



RETOCOLITE ULCERATIVA

TRATAMENTO COM TIOPURÍNICOS

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

Teixeira FV, Damião AOMC, Vilela EG, Vieira A, Parente JML, Chebli JM, Ambrogini O, Saad-Hosne R, Miszputen SJ.

ELABORAÇÃO: 07 DE OUTUBRO DE 2018.

O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, EM RELAÇÃO AO BENEFÍCIO OU DANO DO TRATAMENTO COM TIOPURÍNICOS. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO: PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, I DE INDICADOR TIOPURÍNICO E O DE DESFECHOS BENEFICIO OU DANO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 930 TRABALHOS SENDO UTILIZADOS 31 DESTES PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

RESULTADOS

INDUÇÃO DE REMISSÃO

Ensaio clínico controlado randomizado (ECRs) que incluem um número pequeno de pacientes^{1,2}(**B**), assim como estudos não controlados^{3,4}(**C**) têm demonstrado que a azatioprina (AZA) na dose de 1,5 - 2,5 mg/kg ao dia, é eficaz em pacientes não responsivos, ou que não conseguem desmamar da corticoterapia⁵(**A**). A dependência aos corticosteroides tem sido definida como uma recidiva da doença, no prazo de 30 dias após a descontinuação da medicação, ou durante a redução da dose impedindo a sua descontinuação por mais de um ano⁶(**C**). Um estudo com 80 pacientes não mostrou benefício da AZA (2,5 mg/kg/dia) adicionada à terapia com corticosteroide oral no tratamento da colite ulcerativa ativa. Não houve diferença com significância estatística na taxa de remissão, em um mês, entre os pacientes que receberam AZA mais corticosteroide e aqueles que receberam corticosteroide mais placebo (78% vs. 68%; $p = ns$)⁷(**A**). Outro estudo com 20 pacientes incluiu pacientes com colite ulcerativa ativa e comparou o uso de AZA (2,5 mg/kg/dia) com o da sulfassalazina e não mostrou diferença significativa na melhora clínica e endoscópica em uma análise de 3 meses ($p < 0,05$)⁸(**B**). A AZA na indução tem uma utilização limitada por seu início lento de ação, podendo ser necessário 3 a 6 meses de tratamento para um efeito ótimo⁹(**B**).

RECOMENDAÇÕES

A utilização de tiopurinas na indução de remissão é limitada por seu início lento de ação (B).

A azatioprina (AZA) na dose de 1,5 - 2,5 mg/kg ao dia, é eficaz em pacientes que não respondem, ou que não conseguem realizar o desmame da corticoterapia.

MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

As tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina) têm sido estudadas como agentes eficazes para a prevenção de recidiva. Duas revisões sistemáticas (RS) que incluem estudos com limitações metodológicas (cegamento ou alocação inadequados e pequeno tamanho amostral), avaliam a eficácia da azatioprina na manutenção da remissão, em pacientes com colite ulcerativa^{10,11}(A).

Totalizando 286 pacientes, um estudo reuniu trabalhos, que compara AZA ou 6-mercaptopurina (6-MP) orais com placebo, com duração de pelo menos 12 meses, ou terapia convencional (p ex. mesalazina). Quatro ECRs (232 pacientes) avaliaram a azatioprina comparando com placebo e houve um aumento na manutenção da remissão (RR = 1,47; IC95% 1,16 a 1,85; NNT 4 - 11; com falha para manter a remissão em 65% no grupo placebo). Não houve diferença na manutenção da remissão quando comparada com sulfassalazina em 1 ECR com 25 pacientes (RR = 1,52; IC95% 0,66 a 3,50). Na análise dos cinco ECRs, a AZA apresentou maior número de eventos adversos (pancreatite, supressão medular, hepatite e icterícia), porém, sem significância estatística (RR = 2,82; IC95% 0,99 a 8,01)¹⁰(A). Com base em dados agrupados, o tratamento com os tiopurínicos (AZA / 6-mercaptopurina) foi associado com um risco quase três vezes maior de qualquer evento adverso (RR = 2,82; IC 95% 0,99 a 8,01), quando comparado com pacientes não expostos a esta terapia (supressão medular em 4% e pancreatite aguda 2% - mais frequentes)¹⁰(A).

Autores compararam os análogos da tiopurina (AZA e 6-MP) com placebo ou nenhum tratamento em adultos com colite ulcerativa. Cinco ECRs avaliaram o uso da AZA em 257 pacientes. A análise de 2 ECRs (130 pacientes), que incluiu pacientes com doença ativa, a AZA não aumentou a incidência de remissão na comparação com placebo (RR = 0,85; IC95% 0,71 a 1,01). Outros 3 ECRs que incluem pacientes com colite ulcerativa quiescente (127 pacientes), mostra uma redução de recidiva favorável a AZA na comparação com placebo (RR = 0,6; IC95% 0,37 a 0,95)¹¹(A).

Existem dados limitados sobre os fatores preditivos de resposta à azatioprina e incerteza em relação à duração do tratamento. Um estudo avaliou dados de 346 pacientes com colite ulcerativa em um seguimento de 30 anos (1968 - 1999). Nesta série, a taxa de remissão total com AZA foi de 58%, aumentando para 87% entre os pacientes com terapia por mais de 6 meses. Em 5 anos esta taxa foi de 62%, aplicando uma definição estrita de recidiva, ou 81% quando era permitido

uma breve recidiva com um curso curto de corticosteroide. Após a interrupção da AZA o tempo médio de recidiva foi de 18 meses¹²(C). Um estudo realizado em nosso meio avaliou 42 pacientes com colite ulcerativa dependente de esteroides e submetidos à terapia com AZA¹³(C). Foi observado que a AZA promoveu a remissão clínica sustentada sem esteroides por até três anos, e que aqueles que tiveram início mais precoce da colite mostravam maior chance de alcançar remissão.

Analisando 6-MP vs. 5-aminosalicilato vs. metotrexato em pacientes com doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa e doença de Crohn) corticodependentes (prednisona), a análise do subgrupo de 34 pacientes com colite ulcerativa mostrou uma manutenção de remissão em 50% dos tratados com 6-MP vs. 8,3% com metotrexato ($p = 0,031$; NNT = 3) e 50% dos tratados com 6-MP vs. 0% com 5-aminosalicilato ($p = 0,019$; NNT = 2)¹⁴(B).

Em 105 pacientes com RCU refratária, tratados com 6-MP de maneira contínua e por longo tempo, a taxa de remissão clínica completa foi de 65%. Dos com resposta completa que continuaram com 6-MP 35% apresentaram recidiva, embora, a remissão completa tenha sido restaurada em 88% com a maioria não exigindo corticoides sistêmicos. Das respostas completas que interromperam 6-MP 87% apresentaram posteriormente recidiva¹⁵(C).

RECOMENDAÇÕES

As tiopurinas devem ser usadas na manutenção da remissão, e uma resposta terapêutica pode não ocorrer em até 3 meses.

As tiopurinas são eficazes como terapia de longa duração

EVENTOS ADVERSOS

A deficiência da enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT), causada por mutações no gene TPMT, é uma anomalia metabólica que aumenta o risco da ocorrência de eventos adversos em doentes tratados com tiopurínicos. A baixa atividade da TPMT está associada com níveis elevados dos nucleotídeos de tioguanina (6-TGN), metabólitos ativos da AZA e da 6-MP, aumentando o risco de toxicidade para a medula óssea. Além disso, o aumento dos níveis de 6-metilmercaptopurina (6-MMP) pode ser associado com o desenvolvimento de hepatotoxicidade¹⁶(C). Os níveis de TPMT, determinando a atividade enzimática, podem ser verificados antes de iniciar o tratamento com tiopurina, identificando o paciente raro que está em risco de desenvolver mielotoxicidade grave, otimizando a posologia do medicamento¹⁷(D).

Faltam evidências, no momento, para sustentar o uso rotineiro do teste de genotipagem TPMT para atividade enzimática, salientando-se que o teste TPMT não prediz o risco em longo prazo da mielossupressão ou evento adverso idiossincrático, tais como febre, artralgia e pancreatite¹⁸(A).

Para avaliar a utilidade da monitorização dos níveis de metabólitos da AZA e da 6-MP existe a necessidade de avaliações prospectivas controladas, antes que o seu uso rotineiro seja recomendado, como um acréscimo de benefício na rotina tradicional de monitoramento com hemograma completo, exames hepáticos e reposta clínica¹⁹(D).

Dois estudos avaliam a co-prescrição de alopurinol na tentativa de reduzir a dose de AZA / 6-MP, assim como, a toxicidade e a não resposta. Um deles incluiu 110 pacientes com DII que receberam tiopurina e alopurinol, por apresentar com a monoterapia hepatotoxicidade, outros eventos adversos, reposta inadequada com baixa TGN/metabólitos metilados altos e perfil metabólito adverso para boa resposta clínica. Também foram incluídos pacientes com terapia primária dupla devido a TPMT alta. O ajuste da dose dos tiopurínicos teve por base os níveis de TGN/MMP. Com um seguimento médio de 16 meses a terapia combinada mostrou sucesso de tratamento em um número significativo de pacientes (remissão clínica em 76%). Alguns efeitos adversos autolimitantes foram encontrados²⁰(C). Outro com 77 pacientes com DII em terapia com tiopurínicos e que apresentavam hepatotoxicidade e/ou resistência a terapia ou outros eventos adversos. Os níveis dos metabólitos da tiopurina foram determinados durante a monoterapia e até 4 - 8 semanas após o início da terapia combinada. A dose de tiopurina foi ajustada para conseguir um nível de 6-TGM intra-eritrocitário de 230 - 400 pmol/8 x

10⁸. A média de follow-up foi de 19 meses, sendo a terapia combinada efetiva e bem tolerada a longo tempo: houve redução da dose de tiopurínicos ($p < 0,001$); a função hepática normalizou em 81% dos pacientes e até 60 meses 65% dos pacientes continuavam com a terapia combinada²¹(C).

Tratamento com AZA / 6-MP está associado com um potencial risco de linfoma. Uma análise retrospectiva de dados (2001 - 2011) envolveu 36.891 pacientes com diagnóstico de colite ulcerativa e um acompanhamento de 6,7 anos (mediana). Um total de 4734 pacientes com colite ulcerativa (13%) foram tratados com tiopurina (mediana de 1 ano). Os pacientes em tratamento com tiopurínicos têm uma probabilidade 4 vezes maior de desenvolver linfoma (HR ajustado para idade, sexo e raça = 4,2; IC95% 2,5 a 6,8, $p < 0,0001$) em comparação com aqueles que não foram tratados com tiopurínicos. Esta probabilidade aumenta gradualmente com os sucessivos anos de terapia e reduz com a sua interrupção²²(A) Este estudo confirma o resultado de uma meta-análise publicada anteriormente²³(A).

O CESANE *study* incluiu 19.486 pacientes com doença inflamatória intestinal (doença de Crohn, 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; $p = 0,0007$)²⁴(B).

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-MP²⁵(C).

É relatada uma baixa taxa de mielotoxicidade em pacientes com DII e terapia com AZA/6-MP. Uma revisão sistemática, limitada pela heterogeneidade, de 35 estudos com 9.103 pessoas-ano de follow-up 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 $< 0,1\%$ ²⁶(B). Uma exposição passada a tiopurínicos aumenta o risco de distúrbios mieloides em até 7 vezes, entre os pacientes com DII²⁷(B). Existe uma maior incidência de mielossupressão nas primeiras 8 semanas de terapia podendo justificar um monitoramento mais frequente neste período²⁸(C).

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 estão associados com um aumento no número de 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 publicação²⁹(B).

Nas últimas quatro décadas, o uso das tiopurinas não mostra relação com o risco de desenvolvimento de tumores sólidos³⁰(B). Uma análise de dados do CESAME *cohort*, 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 uma probabilidade maior, porém, esta é menor entre os pacientes que recebem terapia com tiopurina, comparando com os que nunca receberam este tratamento (HR ajustado para displasia de alto grau e CCR = 0,28; IC95% 0,1 a 0,9; $p = 0,03$)³¹(B).

RECOMENDAÇÕES

A maior incidência de mielossupressão ocorre nas primeiras 8 semanas de terapia com tiopurínicos, podendo justificar um monitoramento mais frequente neste período.

Os eventos adversos dose dependentes incluem supressão medular e lesão hepática. A baixa atividade da TPMT está associada com níveis elevados dos nucleotídeos de tioguanina (6-TGN), metabólitos ativos da AZA e da 6-MP, aumentando o risco de toxicidade para a medula óssea.

O aumento dos níveis de 6-metilmercaptopurina (6-MMP) pode ser associado com o desenvolvimento de hepatotoxicidade.

Existe uma associação aumentada com câncer de pele não melanoma, não havendo entretanto, uma relação com o risco de desenvolvimento de tumores sólidos.

Tratamento com AZA / 6-MP está associado com um potencial risco de linfoma, havendo uma correlação positiva entre linfoma e infecção pelo vírus Epstein-Barr.

REFERÊNCIAS

1. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 1;284(6325):1291-2. PMID: 6803944.
2. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975 ;69(1):96-9. PMID: 1097295.
3. Adler DJ, Korelitz Bl. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(6):717-22. PMID: 1972315.
4. Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D, Rainer O et al. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. *Dig Dis Sci* 2006;51(9):1516-24. PMID: 16927148.
5. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006;55(1):47-53. PMID: 15972298.
6. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360-2. PMID: 8150347.
7. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974 14;4(5945):627-30. PMID: 4441827.
8. Caprilli R, Carratù R, Babbini M. Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Am J Dig Dis* 1975;20(2):115-20. PMID: 235835.
9. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001; 48(5):591-2. PMID: 11302950.
10. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 12;9:CD000478. PMID: 22972046.
11. 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(4):630-42. PMID: 21407186.
12. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50(4):485-9. PMID: 11889067.
13. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, Guerra DM, Barros RM, Gaburri PD et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16 (4):613–619.

14. Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(11):1227-33. PMID: 11111780.
15. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996;91(9):1711-4. PMID: 8792685.
16. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Théorêt Y, Seidman EG. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118(4):705-13. PMID: 10734022.
17. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):940-87. PMID: 16530532.
18. Booth RA, Ansari MT, Loit E, Tricco AC, Weeks L, Doucette S et al. Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011 21;154(12):814-23, W-295-8. PMID: 21690596.
19. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):501-23; quiz 524. doi: 10.1038/ajg.2009.727. PMID: 20068560.
20. Smith MA, Blaker P, Marinaki AM, Anderson SH, Irving PM, Sanderson JD. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. *J Crohns Colitis* 2012;6(9):905-12. PMID: 22386736.
21. Hoentjen F, Seinen ML, Hanauer SB, de Boer NK, Rubin DT, Bouma G et al. Safety and effectiveness of long-term allopurinol-thiopurine maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2):363-9. PMID: 22605661.
22. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV Jr, Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2013;145(5):1007-1015.e3. PMID: 23891975.
23. 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(8):1121-5. PMID: 16009685.
24. 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.
25. 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(9):1837-45. PMID: 21830262.
26. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008;103(7):1783-800. PMID: 18557712.

27. 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(8):1324-9. PMID: 24582568.
28. 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(11):1195-201; quiz 1141-2. PMID: 19631285.
29. 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(2):163-9. PMID: 24419479.
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 21;343(8908):1249-52. PMID: 7910274.
31. 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(1):166-175.e8. PMID: 23541909.
32. 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.
33. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
34. 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.
35. 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 (azatioprina e 6-mercaptopurina) no tratamento da retocolite ulcerativa?

2. Pergunta Estruturada

| |
|--------------------------|
| P: Retocolite ulcerativa |
| I: tiopurínicos |
| C: -- |
| O: benefício ou dano |

Tabela 1 – Componentes do PICO

3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 - (Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative)

#2 - (Antimetabolite* OR Immunosuppressive Agents OR 6-Mercaptopurine OR 6-MP OR Azathioprine OR AZA)

#3 - (Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter] OR systematic[sb])

((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative)) AND (Antimetabolite* OR Immunosuppressive Agents OR 6-Mercaptopurine OR 6-MP OR Azathioprine OR AZA) AND (Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter] OR systematic[sb])

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. 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 | 930 |

Tabela 2 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica.

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) e/ou estudos comparativos observacionais. A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios JADAD³² 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

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 JADAD³², considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE³³ (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 SCALE³⁴, 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

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|------------------------------------|
| Representatividade 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) | Comparabilidade 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 Oxford³⁵, e da utilização do sistema GRADE³³

9. Conflito de interesse

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

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