

ARTIGO ORIGINAL

# Azatioprina na doença inflamatória intestinal: fatores preditivos da resposta sustentada a longo prazo



Ana Lúcia Sousa<sup>a,\*</sup>, Paulo Caldeira<sup>a</sup>, Marta Eusébio<sup>a</sup>, Alda Martins<sup>b</sup>,  
Teresa Belo<sup>a</sup> e Horácio Guerreiro<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Gastrenterologia, Departamento de Medicina, Hospital de Faro - Centro Hospitalar do Algarve, E.P.E., Faro, Portugal

<sup>b</sup> Departamento de Psicologia, Universidade do Algarve, Faro, Portugal

Recebido a 22 de setembro de 2013; aceite a 8 de maio de 2014

Disponível na Internet a 28 de junho de 2014

## PALAVRAS-CHAVE

Doença inflamatória  
intestinal;  
Azatioprina;  
Eficácia do  
tratamento

## Resumo

**Introdução:** A azatioprina (AZA) é uma opção terapêutica de manutenção na doença inflamatória intestinal (DII). Contudo, os fatores que influenciam ou predizem a sua resposta são pouco conhecidos.

**Objetivo:** Avaliar os fatores preditivos de sucesso terapêutico da AZA a longo prazo.

**Métodos:** Análise retrospectiva de todos os doentes com DII seguidos no nosso hospital medicados com AZA (2-2,5 mg/Kg/dia) por doença corticodependente ou corticorrefratária e, na doença de Crohn (DC), por comportamento fistulizante ou após cirurgia. Registámos o tipo de doença (DC/colite ulcerosa [CU]/DII indeterminada), parâmetros clínicos, parâmetros laboratoriais (PL) – leucócitos, PCR, hemoglobina, plaquetas e VGM – antes e aos 3 meses de tratamento, bem como terapêutica concomitante com 5-ASA e corticoide. O tratamento foi considerado eficaz quando os doentes mantinham o controlo da doença por critérios clínicos/endoscópicos, com manutenção da AZA ou com cessação da mesma após 3 meses de tratamento, e sem necessidade de escalar a terapêutica. Excluímos os doentes com intolerância à AZA nos primeiros 3 meses e os tratados concomitantemente com agentes biológicos.

**Resultados:** Setenta e dois doentes (37 mulheres e 35 homens); idade média de 38,0 ± 13,8 anos; 35 doentes com DC, 34 com CU e 3 com DII indeterminada. Duração média de tratamento com AZA de 35,1 ± 30,6 meses. A AZA foi eficaz em 48 doentes (66,7%). A idade no início da AZA prediz o sucesso terapêutico (R=0,303, p=0,019). O sexo, o tipo de doença e os PL antes do tratamento não tiveram relação com a eficácia. Aos 3 meses de tratamento, os PL mostraram relação com o sucesso terapêutico a longo prazo: leucócitos (r=-0,295, p=0,013), PCR (r=-0,332, p=0,005), hemoglobina (r=0,307, p=0,010), plaquetas (r=-0,360, p=0,003) e VGM (r=0,255, p=0,047); no seu conjunto os PL predizem a eficácia (R=0,517; p=0,005). Existe associação entre a localização da CU (r=-0,381; p=0,026), o tempo de tratamento concomitante com 5-ASA (r=0,258, p=0,029) e a suspensão de corticoides (r=0,265, p=0,04) com a eficácia do tratamento.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ana.e.sousa@hotmail.com (A.L. Sousa).

**KEYWORDS**

Inflammatory bowel disease;  
Azathioprine;  
Treatment efficacy

**Conclusão:** O tratamento com a AZA foi eficaz na maioria dos doentes com DII. A idade avançada no início da terapêutica e os PL aos 3 meses foram preditivos de resposta sustentada da AZA.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

### Azathioprine in inflammatory bowel disease: Predictors of sustained long-term response

**Abstract**

**Introduction:** Azathioprine (AZA) is an option for maintenance therapy in Inflammatory Bowel Disease (IBD). However, the factors which influence or predict its response are poorly understood.

**Aim:** Evaluate the predictive factors for a successful long-term therapeutic response of AZA.

**Methods:** Retrospective analysis of all patients with IBD followed up in our hospital treated with AZA (2-2.5 mg/Kg/day) due to steroid dependent or resistant disease or, in Crohn disease (CD), due to fistulizing behavior or post-surgery. We recorded the type of disease (DC/ ulcerative colitis (UC), indeterminate IBD), clinical parameters, laboratory parameters (LP) – WBC, CRP, hemoglobin, platelets and MCV – before and after 3 months of treatment, as well as concomitant usage of 5-ASA and steroids. The treatment was considered effective when patients maintained control of the disease by clinical/endoscopic criteria, with continued maintenance of AZA or cessation of therapy after 3 months of treatment, and without escalation of therapy. We excluded patients who show intolerance to AZA in the first 3 months and patients treated concomitantly with biological agents.

**Results:** 72 patients (37 women and 35 men); mean age  $38.0 \pm 13.8$  years; 35 patients with CD, 34 with UC and 3 with indeterminate IBD. The average duration of treatment with AZA was  $35.1 \pm 30.6$  months. AZA was effective in 48 patients (66.7%). The age at onset of AZA predicts therapeutic success ( $R=0.303$ ,  $p=0.019$ ). The sex, type of disease and LP before treatment did not correlate with efficacy. The LP after 3 months of therapy correlated with therapeutic success in the long-term: WBC ( $r=-0.295$ ,  $p=0.013$ ), CRP ( $r=-0.332$ ,  $p=0.005$ ), hemoglobin ( $r=0.307$ ,  $p=0.010$ ), platelets ( $r=-0.360$ ,  $p=0.003$ ) and MCV ( $r=0.255$ ,  $p=0.047$ ). In combination, LP predict the efficacy of treatment ( $R=0.517$ ,  $p=0.005$ ). There is also an association between the location of UC ( $r=-0.381$ ,  $p=0.026$ ), as well as the duration of concurrent treatment with 5-ASA ( $r=0.258$ ,  $p=0.029$ ) and the suspension of steroids ( $r=0.265$ ,  $p=0.04$ ) with the efficacy of the treatment.

**Conclusion:** AZA proved to be an effective treatment in the majority of patients with IBD. The old age of onset of the therapy and LP at 3 months were predictive of a sustained response of AZA.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Gastreenterologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introdução

A azatioprina (AZA) é um fármaco utilizado desde há longa data no tratamento da doença inflamatória intestinal (DII). Com a introdução de agentes biológicos a AZA, como fármaco isolado, perdeu um pouco a sua expressão. Nos estudos SONIC<sup>1</sup> e SUCCESS<sup>2</sup> foi demonstrado que os doentes com doença de Crohn (DC) e colite ulcerosa (CU), respetivamente, de gravidade moderada a severa, tratados com infliximab (IFX) em associação à AZA tiveram maior probabilidade de remissão clínica livre de corticoides relativamente aos doentes sob monoterapia com AZA.

Contudo, o valor da AZA no tratamento de manutenção da DII é sobejamente reconhecido e com custos muito

inferiores comparativamente aos agentes biológicos<sup>3-8</sup>. Já a sua capacidade de indução de remissão foi questionada em meta-análise recente<sup>9</sup>. Além disso, as tiopurinas mostraram apresentar um impacto positivo na qualidade de vida dos doentes com DII<sup>10</sup>.

Infelizmente, as tiopurinas provocam efeitos adversos que frequentemente conduzem à diminuição da dose ou descontinuação do fármaco<sup>11</sup>. Segundo uma casuística holandesa<sup>12</sup>, os efeitos secundários das tiopurinas conduzem à descontinuação do fármaco em 39% dos doentes apesar de noutros estudos as taxas de intolerância serem geralmente inferiores<sup>13</sup>. Ainda que haja uma grande experiência com as tiopurinas na DII, remontando o seu uso desde 1962<sup>14</sup>, os fatores que predizem a sua resposta a longo prazo são pouco conhecidos.

Uma das desvantagens da terapêutica com AZA é a dificuldade em avaliar os fatores preditivos de resposta clínica a longo prazo. Alguns parâmetros analíticos, nomeadamente os leucócitos, os neutrófilos, o Volume Globular Médio (VGM), a Proteína C Reativa (PCR), a Velocidade de Sedimentação (VS) e a concentração de nucleótidos 6-tioguanina (6-TGN) foram propostos como fatores de resposta clínica<sup>11,15-17</sup>.

Dado que a terapêutica atempada pode modificar o curso da DII, consideramos importante avaliar precocemente a probabilidade de eficácia a longo prazo da AZA, julgando que essa avaliação aos 3 meses de tratamento será adequada e vantajosa.

O objetivo do nosso trabalho é avaliar os fatores preditores de resposta a longo prazo da AZA na DII.

## Material e métodos

### Seleção de doentes

Partindo de uma base de 360 doentes seguidos em consulta de DII, identificámos 85 que em algum momento do curso da sua doença realizaram tratamento com AZA. O nosso critério de seleção foi o uso da AZA na dose de 2-2,5 mg/Kg/dia, sem biológico e por um período superior a 3 meses. As indicações para o início da AZA foram doença corticodépendente ou corticorrefratária e, no caso particular da DC, por comportamento fistulizante ou após a cirurgia.

Treze doentes foram excluídos, 11 dos quais por efeitos secundários que ocorreram nos primeiros 3 meses de tratamento e 2 por terapêutica concomitante com agentes biológicos. Os efeitos adversos que conduziram à descontinuação da terapêutica foram os seguintes: 5 doentes com toxicidade hepática, 4 doentes com intolerância gástrica, um doente com pancreatite aguda *minor* e outro com reação alérgica (febre, mal-estar geral, diarreia e dor abdominal).

Estudámos assim, retrospectivamente, 72 doentes. Registámos os parâmetros demográficos, o tipo de doença (DC, CU, DII indeterminada), os parâmetros laboratoriais (PL) – leucócitos, PCR, hemoglobina, plaquetas e VGM – antes e aos 3 meses de tratamento com AZA, bem como terapêutica concomitante com 5-ASA e corticoide.

### Definições

Considerámos o tratamento eficaz: 1) doentes que mantiveram o controlo da DII, por critérios clínicos/endoscópicos,

sem necessidade de escalada terapêutica, mantendo a AZA por período superior ou igual a 3 meses; 2) suspensão do fármaco por decisão médica, na presença de controlo clínico e na ausência de efeitos secundários.

Considerámos o tratamento não eficaz: 1) doentes com necessidade de escalada terapêutica por mau controlo clínico, após o uso da AZA num período superior ou igual a 3 meses; doentes com mau controlo endoscópico após o uso da AZA num período superior a 6 meses, nos casos em que a remissão foi induzida cirurgicamente; 2) ocorrência de efeitos secundários após esse período de utilização do fármaco que conduziram à suspensão do mesmo.

### Análise estatística

Comparámos os 2 grupos (tratamento eficaz vs. tratamento não eficaz) e usámos análise univariada e multivariada através do SPSS, versão 16,0. No nosso estudo foram usados os testes de correlação de *Pearson*, qui-quadrado de *Pearson*, teste t e regressão linear (métodos enter e stepwise). O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

Foram incluídos 72 doentes sob terapêutica com AZA, 37 mulheres e 35 homens. A idade média de introdução da AZA foi de  $38,0 \pm 13,8$  (18-73) anos e a idade média de diagnóstico da DII de  $31,8 \pm 12,8$  (12-65) anos. O tempo de evolução médio entre o diagnóstico da DII e o início da AZA foi  $74,3 \pm 81,2$  meses. Trinta e cinco doentes apresentavam DC, 34 doentes tinham CU e em 3 doentes a DII era indeterminada.

Na maioria dos doentes com DC a doença tinha comportamento inflamatório (57,1%), com localização sobretudo cólica e ileocólica (80%), em 17,1% existia evidência de doença perianal e em 34,3% a AZA foi introduzida após cirurgia (tabela 1). Na maioria dos doentes com CU a doença localiza-se à esquerda (67,6%) (tabela 1).

A duração média de tratamento com AZA foi de  $35,1 \pm 30,6$  meses. A duração mínima de utilização do fármaco foi 3 meses e a duração máxima foi 136 meses. Em um doente a AZA foi utilizada apenas por 3 meses por mielotoxicidade e em 3 doentes foi usada por 4 meses (em 2 dos quais por mielotoxicidade e em outro por hepatotoxicidade). Os restantes doentes estiveram medicados com a AZA por períodos superiores a 6 meses.

A taxa global de efeitos secundários foi de 30,6% (em 11 doentes os efeitos secundários surgiram antes dos 3 meses

**Tabela 1** Características da DII

	Fenótipo	Localização	p	Pós-cirurgia
Doença de Crohn	B1 20/35	L1 7/35	6/35	12/35
	B2 5/35	L2 13/35		
	B3 10/35	L3 15/35		
Colite ulcerosa	-----	Esquerda 23/34	-----	-----
		Total 11/34		

Na DC foi utilizada a classificação de *Montreal*<sup>18</sup>: B1: comportamento inflamatório; B2: comportamento estenosante; B3: comportamento penetrante; L1: ileon terminal; L2: cólon; L3: ileocólica; p: doença perianal.

**Tabela 2** Características da população estudada de acordo com a eficácia do tratamento

	Tratamento eficaz	Tratamento não eficaz	p
<b>Sexo</b>			0,868 <sup>a</sup>
<i>Masculino</i>	23	12	
<i>Feminino</i>	25	12	
<b>Idade de introdução da AZA</b>	40,19 ± 13,99	33,58 ± 12,40	0,054* <sup>b</sup>
<b>Idade de diagnóstico da DII</b>	33,52 ± 13,30	28,25 ± 11,05	0,099 <sup>b</sup>
<b>Tipo de doença</b>			0,296 <sup>a</sup>
<i>Doença de Crohn</i>	21	14	
<i>Colite ulcerosa</i>	24	10	
<i>DII</i>	3	--	
<b>Doença de Crohn</b>			0,732 <sup>a</sup>
<i>Fenótipo</i>			
B1	13	7	
B2	3	2	
B3	5	5	
<i>Localização</i>			0,982 <sup>a</sup>
L1	4	3	
L2	8	5	
L3	9	6	
<i>Doença perianal</i>	2	4	0,143 <sup>a</sup>
<i>Pós-cirurgia</i>	8	4	0,561 <sup>a</sup>
<b>Colite ulcerosa</b>			0,026* <sup>b</sup>
<i>Localização</i>			
Esquerda	19	4	
Total	5	6	
<b>PL antes do tratamento</b>			
<i>Leucócitos (x 10<sup>6</sup>/L)</i>	10.137 ± 3.582	10.422 ± 3.430	0,538 <sup>b</sup>
<i>PCR (mg/L)</i>	20,0 ± 33,3	30,0 ± 49,7	0,370 <sup>b</sup>
<i>Hb (g/dL)</i>	12,4 ± 2,5	11,9 ± 2,1	0,334 <sup>b</sup>
<i>VGM (fL)</i>	85,3 ± 7,2	82,2 ± 5,8	0,177 <sup>b</sup>
<i>Plaquetas (x 10<sup>9</sup>/L)</i>	357.933 ± 16.773	362.225 ± 27.283	0,810 <sup>b</sup>
<b>PL 3 meses após AZA</b>			
<i>Leucócitos (x 10<sup>6</sup>/L)</i>	6.910 ± 3.582	8.556 ± 3.344	0,013* <sup>b</sup>
<i>PCR (mg/L)</i>	6,0 ± 8,5	19,2 ± 27,8	0,005 <sup>b</sup>
<i>Hb (g/dL)</i>	13,2 ± 1,3	12,2 ± 1,81	0,010* <sup>b</sup>
<i>VGM (fL)</i>	90,5 ± 6,7	86,2 ± 8,2	0,047* <sup>b</sup>
<i>Plaquetas (x 10<sup>9</sup>/L)</i>	303.667 ± 10.837	370.050 ± 26.583	0,003* <sup>b</sup>

\* p &lt; 0,05.

<sup>a</sup> qui-quadrado de Pearson;<sup>b</sup> correlação de Pearson. Na DC foi utilizada a classificação de *Montreal*<sup>18</sup>: B1: comportamento inflamatório; B2: comportamento estenosante; B3: comportamento penetrante; L1: íleon terminal; L2: cólon; L3: ileocólica.

de tratamento e em 4 doentes surgiram após esse período). Nenhum doente havia sido tratado previamente com biológicos ou metotrexato.

A maioria dos doentes (83,3%) estava medicada concomitantemente com 5-ASA. Na altura da introdução da AZA, a mesma percentagem de doentes (83,3%) estava também medicada com corticoides, com uma duração média de 6,8 ± 10,0 meses.

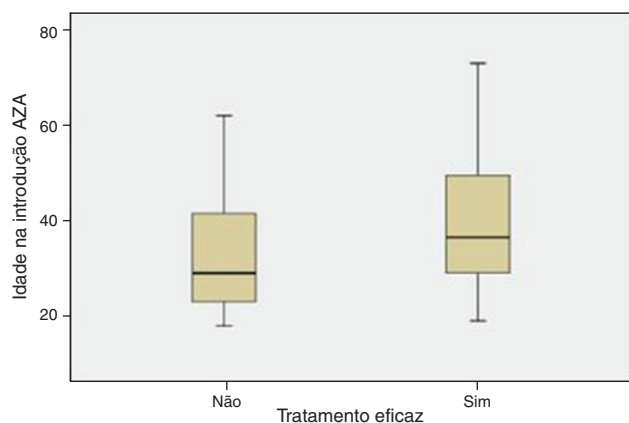
A AZA foi eficaz em 48 doentes (66,7%). Na CU a AZA foi eficaz em 70,6% dos doentes e na DC em 60%.

A tabela 2 caracteriza de forma discriminada a população estudada, de acordo com a eficácia do tratamento a longo prazo.

O sexo, o tipo de doença (DC/CU/DII) e a idade de diagnóstico da DII não têm relação com a eficácia da AZA a longo prazo.

Existe relação entre a idade de introdução da AZA e a resposta a longo prazo do fármaco, embora esta relação seja sustentada estatisticamente por uma significância marginal ( $r=0,228$ ,  $p=0,054$ ). Quanto mais avançada a idade do doente na altura da introdução da AZA, maior a eficácia do fármaco a longo prazo. No que respeita ao tempo de evolução da doença, não se verificou correlação com a eficácia sustentada da AZA ( $r=0,097$ ,  $p=0,416$ ).

Utilizando a regressão linear, pelo método stepwise, verificou-se que a única variável que prediz o sucesso a longo prazo da AZA aquando do início da terapêutica é a idade mais avançada na altura da introdução do fármaco ( $R=0,303$ ,  $p=0,019$ ) (fig. 1). Neste modelo utilizaram-se como variáveis o sexo, o tipo de doença, os PL antes do início da terapêutica, o tempo de evolução da doença e a idade do doente na altura da introdução da AZA.



**Figura 1** Relação da idade de introdução da AZA com a eficácia do tratamento

Regressão linear (método stepwise). Variáveis: sexo, tipo de doença, PL antes do início da terapêutica, tempo de evolução da doença e idade do doente na altura da introdução da AZA. A idade avançada no início da terapêutica foi um fator preditivo da resposta sustentada à AZA ( $R=0,303$ ,  $p=0,019$ ).

Além disso, avaliando o subgrupo de doentes com CU, verificou-se também associação entre a localização da doença e a eficácia da AZA a longo prazo, sendo que os doentes com colite esquerda respondem de forma mais favorável do que os doentes com pancolite ( $r=-0,381$ ,  $p=0,026$ ).

Já nos doentes com DC, não se observou relação com a eficácia da AZA no que respeita ao fenótipo, à localização e à presença de doença perianal, tal como se verifica na tabela 2.

Usando a correlação de *Pearson* (tabela 2), verificou-se não existir associação estatística entre o valor inicial dos PL e o sucesso terapêutico a longo prazo da AZA. Ao contrário, os PL após 3 meses de tratamento com a AZA mostraram relação com resposta sustentada ao fármaco. Portanto, quando a AZA foi eficaz a longo prazo, verificou-se descida dos valores dos leucócitos ( $r=-0,295$ ,  $p=0,013$ ), da PCR ( $r=-0,332$ ,  $p=0,005$ ) e das plaquetas ( $r=-0,360$ ,  $p=0,03$ ) e houve aumento da hemoglobina ( $r=0,307$ ,  $p=0,010$ ) e do VGM ( $r=0,255$ ,  $p=0,047$ ), de forma estatisticamente significativa.

A tabela 3 mostra a evolução analítica dos PL (antes e após o tratamento), de acordo com a eficácia do tratamento. No grupo de doentes em que o tratamento não foi eficaz verificou-se também descida do valor dos leucócitos e aumento do VGM com significância estatística, contudo, em menor grandeza relativamente ao grupo de doentes em que o tratamento foi eficaz a longo prazo.

Com base em análise multivariada, através da regressão linear (método enter) confirmou-se que os PL aos 3 meses predizem o sucesso terapêutico ( $R=0,517$ ,  $p=0,005$ ), ao contrário dos PL antes do tratamento ( $r=0,287$ ;  $p=0,444$ ). Através da regressão linear (método stepwise), verificou-se que os PL aos 3 meses que predizem mais o sucesso terapêutico a longo prazo da AZA são a PCR e os leucócitos ( $r=0,501$ ,  $p=0,000$ ).

Verificou-se ainda que a duração do tratamento com 5-ASA se correlacionou com a eficácia a longo prazo da AZA,

sendo que quanto maior a duração do 5-ASA maior a eficácia da AZA ( $r=0,258$ ,  $p=0,029$ ).

A suspensão dos corticoides também se correlacionou com a eficácia a longo prazo da AZA ( $r=0,265$ ,  $p=0,041$ ).

## Discussão

A AZA mostrou ser efetiva na terapêutica de manutenção da DC e da CU<sup>3-8,19</sup>. Contudo, os fatores preditivos de resposta sustentada são pouco conhecidos, existindo escassos estudos que avaliam como *end-point* primário esta problemática. Na nossa série avaliámos a eficácia e os fatores de resposta sustentada à AZA numa população de doentes com DII seguidos em consulta no Hospital de Faro. Nesta população, 23,6% dos doentes iniciaram imunossupressão com AZA, tendo sido o fármaco eficaz em 66,7% dos doentes. Discriminado, de acordo com o tipo de doença, a AZA foi eficaz em 70,6% dos doentes com CU e em 60% dos doentes com DC. Noutros estudos a eficácia da AZA foi avaliada entre 40-81% dos casos<sup>4,8,11-13,20-22</sup>, sendo, contudo, usadas diferentes definições de resposta ao fármaco.

De facto, uma das desvantagens do uso das tiopurinas é a dificuldade em avaliar a resposta clínica. No nosso estudo, a avaliação foi retrospectiva e os critérios utilizados foram critérios clínicos/endoscópicos com a subjetividade inerente. No único estudo recente que tem como objetivo primário, a avaliação dos fatores preditivos de resposta à AZA<sup>11</sup> foram utilizados como indicadores de resposta clínica, no caso da DC, o *Crohn's disease activity index* (CDAI) inferior a 150 pontos e o *Harvey-Bradshaw index* (HBI) inferior a 4 pontos e, no caso da CU, o score *Mayo* parcial (inferior a 3 pontos), após 4-6 meses de introdução de tiopurinas, sendo, por isso, uma forma mais objetiva de avaliação da resposta. Além disso, a nossa amostra é pequena e algo heterogênea, ao incluir doentes com CU e com DC e, neste último caso, com 34,3% de doentes com remissão induzida através de cirurgia. Contudo, estes aspetos não nos parecem ser limitações *major* do nosso estudo, pois a eficácia das tiopurinas foi semelhante em ambos os grupos e concordante com a encontrada no estudo de Constantino<sup>11</sup> (69% na CU e 66,7% na DC).

Na nossa série a taxa de efeitos secundários foi de 30,6%, a maioria ocorrendo nos primeiros 3 meses de tratamento. Todos os efeitos secundários levaram à descontinuação da terapêutica; estes valores são concordantes com outros estudos<sup>12,22,23</sup>.

No nosso estudo, o sexo e o tipo de doença não apresentaram relação com a eficácia da AZA a longo prazo. No que respeita ao tipo de doença, os nossos dados são concordantes com uma série do Hospital John Radcliffe, em Oxford<sup>22</sup>, que visou a avaliação retrospectiva da utilização da AZA durante 30 anos. Neste estudo, a CU foi um fator favorecedor para a obtenção da remissão, mas não se verificou diferença entre DC e CU na manutenção da remissão. O mesmo é referido no estudo de Constantino<sup>11</sup> onde, e de forma semelhante à nossa série, não se observou relação entre o tipo de doença e a eficácia a longo prazo da AZA. Já no que respeita ao sexo encontram-se dados algo contraditórios na literatura: no estudo de Oxford<sup>22</sup> os doentes do sexo masculino com DC foram os que tiveram maior probabilidade de se manterem em remissão a longo prazo sob terapêutica

**Tabela 3** Evolução analítica dos PL (antes e após o tratamento) de acordo com a eficácia do tratamento

	Tratamento não eficaz		Tratamento eficaz	
	Média	Teste t (amostras pareadas)	Média	Teste t (amostras pareadas)
<i>Leucócitos (x 10<sup>6</sup>/L)</i>		t = 3,373; p = 0,003*		t = 6,078; p = 0,000*
Antes	10.422		10.137	
Depois	8.556		6.911	
<i>PCR (mg/L)</i>		t = 0,9; p = 0,378		t = 2,758; p = 0,008*
Antes	30,0		20,0	
Depois	19,2		6,00	
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>		t = -0,522; p = 0,607		t = -3,124; p = 0,003*
Antes	11,9		12,4	
Depois	12,2		13,2	
<i>VGM (fL)</i>		t = -3,434; p = 0,004*		t = -5,736; p = 0,000*
Antes	82,2		85,3	
Depois	86,2		90,5	
<i>Plaquetas (x 10<sup>9</sup>/L)</i>		t = -0,319; p = 0,753		t = 4,026; p = 0,000*
Antes	362.225		357.933	
Depois	370.050		303.667	

\* p &lt; 0,05.

com AZA; pelo contrário, no estudo italiano supracitado<sup>11</sup> e num outro estudo asiático<sup>24</sup>, o sexo feminino esteve associado positivamente à resposta à terapêutica.

Subdividindo os doentes de acordo com o tipo de doença, também não verificamos diferença na resposta de acordo com o fenótipo, localização e presença de doença perianal na DC; os nossos dados são concordantes com um estudo prévio francês<sup>25</sup>, que visou estudar 157 doentes com DC em remissão por mais de 6 meses e em que o local de envolvimento da doença não apresentou relação com a resposta à AZA; já no estudo de Costantino<sup>11</sup>, nos doentes com DC, observou-se resposta significativamente mais favorável quando a localização era ileal. Por fim, na nossa série, verificou-se que os doentes com colite esquerda apresentam significativamente melhor resposta sustentada à AZA, contrariamente ao estudo de Costantino<sup>11</sup> e a um outro estudo espanhol de Lopez-Sanroman<sup>21</sup>. Já Saibeni<sup>26</sup> mostrou que a eficácia das tiopurinas seria independente da localização da doença, independentemente de se tratar de CU ou DC.

Os PL antes do início da AZA não predizem a resposta à terapêutica, pelo que os valores das análises, antes de iniciar a AZA, não são úteis como preditores de resposta a longo prazo a este fármaco. Antes de iniciar a AZA, a única variável que prediz a resposta sustentada é a idade de introdução do fármaco, pois quanto maior a idade do doente à data da introdução da AZA, maior a probabilidade de resposta clínica/endoscópica a longo prazo; julgamos que este achado se poderá relacionar com a maior gravidade da doença em doentes mais jovens. Na revisão de Fraser<sup>22</sup> a idade mais avançada foi também um fator que favoreceu a remissão clínica. Ao contrário do estudo de Costantino<sup>11</sup>, no nosso estudo a duração da doença, isto é, o tempo que medeia entre o diagnóstico e a introdução da AZA, não se correlacionou com a resposta sustentada ao fármaco; já os resultados da série espanhola<sup>21</sup>, que avaliou prospectivamente a eficácia da AZA na colite ulcerosa, foram concordantes com os do nosso estudo.

Para avaliar a resposta à terapêutica destacamos os PL ao fim de 3 meses de tratamento: todos eles se correlacionaram com a eficácia do tratamento e, no seu conjunto, predizem a eficácia da AZA a longo prazo. Os 2 PL que mais fortemente predizem a resposta são a PCR e os leucócitos, confirmando a validade dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente da PCR na avaliação da atividade clínica e endoscópica da DII<sup>27-29</sup>. Contudo, utilizando a PCR na prática clínica como marcador de atividade da DII, deverá ter-se presente que esta aumenta de forma mais marcada na DC do que na CU<sup>30</sup>. A diminuição do valor dos leucócitos como fator preditivo de resposta sustentada à AZA está de acordo com os dados da série de Fraser<sup>22</sup>, Candy<sup>31</sup> e Colonna<sup>32</sup>. Contudo, os estudos de Candy<sup>31</sup> e Colonna<sup>32</sup> mostraram uma correlação fortemente positiva entre o sucesso da terapêutica e a indução de leucopenia pela AZA; já no nosso estudo verificou-se efetivamente uma redução dos leucócitos sem que fosse atingida necessariamente leucopenia. Verificou-se também aumento do VGM e descida dos leucócitos em ambos os grupos de doentes (os que responderam e os que não responderam à terapêutica de forma sustentada), ainda que o grau de variação seja mais forte nos doentes que responderam à terapêutica. Estudos prévios mostraram que o VGM seria um fraco marcador preditivo de resposta à terapêutica<sup>24</sup>. Já no estudo espanhol<sup>10</sup>, em que doentes com CU corticodependentes foram avaliados prospectivamente, o VGM foi um fator preditivo de resposta. Na nossa série as plaquetas e a hemoglobina mostraram ser também fatores que se correlacionam com a resposta a longo prazo à AZA, isto é, nos doentes em que o tratamento foi eficaz registou-se diminuição das plaquetas e aumento da hemoglobina de forma estatisticamente significativa. Assim, e dado que é recomendada a vigilância analítica aquando da terapêutica com a AZA<sup>33</sup>, destaca-se a importância dos nossos achados, visto que cada um dos PL aos 3 meses se correlaciona com a eficácia da AZA a longo prazo e sobretudo pela utilidade da aplicação destas variáveis em conjunto, uma vez que são

bons preditores da resposta sustentada, permitindo assim perspectivar, de forma objetiva, a eficácia a longo prazo da AZA num determinado doente.

Nos dias de hoje cada vez mais é valorizada a cicatrização da mucosa como objetivo terapêutico e fator preditor de resposta sustentada a longo prazo ao(s) fármaco(s) utilizado(s)<sup>1,2</sup>. A análise dos PL aos 3 meses não substitui a avaliação endoscópica, contudo, a nossa série demonstra que a avaliação laboratorial poderá ser um fator complementar de eficácia sustentada à terapêutica com AZA.

Em conclusão, com as limitações de se tratar de um estudo retrospectivo e com uma amostra reduzida, a AZA mostrou ser eficaz na maioria dos doentes com DII. A idade avançada no início da terapêutica mostrou ser um fator preditivo de resposta sustentada. O sexo, a duração e o tipo de doença, bem como os PL antes do início da terapêutica, não se correlacionaram com a eficácia a longo prazo. Já os PL aos 3 meses de tratamento correlacionam-se *per si* com a eficácia da AZA a longo prazo e, no seu conjunto, são bons preditores do sucesso terapêutico.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Referências

- 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.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Velazquez JRM, Khalif I, Flint L, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. ECCO. 2012, oral presentations abstract number 13.
- Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;16:CD000545.
- Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: The efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:126–37.
- Bär F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1699–706.
- Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD000478.
- Chebli LA, Chaves DL, Pimental 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;16:613–9.
- Leite S, Ribeiro JM, Lima SC, Barroso S, Cotter J. Azathioprine in inflammatory bowel disease. *Acta Med Port*. 2009;22:33–40.
- 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.
- Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Iborra M, Ortiz V, et al. The effects of thiopurine therapy on health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:26.
- Costantino G, Furfaro F, Belvedere A, Alibrandi A, Fries W. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: Response predictors, safety, and withdrawal in follow-up. *J Crohns Colitis*. 2012;6:588–96.
- Jharap B, Seinen ML, de Boer NK, van Ginkel JR, Linskens RK, Kneppelhout JC, et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: Analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1541–9.
- Frei P, Biedermann L, Nielsen OH, Rogler G. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1040–8.
- Bean RH. The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Med J Aust*. 1962;49:592–3.
- D'Halluin PN, Tribut O, Branger B, Lebreton C, Bretagne JF, Bentue-Ferrer D, et al. RBC 6-TGN and hematological parameters in patients with Crohn's disease treated by azathioprine. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29:1264–9.
- Achkar JP, Stevens T, Easley K, Brzezinski A, Seidner D, Lashner B. Indicators of clinical response to treatment with 6-mercaptopurine or azathioprine in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Disease*. 2004;10:339–45.
- Decaux G, Prospert F, Hormans Y, Desager JP. Relationship between red cell mean corpuscular volume and 6-thioguanine nucleotides in patients treated with azathioprine. *J Lab Clin Med*. 2000;135:256–62.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749–53.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterology Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:940–87.
- Chebli JM, Gaburri PD, de Souza AF, Pinto AL, Chebli LA, Felga GE, et al. Long-term results with azathioprine therapy in patients with corticoid-dependent Crohn's disease: Open-label prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:268–74.
- Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Carrera E, Garcia-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:161–6.
- Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut*. 2002;50:485–9.
- Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, Fagerberg U, Almer S. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:331–42.
- Thia KT, Li M, Ling KL, Kong SC, Ooi CJ. Azathioprine is effective in corticosteroid-dependent Asian inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:809–15.
- Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*. 1996;347:215–9.

26. Saibeni S, Virgilio T, D'Inca R, Spina L, Bortoli A, Paccagnella M, et al. The use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2008;40:814–20.
27. Solem CA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:707–12.
28. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: Current practices and recent advances. *Transl Res.* 2012;159:313–25.
29. Vermeire S, van Assche GV, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55:426–31.
30. Saverlymuttu SH, Hodgson HJ, Chadwick VS, Pepys MB. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut.* 1986;27:809–13.
31. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut.* 1995;37:674–8.
32. Colonna T, Korelitz BI. The role of leukopenia in the 6-mercaptopurine-induced remission of refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:362–6.
33. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60:571–607.