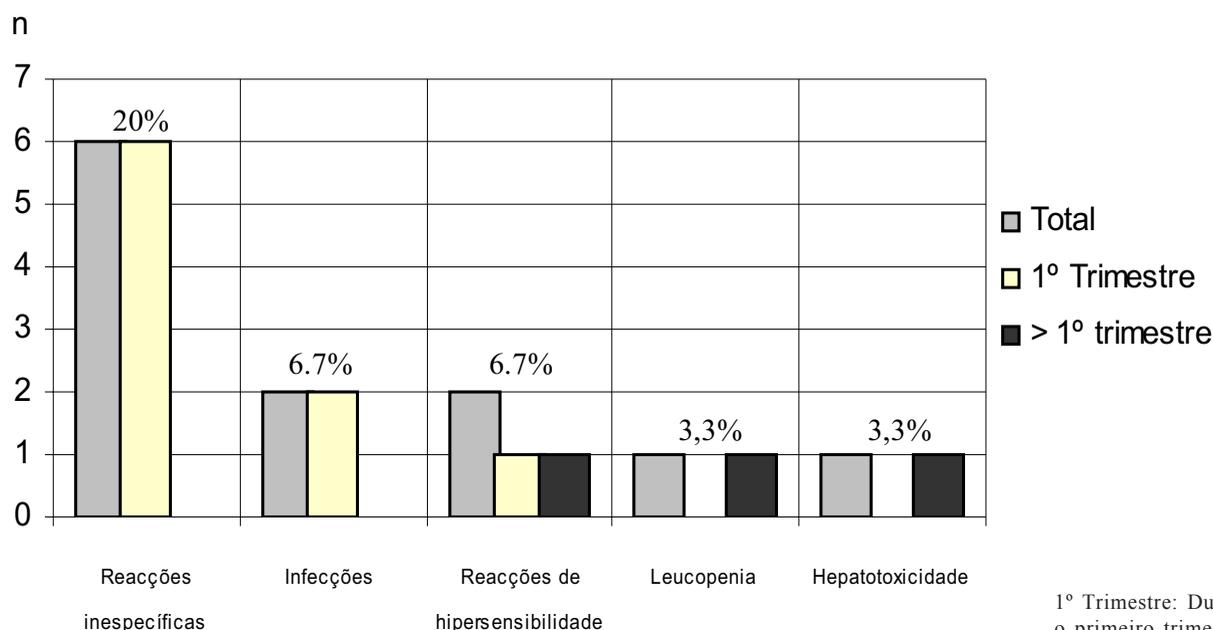


Fig. 3 - Efeitos adversos com a azatioprina.

1º Trimestre: Durante o primeiro trimestre;  
> 1º Trimestre: Após o primeiro trimestre

Quadro 2 – Alteração da dose de azatioprina ao longo do tratamento

	n	% Total
<b>Por reacções adversas</b>	<b>7</b>	<b>23,3</b>
<i>Suspensão da AZA</i>	4	13,3
Reacções alérgicas	2	6,7
Infecção (TP)	1	3,3
Hepatotoxicidade	1	3,3
<i>Diminuição da dose</i>	3	10
Leucopenia	1	3,3
Cefaleias	2	6,7
<b>Por má adesão à terapêutica</b>	<b>3</b>	<b>10</b>

AZA: Azatioprina; TP: Tuberculose pulmonar

Os doentes medicados após crise severa de CU, após cirurgia de ressecção ileal e por eritema nodoso obtiveram todos indução da remissão. Os três doentes medicados por DC fistulizante não obtiveram remissão clínica completa, apesar de um dos doentes com fistula perianal ter tido alguma melhoria.

Avaliando a manutenção da remissão clínica aos 12 meses de tratamento, nos 16 doentes que a haviam obtido, mantém-se a eficácia em 14 (87,5%) ( $p < 0,001$ ). Aos 24 meses de tratamento, dos 15 doentes que tinham obtido remissão clínica, manteve-se em sete (46,7%) ( $p = 0,061$ ). Aos 36 meses de tratamento, temos 11 doentes que tinham obtido remissão clínica, mantida em cinco (45,5%) ( $p = 0,42$ ). Aos 48 meses de tratamento, temos somente sete doentes que tinham obtido remissão clínica aos seis meses, mantida em um ( $p$  não significativo) (Quadro 4).

Quadro 3 – Indução da remissão clínica com azatioprina

	n	%
<b>Doença de Crohn</b>	13	76,5
<b>Colite Ulcerosa</b>	8	72,7
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>75</b>

$(p = 0,013)$

Quadro 4 – Manutenção da remissão clínica com azatioprina

	12 Meses	24 Meses	36 Meses	48 Meses
%	87,5	46,7	45,5	14,3
$p$	< 0,001	0,061	0,42	1

## DISCUSSÃO

Neste estudo retrospectivo, de uma amostra ocasional da população com Doença Inflamatória Intestinal observada numa consulta hospitalar de Gastrenterologia durante um período de seis meses, 30 em 137 indivíduos exigiram tratamento de imunomodulação com tiopurinas -azatioprina após insucesso do tratamento de primeira linha.

Observou-se uma maior percentagem de indicação para tratamento com azatioprina na Doença de Crohn (32,7%) que na Colite Ulcerosa (15,7%). A DC a exigir tratamento de segunda linha foi maioritariamente ileal, seguida da ileocólica e por último a pancólica. Na CU o envolvimento foi maioritariamente pancólico. No nosso estudo, a principal indicação terapêutica foi a corticodependência e corticorresistência (76,7%), nas quais se incluíram quatro crises severas de CU que exigiram para a indução da remissão clínica a terapêutica com outros imunomoduladores (ciclosporina ou infliximab). As outras indicações menos frequentes foram DC fistulizante (10%), prevenção de recorrência pós-cirúrgica na DC complexa (10%) e manifestação extra-intestinal da DII (eritema nodoso em DC pancólica) (3,3%).

Neste estudo, que inclui doentes medicados com azatioprina em média há 3,2 anos (nove doentes há mais de quatro anos), não foi observada mortalidade relacionada com o fármaco, nem efeitos secundários severos. Não ocorreu nenhum caso de malignidade, tal como tem sido constatado em grandes séries de doentes, que sugerem uma relação (controversa) entre as tiopurinas e linfoma ou outros cancros<sup>15</sup>. Não se verificou igualmente a ocorrência de nenhum caso de pancreatite aguda, que tem sido observada em estudos numa proporção aproximada de 2% dos doentes submetidos a esta terapêutica.

A incidência de leucopenia significativa e de hepatotoxicidade foi baixa para ambos (3,3%), tal como tem sido relatado<sup>7,10</sup>, de aparecimento imprevisível e com normalização após diminuição da dose e interrupção da terapêutica, respectivamente. No doente que suspendeu a azatioprina por hepatotoxicidade está programada a sua reintrodução, por ser uma reacção não alérgica e dose-dependente, não exigindo interrupção definitiva.

As infecções consideradas relacionadas com o uso da azatioprina, surgiram numa proporção aproximada à descrita na literatura (6,7%). Um dos doentes estava medicado concomitantemente com corticóides orais e o outro com ciclosporina oral, tornando impossível definir com precisão a relação causal, mesmo que parcialmente, com a azatioprina.

As principais reacções adversas à AZA, são inespecíficas, com uma incidência de 20%, semelhante a anteriores estudos<sup>7</sup>. No nosso estudo, aparecem na totalidade no primeiro trimestre como é característico. Somente em dois doentes, por cefaleias, é causa de intolerância, com resolução após diminuição da dose.

No total, foram consideradas nos resultados do nosso estudo, reacções adversas com uma incidência em 33,3% dos doentes. Quando excluídas as reacções que não tornam os doentes intolerantes à terapêutica, esta incidência diminui para 23,3%, valor mais próximo ao previsto e de maior interesse na prática clínica.

Este estudo confirma a eficácia da AZA na indução de remissão clínica da doença inflamatória intestinal, avaliada aos seis meses de tratamento. Os resultados obtidos são consistentes com os dos estudos clínicos<sup>6,9,16,17,18</sup>. Na nossa experiência, a eficácia na indução da remissão clínica é sobreponível para a DC e CU, 76,5% e 72,7%, respectivamente. Não existe nenhum estudo clínico adequado de comparação da eficácia entre a DC e CU, no entanto Fraser et al<sup>6</sup>, numa análise retrospectiva de 30 anos, obteve melhores resultados na indução da remissão clínica para a CU comparando com a DC, apesar de semelhante na manutenção da remissão. Na DC, com base em vários estudos e determinações de uma revisão Cochrane<sup>18</sup>, a AZA e a 6-MP estão definidas como terapêuticas eficazes para a indução da remissão, exigindo um tempo mínimo para o seu efeito (17 semanas). Para a CU existem poucos estudos clínicos e os resultados são controversos. Alguns mais recentes<sup>19</sup> e uma análise retrospectiva de 30 anos<sup>6</sup> têm mostrado eficácia da AZA na CU activa corticorresistente e corticodependente e é considerada indicação após crise severa que exigiu corticoterapia endovenosa e/ou ciclosporina endovenosa para indução da remissão<sup>8</sup>. Este último subgrupo, constituído no nosso estudo por quatro doentes, encontra-se na totalidade em remissão aos seis meses. Quando a indicação para a terapêutica é DC complexa pós-cirúrgica e manifestação extra-intestinal, foi também verificada eficácia aos seis meses. No entanto, as duas fístulas perianais (uma com melhora) e a fístula abdominal não obtiveram cicatrização com AZA aos seis meses, apesar desta ser considerada eficaz nas fístulas perianais simples (54% de cicatrização)<sup>5</sup> e ter sido considerada potencialmente eficaz nas fístulas enterocutâneas<sup>1</sup>. Contudo, dificilmente se pode valorizar este último resultado, pelo facto de ser uma amostra muito pequena, constituída por uma fístula perianal recidivante após cirurgia e uma fístula enterocutânea onde o valor da AZA é somente *potencial*.

A AZA é considerada eficaz na manutenção da remissão clínica da DC, mostrando evidência de efeito poupador de corticosteróides, em estudos controlo<sup>20</sup>. Para a CU, apesar da qualidade dos estudos não ser maioritariamente a melhor, sendo necessário mais investigação, foi determinada numa revisão Cochrane<sup>19</sup> que a AZA poderá ser melhor na manutenção da remissão quando comparada com o placebo. Neste estudo, avaliando a manutenção da remissão clínica, nos doentes que tinham obtido remissão clínica aos seis meses com AZA, pode-se concluir pela existência de eficácia estabelecida aos 12 meses (87,5%). Observa-se contudo, uma diminuição gradual da sua eficácia ao longo do tempo, como também observado em vários estudos. Temos uma menor proporção de doentes ainda em remissão aos 24, 36 e 48 meses, 47%, 45% e 14%, respectivamente. No entanto, a análise revelou-se estatisticamente não significativa, provavelmente pelo número escasso de doentes em cada grupo, não nos permitindo concluir acerca da existência ou não, de eficácia da AZA na manutenção da remissão clínica acima dos 12 meses.

## CONCLUSÃO

A AZA é um fármaco de extrema importância no arsenal terapêutico para a DII. Tem como principal indicação a corticodependência ou corticorresistência (76,7%). Pode ser considerada segura a longo prazo, não tendo sido observada mortalidade relacionada com o fármaco, nem efeitos secundários severos, sendo as principais reacções adversas de carácter inespecífico (20%). Não podemos concluir relativamente à eficácia na DC fistulizante nem na manutenção da remissão clínica acima dos 12 meses. Mostrou eficácia total na indução e na manutenção da remissão clínica aos 12 meses de tratamento.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. LICHTENSTEIN GR, ABREU MT, RUSSELL C, TREMAINE W: American gastroenterological association institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab. *Gastroenterology* 2006;130:940-987
2. WILLOUGHBY JM, BECKETT J, KUMAR PJ, DAWSON AM: Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;2:944-7
3. TRAVIS S: Recent advances in immunomodulation in the treat-

- ment of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(3):215-8
4. FELDMAN M, FRIEDMAN LS, SLEISENGER MH: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002
  5. PEARSON CD, MAY RG, FICK HG, SUTHERLAND RL: Azathioprine and 6-mercaptopurine in crohn disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-142
  6. FRASER AG, ORCHARD TR, JEWELL DP: The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-489
  7. CARTER M J, LOBO A J, TRAVIS S P L. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53:1-6
  8. GOVERN MC, DERMOT PB, TRAVIS SPL: Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(3):219-223
  9. CUIILLERIER E, LEMANN M, BOUHNIC Y, ALLEZ M, RAMBAUD JC, MODIGLIANI R: Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a retrospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(11):1291-6
  10. PERSLEY KM, PRESENT DH: Neutropenia is not required for clinical remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(9): 1053-5
  11. MASCHERETTI S, CROUCHER PJP, SCHREIBER S: Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease. *Best Practice Research Clin Gastroenterol* 2004;18(3):597-609
  12. STANGE EF, TRAVIS SPL, VERMEIRE S et al: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55:1-15
  13. KORELITZ B, HANAUER S, RUTGEERTS P, PRESENT D, PEPPERCORN M: Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2 year multicenter trial. *Gastroenterol* 1998;114: A1011
  14. CAPRILLI R, GASSULL MA, ESCHER JC, MOSER G et al: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55:36-58
  15. MCGOVERN DPB, JEWELL DP: Risks and benefits of azathioprine therapy. *Gut* 2005;54:1055-9
  16. LEWIS JD, SCHWARTZ JS, LICHTENSTEIN GR: Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: Benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterol* 2000;118:1018-24
  17. MOSS AC, FARRELL RJ: Lymphoma risk with azathioprine/6-MP therapy – read beyond the headlines. *Gastroenterol* 2006;130:1363-8
  18. SANDBORN W, SUTHERLAND L, PEARSON D, MAY G, MODIGLIANI R, PRANTERA C: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 3. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545
  19. ARDIZZONE S, MACONI G, RUSSO A, IMBESI V, COLOMBO E, PORRO BG: Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:47-53
  20. PEARSON DC, MAY GR, FICK G, SUTHERLAND LR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4. Art. No.: CD000067. DOI: 10.1002/14651858.CD000067