



DOENÇA DE CROHN ***TRATAMENTO COM TIOPURÍNICOS***

GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL
FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA

Zaltman C, Amarante H, Brenner MM, Costa MHM, Flores C, Leal R F, Santana G, Zeroncio M

ELABORAÇÃO: 24 DE SETEMBRO DE 2017.

OS ANÁLOGOS DE PURINA INTERFEREM COMPETITIVAMENTE COM O METABOLISMO DO ÁCIDO E POSSUEM PROPRIEDADES MODULADORAS IMUNOLÓGICAS. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN, EM RELAÇÃO AO PAPEL TERAPÊUTICO DOS TIOPURÍNICOS. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 480 TRABALHOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA, SENDO UTILIZADOS 41 DESTES. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A 6-Mercaptopurina (6-MP) e seu pró-fármaco azatioprina (AZA) são análogos de purina que interferem competitivamente com o metabolismo do ácido nucleico^{1,2}. Consequentemente, ambos os medicamentos reduzem a proliferação celular e possuem propriedades moduladoras imunológicas. Os antimetabólitos de purina inibem a síntese de ribonucleotídeos, mas pelo menos um mecanismo de imunomodulação é induzir a apoptose das células T, modulando a sinalização celular (Rac1)³; também foram demonstradas alterações nas subpopulações das células T⁴. A AZA é metabolizada, de forma não enzimática, em mercaptopurina, que é subsequentemente metabolizada em nucleotídeo de 6-tioguanina (6-TGN), que é a porção ativa do fármaco.

RESULTADOS

Tiopurínicos na indução da remissão

Em revisão sistemática com meta-análise que avaliou resultados de cinco estudos de indução da remissão, incluindo 380 pacientes adultos (N) e um "follow-up" 12 – 17 semanas, os autores não identificaram diferença significativa nas taxas de remissão clínica (CDAI < 150 ou HBI ≤ 3) entre o uso dos análogos de purinas (AZA ou 6-MP) e placebo⁵(A). A remissão clínica (desfecho primário) com tiopurinas foi obtida em 48% dos pacientes (95/197) e 37% (68/183) com placebo, (RR=1,23 com IC95%: 0,97 a 1,55)⁵(A). Nesta análise, nenhuma heterogeneidade foi detectada para esta comparação (p=0,35, I² = 9%) e o critério GRADE⁶ indicou que a qualidade da evidência para o desfecho primário (remissão clínica) foi moderada⁵(A). A taxa de resposta (remissão clínica ou melhora) foi maior em 4 estudos controlados randomizados (ECRs) que duraram mais de 16 semanas (RR 1.59, IC 95% 1.05-2.41), devido ao atraso no início da ação do fármaco. O grupo tiopurínico apresentou um maior "efeito poupador de corticosteróide" (dose final de prednisona <10 mg / dia) na análise de 4 ensaios com o total de 143 pacientes adultos (RR 1,34; IC 95%: 1,02-1,77; NNT 3-109, ocorrendo efeito poupador de corticosteróide em 46% no grupo placebo)⁵(A). Com relação aos eventos adversos, não houve diferença significativa entre os grupos (exclusão por eventos adversos [RR 1.7, IC 95% 0,94-3,08] na análise de 8 ECRs contendo o total de 510 adultos; eventos adversos graves [RR 2.57, IC 95% 0,92-7,13], na análise de 2 ECRs compostos por 216 adultos)⁵(A).

No ECR SONIC duplo cego, foi avaliada a eficácia da monoterapia com infliximabe (IFX), monoterapia com AZA e as duas drogas combinadas, em 508 pacientes adultos com DC com atividade de moderada a grave e que não submetidos a

terapia imunossupressora ou biológica prévia. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber uma infusão intravenosa de IFX 5 mg / kg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas mais as cápsulas orais diárias de placebo; AZA oral 2,5 mg / kg / dia, mais uma infusão de placebo; ou terapia combinada com os dois fármacos. Os pacientes receberam medicação de estudo até a 30ª semana e poderiam continuar, em uma extensão cega, até a 50ª semana. A terapia combinada (IFX + AZA) foi superior à monoterapia com IFX para a indução de remissão livre de corticosteroides na 26ª semana (57% vs. 45%, respectivamente; $p < 0,05$; NNT = 4 a 55). A monoterapia com a AZA foi a terapia menos efetiva (remissão livre de corticosteróides de 30% na 26ª semana, $p < 0,01$ vs. ambos regimes baseados em IFX). A cicatrização da mucosa definida como o desaparecimento de úlceras foi maior no grupo de tratamento combinado (AZA + IFX) em comparação com os outros dois grupos. Infecções graves ocorreram em 3,9% dos pacientes no grupo terapia combinada, 4,9% no grupo IFX e 5,6% no grupo AZA (não há significância estatística para nenhuma das comparações, NNT = NS) ^{6,7}(A).

Uma meta-análise em rede confirma que o IFX ou a combinação de IFX e AZA são mais eficazes do que o placebo na indução da remissão na DC, em pacientes adultos⁸(A).

O tratamento precoce (estratégia "top-down") com IFX foi comparado com uma abordagem convencional (corticosteroides + imunomoduladores, estratégia "step-up") em um ECR multicêntrico, "open-label". Foram randomizados 133 pacientes adultos com DC ativa (escore CDAI >200 pontos durante um mínimo de 2 semanas antes da randomização) de início recente (sem terapia prévia com corticosteróides, antimetabolitos ou iFX), em dois grupos: terapia inicial com iFX e AZA, ou com corticosteroides e posteriormente azatioprina. Foi permitido tratamento adicional com IFX e, se necessário, com corticosteroides, para controlar a atividade da doença⁹(A).

Embora as taxas de remissão em 1 ano tenham sido semelhantes (77% vs. 64%, respectivamente, $p = 0,15$), 19% na estratégia "step-up" ainda estavam com corticosteróides, em comparação com 0% na estratégia "top-down" ($p < 0,001$). A cura endoscópica foi maior usando a abordagem "top-down". Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao número de eventos adversos graves⁹(A).

No ECR Diamond, multicêntrico, "open-label", foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico de DC com atividade moderada a grave (CDAI ≥ 220) e evolução de pelo menos três meses, sem terapia prévia com biológicos ou tiopurínicos. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos: administração subcutânea de ADA (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, posteriormente, 40 mg por semana até a 52^a — grupo de monoterapia) ou exatamente o mesmo cronograma de ADA com AZA (25-100 mg / dia — grupo combinado), durante 52 semanas. A taxa de remissão clínica (escore CDAI < 150) não diferiu entre o grupo ADA (monoterapia) e o grupo ADA + AZA (terapia combinada), na semana 26 (71,8% vs 68,1%, respectivamente, OR, 0,84; $p = 0,63$). Houve uma melhora endoscópica, na semana 26, maior no grupo combinado (84,2%, $n = 57$) do que no grupo monoterapia (63,8%, $n = 58$) ($p = 0,019$)¹⁰(A).

RECOMENDAÇÕES:

Pacientes sem terapia prévia com imunossuppressores e corticodependentes devem ser tratados com uma tiopurina. (A)

Não se demonstrou superioridade da azatioprina quando introduzida no início da evolução da DC, na comparação com a terapia convencional. (A)

A terapia combinada de infliximabe com azatioprina apresenta maior eficácia na indução livre de corticosteroides, na comparação com a monoterapia (IFX ou a AZA) em pacientes sem terapia imunossupressora ou biológica prévia. (A)

Tiopurínicos na manutenção da remissão

Uma revisão sistemática com meta-análise envolvendo seis ECRs (489 pacientes >18 anos e DC quiescente) mostraram que a AZA (1,0 a 2,5 mg / kg / dia) foi significativamente superior ao placebo para manutenção da remissão, durante um período de 6 a 18 meses, embora com baixa qualidade de evidência avaliada, e à custa de taxa aumentada de efeitos adversos. Setenta e três por cento dos pacientes no grupo AZA mantiveram remissão em comparação com 62% dos pacientes no grupo placebo (RR 1,19; IC 95% 1,05 a 1,34; $I^2 = 0\%$; NNT = 9). Nesta revisão, a baixa qualidade de evidência impede a obtenção de uma conclusão clara ao se comparar as tiopurinas com budesonida, mesalazina ou outros¹¹(A).

Dois ECRs não demonstraram superioridade da AZA quando introduzida no início da evolução da DC. O primeiro estudo mostrou que a AZA (2,5 mg/kg/dia) dentro de 6 meses após o diagnóstico de DC pode não aumentar o tempo de remissão em comparação com o tratamento convencional, em casos selecionados de pacientes adultos com alto risco para doença "incapacitante", tradução do inglês para "disabling" (≥ 2 dos seguintes: idade < 40 anos, lesão perianal ativa, uso de corticosteroides dentro de 3 meses após o diagnóstico). O tratamento convencional consistiu de AZA somente na corticodependência, doença crônica ativa com recaídas frequentes, má resposta aos corticosteroides ou doença perianal grave. Em um seguimento de 3 anos, comparando AZA vs. terapia convencional a mediana de trimestres em remissão por paciente foi de 67% vs. 56%, respectivamente (não significativo)¹²(B). O segundo ECR incluiu pacientes adultos com diagnóstico recente (<8 semanas) de DC. Os pacientes foram randomizados para terapia com azatioprina (2,5 mg / kg / dia, n = 68) ou placebo (n = 63) ¹³(A).

Apenas corticosteroides, nenhum outro medicamento em uso concomitante foi permitido no controle da atividade da doença. Não houve diferença entre os grupos no número de pacientes em remissão sustentada, sem uso de corticosteroides, até 18 meses (ARA = -7,6%; IC 95% -24,4% a 9,2%, NNT = NS)¹³(A).

Uma revisão sistemática com meta-análise concluiu que o uso contínuo de AZA ou 6-MP, por até 18 meses após a remissão clínica, pôde reduzir a taxa de recaída, em pacientes com DC foram incluídos 3 estudos, sendo 2 coortes e 1 ECR, com o total de 334 pacientes [218 Aza e 126 pacientes com placebo ou sem terapia]]. Ocorreram 45 (20,6%) recaídas no grupo AZA em e 46 (36,5%) no grupo controle demonstrando que o tratamento contínuo com AZA diminuiu significativamente a probabilidade de recaída (OR = 0,35, IC 95%: 0,21-0,6); $I^2 = 0$, NNT = 6)¹⁴(A). Outra meta-análise com 3 ECRs (1 incluído na meta-análise citada acima) e 163 pacientes, avaliou a retirada da AZA em pacientes em remissão por 5 a 7,5 anos, comparativamente com a continuação terapêutica. A AZA continuada estava associada a redução do risco de recaída quando comparada com a sua retirada (RR = 0,39, IC 95% 0,21 a 0,74; $I^2 = 0$; NNT = 4 (IC95% 3-14)¹⁵(A).

Os análogos da tiopurina (AZA, 6-MP) podem reduzir a necessidade de ressecção cirúrgica em pacientes com DC, segundo uma revisão sistemática incluindo 17 estudos observacionais retrospectivos (21.632 pacientes com DC). Houve redução do risco de ressecção cirúrgica comparando o uso e não uso de tiopurínicos (HR = 0,59; IC95% 0,48-0,73) na análise de 10 estudos (N = 12.586 pacientes), entretanto, o resultado apresenta alta heterogeneidade. O uso de tiopurina por mais de 6 meses em comparação com nenhum uso ou uso de tiopurina por período inferior a 6 meses (3 estudos) também reduziu o risco de cirurgia¹⁶(B).

Já foi estabelecido (estudo SONIC – acima citado) que o tratamento combinado de IFX com AZA é mais eficaz do que apenas o IFX na manutenção da remissão, sem corticosteróides, em pacientes no estágio inicial da doença. Neste estudo, na 52ª semana, 61,5% dos pacientes no grupo de imunossupressão combinada estavam em remissão, sem corticosteróides e sem ressecção cirúrgica, em comparação com 42,2% no grupo controle (RRA = 19,3%, IC 95% 2,4-36,3, p = 0,028) ^{6,7}(A). Se a remissão foi alcançada com a terapia combinada (anti-TNF- α e tiopurinas) no tratamento de pacientes virgens de terapia, recomenda-se a manutenção com o mesmo regime. As tiopurinas podem ser uma opção como monoterapia em pacientes selecionados, que alcançaram uma remissão sustentada na terapia combinada¹⁷(D).

RECOMENDAÇÕES:

A terapia combinada de IFX e AZA apresenta maior eficácia manutenção da remissão livre de corticosteroides, na comparação com a monoterapia (IFX ou a AZA) em pacientes sem terapia imunossupressora ou biológica prévia. (A)

Se a remissão foi alcançada com a terapia combinada (anti-TNF- α e tiopurinas) no tratamento de pacientes virgens de terapia, recomenda-se a manutenção com o mesmo regime. (D)

O uso contínuo de AZA, após obtenção de remissão clínica na DC, está associada a redução do risco de recaída quando comparada com a sua suspensão. (A)

Em pacientes com DC moderada a grave (CDAI \geq 220) e evolução de pelo menos três meses, sem terapia prévia com biológicos ou tiopurínicos, a terapia combinada de ADA com AZA apresenta a mesma eficácia em relação à monoterapia com ADA. (A)

Tiopurínicos na doença de Crohn fistulizante e perianal

Não existem ECRs que avaliem o efeito da AZA ou da 6-MP no fechamento de fístulas perianais como desfecho primário na DC. Uma meta-análise com cinco ECRs, avaliou o fechamento da fístula perianal como desfecho secundário, obtendo-se resposta em 54% dos casos vs. 21% no grupo placebo (odds ratio, 4.44 [IC95% 1.50 a 13.20])¹⁸(**B**). Outros estudos mostram uma melhora da doença perianal com o uso prolongado dos derivados purínicos^{19,20}(**D**). Na doença fistulizante simples refratária ou recorrente que não responde aos antibióticos, as tiopurinas ou os anti-TNFs podem ser utilizados como terapia de segunda linha e visando o aumento do efeito do anti-TNF- α em fístulas complexas, pode-se considerar a combinação de tratamento anti-TNF- α com tiopurinas²¹(**D**)

RECOMENDAÇÕES:

Na doença fistulizante simples refratária ou recorrente que não responde aos antibióticos, as tiopurinas ou anti-TNFs podem ser utilizados como terapia de segunda linha e visando o aumento do efeito do anti-TNF- α em fístulas complexas, pode-se considerar a combinação de tratamento anti-TNF- α com tiopurinas. (D)

Tiopurínicos na prevenção da recorrência clínica pós-operatória

Estudo multicêntrico randomizado recente mostrou que a realização de tratamento segundo o risco clínico de recorrência, com realização precoce de colonoscopia e o aumento do tratamento na recorrência da doença, é melhor do que a terapia convencional, sozinha, na prevenção da recorrência pós-operatória de DC²²(**A**).

O tratamento profilático é recomendado após a ressecção intestinal ileocólica, em pacientes com pelo menos um fator de risco para recorrência. Para prevenir a recorrência pós-operatória, as medicações de escolha são as tiopurinas ou anti-TNFs²¹(**D**).

Revisão sistemática com meta-análise (2 ECRs e 168 pacientes, análise 1 – 2 anos), comparando as tiopurinas (AZA ou 6-MP) ao placebo, em pacientes com DC em remissão induzida cirurgicamente, identificou redução significativa nas taxas de recorrência clínica no grupo das tiopurinas. Nesta análise, 48% dos pacientes em uso dos tiopurínicos apresentaram recorrência quando comparados a 63% dos indivíduos tratados com placebo (RR=0,74; IC95% 0,58 a 0,94). Nenhuma heterogeneidade foi detectada para esta comparação ($p=0,53$, $I^2 = 0\%$). No entanto, houve heterogeneidade clínica e metodológica entre estes dois estudos, no que diz respeito à escolha do análogo da purina, bem como à utilização de outros medicamentos. Observa-se que a qualidade global das evidências para este resultado foi baixa, em virtude do elevado risco de viés. Todavia, análise de sensibilidade utilizando-se de modelo randômico (*random-effect*) mostrou diferença significativa nas taxas de recorrência clínica, favorecendo o uso dos análogos da purina (RR=0,76; IC95% 0,61 a 0,95; NNT = 4-32)²³(**A**).

Com relação aos eventos adversos, não se identificou diferença entre o uso dos tiopurínicos e uso do placebo, observando-se que 15% dos pacientes tratados com análogos da purina interromperam seu uso em virtude dos eventos adversos quando comparados a 11% daqueles que receberam o placebo (RR=1,33 [IC95%: 0,59 a 2,98])²³(**A**). Esta revisão também compara o uso dos tiopurínicos com o do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) não sendo encontrada diferença significativa na taxa de recorrência clínica, em 1 ou 2 anos ("*random-effects*" RR = 1,14, IC 95% 0,93-1,41; análise de 5 ECRs com 425 pacientes). Nesta comparação a AZA se associou a um aumento de abandono da terapia devido aos eventos adversos (RR = 2,07; IC 95%: 1,26-3,39; análise de 5 ECRs com 423 pacientes)²²(**A**). Um estudo (n = 33) encontrou redução de recorrência clínica (RR 5,18, 95% IC 1,35 a 19,83) e endoscópica (RR 10,35, 95% IC 1,50 a 71,32) favorecendo o uso do ADA sobre a AZA²⁴(**B**). Houve evidência insuficiente para comparar AZA vs. IFX²³(**A**).

Em outra meta-análise, na análise global, as tiopurinas foram mais eficazes do que o braço controle (placebo com ou sem terapia de indução de antibióticos ou mesalazina) na prevenção da recorrência clínica em 1 ano (NNT = 13) e na prevenção da recorrência endoscópica grave em 1 ano, mas não foram eficazes na prevenção de recorrência pós-operatória muito grave em 1 ano. Se apenas estudos comparando com placebo fossem considerados, a eficácia dos análogos da tiopurina seria superior à do placebo para recorrência clínica e endoscópica em 1 ano (NNT = 7 e NNT = 4, respectivamente)²⁵(**A**).

RECOMENDAÇÕES:

O tratamento de acordo com o risco clínico de recorrência, com colonoscopia precoce e aumento no tratamento da recorrência da doença, é melhor do que a terapia convencional, sozinha, na prevenção da recorrência pós-operatória de DC. (A)

O tratamento profilático é recomendado após a ressecção intestinal ileocólica, em pacientes com pelo menos um fator de risco para recorrência, e os medicamentos de escolha são as tiopurinas ou anti-TNFs. (A)

Eventos adversos na terapia com tiopurínicos

Os eventos adversos dos imunossupressores (AZA e 6-MP) podem ocorrer em até 20% dos casos, na maioria das vezes nas primeiras 2 a 3 semanas, e compreendem principalmente reações alérgicas, leucopenia e hepatotoxicidade^{11,26}(A).

A terapia com tiopurínicos tem sido associada ao risco aumentado de linfoma não-Hodgkin^{27,28}(A). Um estudo de análise de decisão, utilizando um modelo de Markov, concluiu que a AZA resulta em aumento da expectativa de vida ajustada pela qualidade, especialmente em pacientes jovens que apresentam o risco basal mais baixo de linfoma e maior expectativa de vida, na ausência de morte relacionada à DC²⁹(A). Meta-análise recente confirma esses resultados e sugere que o risco diminui após a descontinuidade da AZA³⁰(A).

O estudo prospectivo (estudo CESAME), acima citado, inclui 19.486 pacientes com doença inflamatória intestinal (DC, colite ulcerativa ou doença não classificada), com um seguimento de 35 meses (mediana). A probabilidade de doença linfoproliferativa foi 5 vezes maior nos pacientes em uso de tiopurínicos, comparado com os que nunca usaram (HR ajustado = 5,28; IC95% 2,01 a 13,9; p = 0,0007)²⁸(A).

A análise dos dados de 17.834 pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) identificou 44 casos de linfoma, sendo que 19 tinham sido expostos a AZA/6-MP. Houve uma correlação positiva entre linfoma, infecção pelo vírus *Epstein-Barr* e terapia com AZA/6-MP³¹(C).

É relatada baixa taxa de mielotoxicidade em pacientes com DII e terapia com AZA/6-MP. Revisão sistemática, limitada pela heterogeneidade, de 35 estudos com 9.103 pessoas-ano de acompanhamento mostrou: uma incidência de mielotoxicidade induzida por drogas de 3% por paciente e ano de tratamento; risco de mortalidade por mielotoxicidade de 0,98%; incidência de mielotoxicidade grave < 1% por paciente e ano de tratamento e risco de mortalidade com mielotoxicidade grave < 0,1%³²(A).

Uma exposição passada a tiopurínicos aumenta o risco de distúrbios mielóides em até 7 vezes, entre os pacientes com DII³³(**B**). Existe maior incidência de mielossupressão nas primeiras 8 semanas de terapia podendo justificar um monitoramento mais frequente neste período³⁴(**C**).

Uma revisão sistemática de estudos observacionais (4 estudos coorte e 4 caso-controle) avaliou a associação entre o uso de tiopurínicos (AZA / 6-MP) e o risco de câncer de pele não melanoma, em 60.351 pacientes com DII. Comparando o uso com o não uso de tiopurina, os tiopurínicos se associaram ao aumento no número de casos com câncer de pele não melanoma na análise de todos os estudos (HR = 2,28; IC95% 1,50 a 3,45), porém, com alta heterogeneidade ($I^2 = 76\%$), mas sem evidência de viés de publicação³⁵(**A**).

Considerando as últimas quatro décadas, o uso das tiopurinas não mostra relação com o risco de desenvolvimento de tumores sólidos³⁶(**B**). Análise de dados do estudo de coorte CESAME, já citado acima, avaliou o desenvolvimento de câncer colorretal (CCR) entre os pacientes com DII, mostrando que os pacientes com colite extensa e de longa duração apresentam maior probabilidade desta ocorrência, porém, esta é menor entre os pacientes que receberam terapia com tiopurina se comparados com os que nunca receberam este tratamento (HR ajustado para displasia de alto grau e CCR = 0,28; IC95% 0,1 a 0,9; $p = 0,03$)³⁷(**B**).

RECOMENDAÇÕES:

O tratamento com tiopurinas está associado a um risco aumentado de linfoma e câncer de pele não melanoma, entretanto, as taxas absolutas dessas doenças permanecem baixas e o risco/benefício pode ser avaliado, em decisão compartilhada, com o paciente. (A)

Tiopurínicos na gravidez

Poucos estudos têm sido realizados abordando a segurança do tratamento com tiopurinas em gestantes com DII. Um estudo observacional incluiu 900 crianças nascidas de mães com DC e avalia desfechos nas seguintes condições de uso de medicação pela mãe: sem uso de medicamentos, 5-ASA / sulfassalazina, corticosteroides e AZA / 6-MP. A taxa de parto prematuro foi de 6,5% no grupo que não fez uso de medicamentos; de 25% no grupo AZA / 6-MP (NNH = 5) e 12,3% no grupo com o uso de corticosteroide (NNH = 17). A presença de anomalias congênicas ocorreu em 5,7% no grupo sem medicamentos e 15,4% no grupo AZA / 6-MP (NNH = 10)³⁸(B).

Um estudo retrospectivo incluindo 462 pacientes com DII (155 com pelo menos uma gravidez após diagnóstico de DII), comparou os efeitos adversos das tiopurinas na gravidez antes e após o uso de 6-MP e mostrou que o uso deste medicamento durante a concepção ou na gravidez não está associado com desfechos adversos (RR = 0,85; IC95% 0,47 a 1,55; p = 0,59)³⁹(B). A análise de dados do estudo de coorte CESAME com 204 mulheres e 215 gestações, sendo 75,7% com DC e 21,8% com colite ulcerativa, avaliou eventos adversos da exposição ou não a tiopurina e outras drogas e não mostrou diferença significativa entre os grupos quanto a gravidez interrompida ou presença de anomalias congênicas⁴⁰(B).

RECOMENDAÇÕES:

Evidência conflitante sobre o efeito do uso de tiopurina durante a gravidez. A AZA parece ser segura na gravidez, sendo importante a avaliação do risco e do benefício (B).

REFERÊNCIAS

1. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329-39. PMID: 1451710
2. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:753-67. PMID: 18506437
3. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;111:1133-45. PMID: 12697733
4. McCarthy NE, Hedin CR, Sanders TJ, Amon P, Hoti I, Ayada I, et al. Azathioprine therapy selectively ablates human V δ 2+ T cells in Crohn's disease. *J Clin Invest* 2015;125:3215-25. PMID: 26168223
5. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD000545. PMID: 27783843
6. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:734-46. PMID: 25728587
7. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95. PMID: 20393175
8. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344-54.e5; quiz e14-5. PMID: 25448924.
9. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667. PMID: 18295023
10. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis* 2016;10:1259-1266. PMID: 27566367
11. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD000067. PMID: 26517527

12. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758-65.e2; quiz e14-5. PMID: 23644079
13. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:766-74.e1. PMID: 23770132
14. French H, Mark Dalzell A, Srinivasan R, El-Matary W. Relapse rate following azathioprine withdrawal in maintaining remission for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1929-36. PMID: 21476031
15. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:630-42. PMID: 21407186
16. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RC. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:23-34; quiz 35. PMID: 24322839
17. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25. PMID: 27660341
18. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-42. PMID: 7778826
19. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125:1508-30. PMID: 14598268
20. Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 4:106-10. PMID: 15352905
21. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017;11:135-149. PMID: 27660342
22. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406-17. PMID: 25542620
23. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD010233. PMID: 25081347
24. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1731-42. PMID: 24019080

25. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2089-96. PubMed PMID: 19568226
26. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;128:1812-8. PMID: 15940616
27. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5. PMID: 16009685
28. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009 7;374(9701):1617-25. PMID: 19837455
29. 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. PMID: 10833475
30. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:847-58.e4; quiz e48-50. PMID: 24879926
31. Vos AC, Bakkal N, Minnee RC, Casparie MK, de Jong DJ, Dijkstra G et al. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1837-45. PMID: 21830262
32. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1783-800. PMID: 18557712
33. Lopez A, Mounier M, Bouvier AM, Carrat F, Maynadié M, Beaugerie L et al. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1324-9. PMID: 24582568
34. Lewis JD, Abramson O, Pascua M, Liu L, Asakura LM, Velayos FS, Hutfless SM et al. Timing of myelosuppression during thiopurine therapy for inflammatory bowel disease: implications for monitoring recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1195-201; quiz 1141-2. PMID: 19631285
35. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:163-9. PMID: 24419479
36. 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 21;343:1249-52. PMID: 7910274

37. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, Brixi H et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175.e8. PMID: 23541909
38. Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1406-13. PMID: 17437503
39. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9-17. PMID: 12512024
40. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M et al; CESAME Pregnancy Study Group (France). Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011 ;60:198-203. PMID: 21115547
41. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:1013-20. PMID: 19230606 (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)
42. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
43. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4
44. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
45. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel (benefício e dano) dos tiopurínicos no tratamento da doença de Crohn?

2. Pergunta Estruturada

P: Doença de Crohn
I: Tiopurínicos
C: Outras modalidades de tratamento
O: benefício ou dano

Tabela 1 – Componentes do PICO

3. Estratégia de Busca de Evidência

(Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Purines OR Thiopurine OR Antimetabolites OR Immunosuppressive Agents OR 6-Mercaptopurine OR 6-MP OR Azathioprine OR AZA) AND Random*

4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed, Central e Lilacs via BVS, EMBASE e CINAHL via EBSCO. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	480

Tabela 2 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica em 24/09/2017

5. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

5.1 Segundo os desenhos de estudo

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando a ferramenta "A Measurement Tool to Assess Reviews" (AMSTAR)⁴¹ para as RSs e instrumentos (scores) discriminatórios JADAD⁴² e GRADE⁴³ para os ECRs.

5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

6. Método de avaliação crítica

A AMSTAR²¹ foi utilizada para avaliar a qualidade das revisões sistemáticas. Esta ferramenta fornece uma classificação de qualidade global em uma escala de 0 a 11, onde 11 representa uma revisão da mais alta qualidade. Foram determinadas categorias de qualidade, como se segue: baixa (escala de 0 a 3), média (pontuação 4 a 7), e alta (pontuação de 8 a 11). RSs de baixa e média qualidade foram excluídas.

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 3). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD⁴², considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE⁴³ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 4), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE⁴⁴, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 3 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representati- vidade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabili- dade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
--	---	--	--	--	--	--

Tabela 4 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 5).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 5 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford⁴⁵, e da utilização do sistema GRADE⁴³.

9. Conflito de interesse

Cyrla Zaltman -Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda, Pesquisa Clínica- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB, Ferring; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB; Advisory board – Abbvie, UCB, Janssen;

Heda Amarante: Apoio científico: Abbvie, Janssen, Takeda, UCB , Ferring e Pfizer. Pesquisa clínica: Abbvie, Janssen, Takeda;

Marta Machado Brenner – Apoio científico-Janssen, abbvie, UCB; Palestrante-UCB, Takeda, Janssen, Abbvie; Advisory board- Janssen, UCB;

Marcia Henriques Magalhães Costa- Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB;

Cristina Flores- Apoio científico-Janssen, Abbvie, Takeda ; Palestrante: Janssen, Abbvie, Takeda e UCB ;Advisory board- Janssen;

Raquel Franco Leal- Apoio científico: Abbvie, Takeda;

Genoile Santana- Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Pesquisa clínica- Sanofi, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB;

Marco Antonio Zeroncio- Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB, Takeda, Abbvie

10. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES