Perspectivas terapêuticas das DII

Tiopurínicos Continuam Valendo?

Julio Maria Fonseca Chebli
Pedro Duarte Gaburri

As tiopurinas, azatioprina (AZA) e sua pró-droga, 6-mercaptopurina (6-MP), são os imunossuppressores clássicos mais utilizados no tratamento da doença de Crohn (DC) e da retocolite ulcerativa (RCU), sendo úteis principalmente para manutenção da remissão sem esteroides¹. Mais da metade dos pacientes com DC e cerca de um terço daqueles com RCU irão receber tiopurinas durante o curso de sua doença².

Após mais de 50 anos do uso das tiopurinas na doença inflamatória intestinal (DII), sua eficácia e limitações tornaram-se, atualmente, muito bem conhecidas. Estas drogas são consideradas o tratamento de referência para pacientes com DII moderada dependente de esteróides³. Uma meta-análise Cochrane, concluiu que as tiopurinas efetivamente mantêm a remissão na DC com *odds ratio* entre 2 e 3 comparado ao placebo⁴. Interessante que quando os pacientes alcançam remissão sustentada sem esteróides durante o tratamento com AZA, esta é usualmente estável e de longa duração¹. Por exemplo, nosso grupo demonstrou que a AZA representa significativa opção para se obter e sustentar a remissão livre de esteroides em pacientes com DC cortico-dependente durante até 10 anos⁵. Similarmente, um estudo controlado de retirada da AZA mostrou remissão sustentada durante mais de 5 anos em 80% dos pacientes quando

o tratamento foi continuado, comparado a 40% dos pacientes que tiveram o uso da droga suspensa, apontando para a necessidade de imunomodulação contínua para se manter o efeito benéfico da AZA⁶. Na RCU dependente de esteróides, a eficácia da AZA é muito similar àquela observada na DC, permitindo se obter a manutenção da remissão sem esteróides em cerca de 50% dos pacientes por pelo menos 3 anos⁷. Estas drogas também apresentam potencial para induzir remissão profunda, incluindo a cura da mucosa (em 25 a 30% dos casos), embora em taxas inferiores a terapia anti-TNF¹.

Na DC, estes potenciais benefícios foram reforçados por estudos de coorte demonstrando o efeito favorável das tiopurinas sobre a evolução no longo prazo, incluindo a redução na taxa de ressecção intestinal⁸ e o retardo na progressão do fenótipo inflamatório para o fibroestenose ou perfurante⁹. Adicionalmente, uma meta-análise muito atual demonstrou a redução em 40% no risco para a primeira ressecção cirúrgica na DC¹⁰. Mais recentemente, em estudo controlado nós mostramos que em pacientes com DC íleocecal sub-oclusiva tratados com AZA houve menor índice de re-hospitalização por qualquer causa, inclusive para tratamento cirúrgico, quando comparado aqueles tratados com mesalazina durante um período de três anos, sugerindo que se poderia reduzir os custos do tratamento e modificar em algum grau a evolução no médio prazo dos pacientes responsivos à AZA neste subgrupo de pacientes¹¹.

AZA tem também mostrado eficácia modesta para evitar ou retardar uma ressecção intestinal subsequente. Assim, em pacientes com ressecção ileocolônica prévia de curta extensão (<50 cm), havendo indícios de alto risco para recorrência pós-operatória precoce (i.e. tabagismo ativo, doença perianal associada) AZA pode ser iniciada no pós-operatório, sendo fundamental, após cerca de 6 a 9 meses, a realização de ileocolonosopia para avaliação da anastomose, a fim de guiar a abordagem subsequente¹. Interessante também é o benefício demonstrado das tiopurinas em associação com terapia anti-TNF-alfa, onde a terapia combinada (AZA + infliximabe) oferece maior eficácia terapêutica para a indução de remissão sem esteróides e obtenção de cura da mucosa em ambas, DC e RCU moderada a grave, quando comparado à monoterapia com quaisquer das duas drogas^{12,13}. Permanece discutível se este mesmo benefício favorável

da AZA ocorre quando combinada com outras drogas anti-TNF-alfa.

Recentemente, dois estudos questionaram a eficácia das tiopurinas quando usadas precocemente em pacientes adultos com DC com fatores de risco para o desenvolvimento de doença complicada^{14,15}. O estudo francês não mostrou superioridade do uso precoce de AZA comparado com a terapia clássica *step-up*¹⁴. Não obstante, o uso precoce de AZA associou-se com redução significativa no desenvolvimento de fístula perianal. Além do mais, a evolução do grupo *step-up* deve ser interpretada de forma cuidadosa, uma vez que cerca de 60% dos pacientes neste grupo foram também rapidamente (dentro de 1 ano) tratados com AZA e os remanescentes não necessitaram desta droga durante o seguimento médio de mais de 2 anos, possivelmente indicando uma doença de comportamento benigno. No estudo espanhol, AZA não foi superior ao placebo em induzir remissão sustentada sem esteróides na DC precoce¹⁵. Neste estudo também, remissão sem esteróides foi obtida com placebo em mais de um terço dos pacientes, acentuando o curso benigno da DC em número substancial destes pacientes.

As tiopurinas tem várias vantagens, incluindo seu baixo custo e a qualidade e estabilidade da remissão que elas induzem naqueles pacientes responsivos às mesmas e que as toleram¹. Em pacientes que alcançam remissão clínica estável com tiopurinas, a perda anual de resposta está em torno de 5% na DC, a qual compara favoravelmente a taxa observada em pacientes recebendo terapia anti-TNF, a qual varia entre 10% e 15% ao ano¹.

Assim, seria um erro abandonar uma droga ainda valorosa, acessível e de baixo custo para o tratamento da DII. Entretanto, o acúmulo de novas evidências nos permite melhorar a seleção de pacientes candidatos para tratamento com as tiopurinas, assim como otimizar o uso destas drogas visando maximizar o benefício e reduzir o seu risco. Neste contexto, a adoção dos cuidados de prevenção (incluindo avaliação do estado vacinal e imunização se necessária) antes que se inicie a imunossupressão é fundamental. Todos os pacientes recebendo tiopurinas devem se submeter a avaliações periódicas para supervisão de possível toxicidade, incluindo a avaliação hematológica trimestral, com contagem de leucócitos e plaquetas e dosagens das aminotransferases. Além disso, a avaliação dermatológica

anual e o uso de protetores solares por toda a vida, em razão do risco aumentado de câncer de pele não melanoma induzido pelas tiopurinas e o *screening* anual para câncer de colo de útero, também devem fazer parte do controle¹⁶.

Raramente, o linfoma hepatoesplênico de célula T, que é usualmente fatal e não se relaciona com o vírus de Epstein-Barr, pode ocorrer em usuários de imunossupressores. Os pacientes em risco são principalmente homens jovens (< 35 anos) que usaram ou estão em uso de tiopurina (isolada ou combinada com droga anti-TNF) por pelo menos dois anos. A despeito do risco absoluto desta neoplasia ser muito baixo (1:21.947 pacientes) durante terapia combinada, considerando seu prognóstico ruim, sugere-se evitar comboterapia prolongada (> 2 anos) com tiopurina e anti-TNF em homens jovens, particularmente quando a DII estiver em remissão profunda sustentada.

O metabólito terapeuticamente ativo das tiopurinas é a 6-tioguanina (6-TG), que condiciona a ação terapêutica em níveis sanguíneos >230-260 pmol/ 8×10^8 eritrócitos. Níveis séricos de 6-TG muito elevados podem causar mielotoxicidade com citopenias graves. Contudo, outros metabólitos metilados são produzidos, como a 6-metil-mercaptopurina (6-MMP), que tem potencial hepatotóxico e nenhuma eficácia terapêutica. A variação dos níveis desses metabólitos é produto de determinações genéticas individualizadas, sendo a dosagem destes metabólitos possível por cromatografia líquida, e proposta como forma de aperfeiçoar a segurança e otimização do uso das tiopurinas. Quando disponíveis, a medida destes metabólitos pode ser útil dentro de 3 a 6 meses do início do tratamento com tiopurinas em pacientes não respondendo a doses adequadas destas drogas. Conforme os resultados destes testes, pode-se, em muito dos casos, otimizar o uso desta terapia e resgatar muitos pacientes até então não responsivos ao tratamento (Tabela 1)¹.

Louis e colegas¹, após análise de diversos aspectos relacionados ao risco/benefício do emprego das tiopurinas no tratamento da DII, sugerem uma estratégia prática para o uso prudente destas drogas. Inicialmente, consideram que a melhor indicação para a monoterapia com tiopurinas seria para pacientes com DII não grave dependente de esteroides, enquanto que as mesmas devem ser evitadas em indivíduos homozigóticos para tiopurina-metil-transferase porque

apresentam risco elevado de mielossupressão grave. Também não deveriam ser empregadas em pacientes jovens com sorologia negativa para o vírus de Epstein-Barr pelo risco aumentado de mieloproliferação fatal pós-mononucleose em pacientes masculinos e risco de linfohistiocitose hemofagocítica após infecção por este vírus em ambos os sexos. Deve-se considerar a interrupção deste tratamento dentro de 3 a 6 meses em doentes que não obtiveram a remissão sem corticoides, particularmente se os níveis de 6-TG alcançarem taxas $> 230 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ eritrócitos. Considerar a otimização do tratamento conforme apresentado na Tabela 1. A descontinuação eletiva do tratamento com tiopurinas pode ser considerada, levando-se em conta a idade, os aspectos psicológicos e as preferências dos pacientes, no cenário de remissão profunda sem corticóides há mais de 5 anos, especialmente em indivíduos com mais de 50 anos de idade. Neste contexto, a monitoração periódica através da dosagem da calprotectina fecal, da proteína C-reativa e pela enterografia por ressonância magnética, pode permitir detectar recorrência pré-clínica, permitindo a retomada do tratamento antes da recorrência clínica, assegurando em algum grau o conforto do paciente.

Em tempos onde os custos dos medicamentos superaram aqueles das hospitalizações e cirurgias como a principal fonte de custos médicos diretos na DII, seria um equívoco abandonar o uso das tiopurinas que apresentam um perfil risco/benefício bem conhecido, são de fácil acesso e de baixo custo e que podem seguramente manter, pelo menos, 20% a 30% dos pacientes com DII num estado estável de remissão clínica sem esteróides no longo prazo^{1,5,7}.

Conclusões :

Pelo acima exposto, podemos afirmar que ainda há espaço significativo para o uso das tiopurinas no tratamento das DII, prescritas como uma alternativa intermediária entre a mesalazina e os anti-TNF-alfa. Ainda mais, saliente-se que um terço dos doentes com DC e mais da metade dos doentes com RCU irão apresentar doença leve que não necessitará do uso de tiopurinas. Estas drogas permanecem como os imunossupressores de primeira linha no tratamento da DII sendo utilizadas principalmente para manutenção da remissão. Os principais cenários clínicos onde as tiopurinas se mostram mais úteis incluem:

DII não grave dependente de esteróides; DC moderadamente ativa sem fatores prognósticos adversos; profilaxia de recorrência pós-operatória após ressecção ileocolônica “curativa” em pacientes com DC apresentando risco de recidiva; e associada à terapia anti-TNF em pacientes com doença refratária ou dependente de esteróides, doença grave ou com dano intestinal (estenose, fístula ou abscesso), na presença de fatores prognósticos adversos na avaliação inicial ou no contexto de fístula perianal complexa. Obviamente, a supervisão clínica e monitoração laboratorial periódicas, bem como a eventual otimização do tratamento devem fazer parte dos cuidados rotineiros oferecidos a estes pacientes usando tiopurinas.

Tabela 1- Interpretação e abordagem seguindo a monitoração dos metabólitos em pacientes tratados com doses adequadas de tiopurinas durante pelo menos três meses

Grupo de pacientes	Níveis de 6-TG	Níveis de 6-MMP	Interpretação	Abordagem
1	Ausente	Ausente	Baixa adesão ao tratamento	Educar o paciente
2	Baixo	Baixo	Subdose	Aumentar a dose
3	Terapêutico	Qualquer	Não respondedor	Mudar a classe de droga
4	Baixo	Alto	Desvio no metabolismo de tiopurinas	Reduzir a dose em 66 a 75% e adicionar alopurinol (100 mg/dia)

Referências bibliográficas

1. Louis E, Irving P, Beaugerie L. Use of azathioprine in IBD: modern aspects of an old drug. Gut. 2014 Jun 18. pii: gutjnl-2013-306711. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306711.
2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. J Crohn Colitis 2010;4:28–62.
3. Ribeiro TCR, Chebli LA., Gaburri PD, Chebli JM. Azathioprine in ulcerative colitis: Why, when, how and how long to use it. Drug Dev Res 2011; 72: 733–738.
4. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009;1:CD000067.
5. Pinto AL, Chebli LA, Ribeiro MS et al. Azathioprine therapy in steroid-dependent patients with Crohn disease: results of a 10-year longitudinal follow-up study. Med Sci Monit. 2009; 15:19-26.
6. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:80–85.
7. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2010;16:613-619.
8. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. Gut 2010;59:1200-1206.
9. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, Andrade P, Santos-Antunes J, Lopes S, Camila-Dias C, Macedo G. Is it Possible to Change Phenotype Progression in Crohn's Disease in the Era of Immuno-

- modulators? Predictive Factors of Phenotype Progression. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1026-1036.
10. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, et al. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2014;109:23-34.
 11. de Souza GS, Vidigal FM, Chebli LA et al. Effect of azathioprine or mesalazine therapy on incidence of re-hospitalization in sub-occlusive ileocecal Crohn's disease patients. *Med Sci Monit.* 2013;19:716-722.
 12. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-1395.
 13. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:392-400.
 14. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758-765.
 15. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:766-774.
 16. Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA, et al. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- α therapy. *Med Sci Monit.* 2014 Mar 26;20:487-498.