

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**GUSTAVO NEVES RAMOS
HANNA CÁSSIA LIMA RODRIGUES
JOÃO VITOR COSTA PINHEIRO**

O USO DE IMUNOSSUPRESSORES NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

**VITÓRIA
2023**

GUSTAVO NEVES RAMOS
HANNA CÁSSIA LIMA RODRIGUES
JOÃO VITOR COSTA PINHEIRO

O USO DE IMUNOSSUPRESSORES NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Felipe Bertollo Ferreira
Coorientador(a): Profa. Dra. Ana Paula Hamer Sousa Clara

VITÓRIA
2023

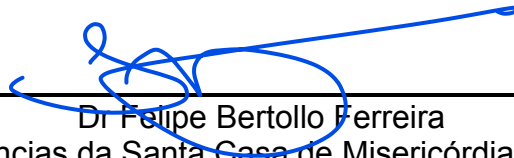
**GUSTAVO NEVES RAMOS
HANNA CÁSSIA LIMA RODRIGUES
JOÃO VITOR COSTA PINHEIRO**

O uso de imunossupressores na doença inflamatória intestinal

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 21 de novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA



Dr Felipe Bertollo Ferreira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador(a)

DocuSigned by:

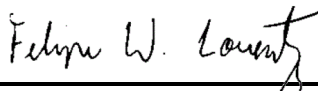


5A7E7E91C2DE468

Dra Ana Paula Hamer Sousa Clara
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Coorientador(a)



Dra Mariana Poltronieri Pacheco
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
(Banca Interna)



Dr Felipe Welling Lorentz
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
(Banca Externa)

RESUMO

Introdução: Existem diversas opções terapêuticas para a DC, dentre elas os imunomoduladores. Estes medicamentos são principalmente indicados na apresentação leve a moderada da doença ou em conjunto com outros medicamentos nos pacientes com acometimentos mais graves. 30-40% dos pacientes podem ser manejados da inflamação e terem a cicatrização da mucosa sem o uso de imunobiológicos. Por isso a importância, ainda nos dias de hoje, de se discutir sobre terapia não biológica na DC. **Objetivos:** Analisar e comparar a eficácia terapêutica dos imunossuppressores e imunobiológicos no controle das doenças inflamatórias intestinais através de revisão bibliográfica. **Métodos:** Este estudo constitui uma revisão abrangente da literatura, caracterizado como uma análise secundária que reforça a formulação de diretrizes clínicas. Para a identificação e seleção dos estudos, foi realizada uma pesquisa eletrônica por meio da plataforma PubMed, em duas consultas distintas. Na primeira pesquisa, foram empregados os descritores ("Azathioprine"[Mesh]) ou "Methotrexate"[Mesh]) AND "Crohn Disease"[Mesh]), sem restrições de limites temporais. O resultado foi de 187 artigos, dos quais após um processo de seleção cuidadosa foram selecionados 32 artigos. Na segunda pesquisa, focalizamos no descritor ("Azathioprine"[Mesh]), obtendo um total de 152 resultados. Posteriormente, após leitura dos títulos, 39 eram potenciais candidatos. Em seguida, realizamos uma análise aprofundada dos resumos, dos quais 7 artigos se alinhavam ao objetivo do estudo. Dentre esses, 5 artigos foram considerados pertinentes e incluídos de forma definitiva. **Resultados:** Imunossuppressores, como AZA, 6-MP e MTX, tratam eficazmente a DC, sobretudo em pacientes corticodependentes. Em casos moderados a graves, a combinação de tiopurinas com anti-TNF induz remissão e cicatrização mucosa superiores a tiopurinas isoladas. A manutenção da remissão é eficaz com imunossuppressores, mas a combinação com anti-TNF é preferível, requerendo monitoramento dos níveis séricos e consideração de riscos de efeitos adversos. **Conclusão:** Ainda há espaço para azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato na terapia de DC nos casos leves e moderados, assim como na comboterapia com anti-TNF nos pacientes com doença grave.

Palavras-chave: imunossuppressores; proctocolite; doença de Crohn; Azatioprina; Metotrexato.

ABSTRACT

Introduction: There are several therapeutic options for Crohn's disease (CD), including immunomodulators. These medications are mainly indicated for mild to moderate disease presentation or in combination with other drugs for more severe cases. 30-40% of patients can manage inflammation and achieve mucosal healing without the use of immunobiologics. Hence, the ongoing importance of discussing non-biological therapy in CD. **Objectives:** To analyze and compare the therapeutic efficacy of immunosuppressants and immunobiologics in controlling inflammatory bowel diseases through a literature review. **Methods:** This study constitutes a comprehensive literature review, characterized as a secondary analysis supporting clinical guideline formulation. To identify and select studies, an electronic search was conducted through the PubMed platform in two separate queries. In the first search, the descriptors ("Azathioprine"[Mesh]) or "Methotrexate"[Mesh]) AND "Crohn Disease"[Mesh]) were used without temporal limitations. This resulted in 187 articles, of which 32 were selected after a careful selection process. In the second search, we focused on the descriptor ("Azathioprine"[Mesh]), obtaining a total of 152 results. Subsequently, after reviewing the titles, 39 were potential candidates. Then, a thorough analysis of the abstracts was performed, with 7 articles aligning with the study's objectives. Of these, 5 articles were considered relevant and definitively included. **Results:** Immunosuppressants like AZA, 6-MP, and MTX effectively treat CD, especially in corticosteroid-dependent patients. In moderate to severe cases, the combination of thiopurines with anti-TNF induces remission and mucosal healing superior to thiopurines alone. Maintaining remission is effective with immunosuppressants, but combining them with anti-TNF is preferable, requiring monitoring of serum levels and consideration of adverse effects. **Conclusion:** There is still a role for azathioprine, 6-mercaptopurine, and methotrexate in CD therapy for mild and moderate cases, as well as in combination with anti-TNF for patients with severe disease.

Keywords: immunosuppressive agents; proctocolitis; Crohn disease; Azathioprine; Methotrexate.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
2 OBJETIVOS.....	5
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	5
3 METODOLOGIA	6
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	7
4.1 MECANISMO DE AÇÃO	7
4.1.1 Tiopurinas	7
4.1.2 Metotrexato	7
4.2 INDICAÇÕES	8
4.2.1 Tiopurinas na indução da remissão.....	8
4.2.2 Metotrexato na indução de remissão.....	10
4.3 MANUTENÇÃO DE REMISSÃO	10
4.3.1 Tiopurinas	10
4.3.1.1 Indução com GC	10
4.3.1.2 Indução com anti-TNF + AZA.....	11
4.3.2 Metotrexato	13
4.3.2.1 Indução com GC	13
4.3.2.2 Indução com anti-TNF + MTX.....	14
4.4 SITUAÇÕES ESPECIAIS	14
4.4.1 Doença de Crohn perianal	14
4.4.2 Prevenção de recorrência pós-operatória	14
4.4.3 Gestantes	16
4.4.4 Vacinas	16
4.5 RISCOS E EVENTOS ADVERSOS	17
4.5.1 Eventos adversos gerais	17
4.5.2 Neoplasias.....	20
4.5.3 Infecções oportunistas	21
5 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

Existem diversas opções terapêuticas para a DC, dentre elas os imunomoduladores. Estes medicamentos são principalmente indicados na apresentação leve a moderada da doença ou em conjunto com outros medicamentos nos pacientes com acometimentos mais graves. São considerados pacientes com doença leve a moderada aqueles que possuem um risco reduzido de progressão e de complicações da doença (sintomas leves, níveis normais ou pouco elevados dos biomarcadores inflamatórios, idade do diagnóstico > 30 anos, doença anatomicamente localizada, ileocolonosopia sem úlceras ou com úlceras rasas, sem doença perianal, sem ressecção intestinal prévia e ausência de doença penetrante ou estenosante). Esses pacientes podem ser manejados da inflamação e terem a cicatrização da mucosa sem o uso de imunobiológicos. Por isso a importância, ainda nos dias de hoje, de se discutir sobre terapia não biológica na DC.(1) É relevante observar que 30-40% dos pacientes vão responder a esta terapia. (2)

Nesse contexto, esse tópico abordará o uso de imunossuppressores no tratamento clínico da doença de Crohn, incluindo as tiopurinas (azatioprina [AZA] e 6-mercaptopurina [6-MP]) e o metotrexato (MTX). Esses medicamentos têm o seu principal uso em pacientes corticodependentes, no pós-operatório de ressecção intestinal e uso em comboterapia, especialmente com o Infliximabe (IFX), a fim de minimizar o risco de formação de anticorpos contra a droga.(2) Vale destacar que os inibidores da calcineurina, onde incluímos a ciclosporina e o tacrolimus, não possuem evidências de suporte para uso na DC. (3)

Tratando especificamente de cada medicação, AZA deve ser administrada em uma dose máxima diária de 2,5 mg/kg, por via oral, podendo ser administrada uma única vez ao dia e a 6-MP, em uma dose máxima diária de 1,5 mg/kg, ambas com base no peso corporal estimado. Já o metotrexato é utilizado para tratamento de indução de remissão na dose de 25 mg/semana, intramuscular (IM), a cada 7 dias e na dose de 12,5 a 25 mg/semana, intramuscular, a cada 7 dias, como manutenção de remissão. (4)

As 3 drogas possuem resposta terapêutica lenta, na maioria das vezes observada dentro de três meses de tratamento, no entanto, pode demorar até seis meses em alguns pacientes. Neste prazo, caso o paciente não entre em remissão livre de corticoides, deve-se discutir a suspensão desse tratamento. (1)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar e comparar a eficácia terapêutica dos imunossupressores e imunobiológicos no controle das doenças inflamatórias intestinais através de revisão bibliográfica.

3 METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão abrangente da literatura, caracterizado como uma análise secundária que reforça a formulação de diretrizes clínicas. Além de fornecer conhecimentos cruciais para a tomada de decisões informadas, o presente trabalho desempenha um papel fundamental no direcionamento de intervenções e pesquisas clínicas futuras.

Para a identificação e seleção dos estudos, foi realizada uma pesquisa eletrônica por meio da plataforma PubMed. A escolha dos artigos se deu após processo de triagem, no qual foi aplicado como critério de inclusão a coerência do estudo com o tema da pesquisa. Também foram empregados filtros específicos, limitando a busca a ensaios clínicos, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios controlados e randomizados. Tal abordagem se desdobrou em duas consultas distintas, cada uma utilizando descritores específicos e critérios de datas distintos, enquanto mantendo a coerência nos filtros de categorização de estudos.

Na primeira pesquisa, foram empregados os descritores ("Azathioprine"[Mesh] ou "Methotrexate"[Mesh]) AND "Crohn Disease"[Mesh]), sem restrições de limites temporais. O resultado dessa busca inicial foi de 187 artigos, dos quais foi realizado um processo de seleção cuidadosa para chegar a um conjunto de 32 artigos que atendiam aos critérios de inclusão.

Na segunda pesquisa, focalizamos no descritor ("Azathioprine"[Mesh]), obtendo um total de 152 resultados. Posteriormente, aplicamos uma seleção preliminar baseada nos títulos dos artigos, o que nos levou a 39 potenciais candidatos. Após uma análise aprofundada dos resumos, foram identificados 7 artigos que se alinhavam estreitamente com os objetivos do estudo. Dentre esses, 5 artigos foram considerados pertinentes e incluídos de forma definitiva na presente revisão.

Ao adotar essas etapas metodológicas minuciosas, buscamos garantir a abrangência e a relevância dos estudos incorporados a essa revisão da literatura, fortalecendo assim sua contribuição para a base de conhecimento na área médica e clínica.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 MECANISMO DE AÇÃO

4.1.1 Tiopurinas

No contexto do tratamento da DC, esta classe é representada pela AZA e 6-MP. A AZA é a pró-droga que é rapidamente metabolizada pela glutathion S-transferase, em 6-MP, que é subsequentemente metabolizada a nível hepático e intestinal em 3 vias (5):

Xantina-oxidase: formando o ácido tiúrico, que é ativo metabólico excretado pela urina.

Tiopurina S-metiltransferase (TPMT): formando o 6-metilmercaptipurina (6-MMP) que será metabolizada em nucleosídeos (6-MMPN).

Hipoxantina guanina fosforibosiltransferase (HPRT): formando o 6-tioinosina monofosfato (6-TIMP) que será convertido em nucleotídeo de 6-tioguanina (6-TGN), que é a porção ativa do fármaco.

A 6-TGN interfere competitivamente com o metabolismo do ácido nucleico (1) ao inibir a síntese de ribonucleotídeos induzindo a apoptose das células T, modulando a sinalização celular (Rac1) (3) e GTPase(5). Também foram demonstradas alterações nas subpopulações das células T4. Consequentemente, ambos os medicamentos reduzem a proliferação celular e possuem propriedades moduladoras imunológicas. (3,4).

A diferença inter-individual da eficácia da TPMT é a principal justificativa para os efeitos mielotóxicos envolvidos com as tiopurinas.(2,5,6) A deficiência desta enzima deixa mais substrato a ser metabolizado pela via da HPRT aumentando muito os níveis de 6-TGN, causando a mielotoxicidade.(5,6) Aproximadamente 1 indivíduo em cada 300 pessoas apresenta mutação homozigótica em uma das enzimas que metaboliza a TPMT. Nesse contexto, é válido ressaltar que altos níveis de 6-MMP estão associados à hepatotoxicidade. (6)

4.1.2 Metotrexato

O MTX inibe a diidrofolato redutase e interfere na biossíntese de purinas e pirimidinas, dessa forma impede a síntese de DNA, RNA e proteínas celulares. Seu uso deve ser sempre acompanhado pelo ácido fólico. É importante que mulheres em idade fértil

adotem métodos contraceptivos eficazes, considerando a necessidade de interromper a terapia se planejarem engravidar.(3,4)

O metotrexato pode ser usado por via oral em dose baixa associado a imunobiológicos a fim de prevenir a imunogenicidade. (6) A Avaliação da biodisponibilidade do MTX na DC mostra que a dose oral é em média 73-86% biodisponível frente à mesma dose SC. (7). Esse percentual é menor que os 90% recomendados pelo FDA. (7)

4.2 INDICAÇÕES

4.2.1 Tiopurinas na indução da remissão

No que diz respeito à indução da remissão com tiopurinas na DC, estes medicamentos podem ser usados: (3,6,8,9)

São uma opção para pacientes responsivos aos corticosteroides, mas que dependem deles, com o objetivo de reduzir ou interromper gradualmente a dose do corticosteroide e manter uma baixa taxa de recorrência da doença.

Também podem ser utilizadas em combinação com agentes anti-TNF para minimizar a formação de anticorpos contra o tratamento biológico, potencialmente aumentando a eficácia do medicamento administrado por via parenteral.

Segundo os guidelines da Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) e da Associação Americana de Gastroenterologia (AGA), não há orientação para o uso de imunossupressores (tiopurinas) como monoterapia para a indução da remissão na DC luminal moderada a grave. Isso ocorre por ser essa uma recomendação fraca, visto que não houve diferenças para indução de remissão entre tiopurinas e placebo nos estudos. Além disso, tais trabalhos apresentam qualidade de evidências muito baixa, em especial devido a heterogeneidade e a imprecisão na sua realização. (8,9)

Uma metanálise encontrou 5 trials que indicaram que a AZA/6-MP em monoterapia, não foram significantes para induzir à remissão da DC (RR=0.87; 95% intervalo de confiança (CI)=0.71-1.06). (10)

A adição da AZA precocemente não é mais efetiva que placebo para a suspensão do glicocorticoide (GC). Apesar disso, tal medida foi mais efetiva em prevenir recorrência tardia.(11) Uma vez constatada sua necessidade, essa introdução deve ser feita, principalmente, para os pacientes que respondem ao GC, dentro da janela de

oportunidade, mas não se tem urgência para o início da medicação. (3,8) Candy em 2015 fez um trabalho duplo-cego, randomizado, onde um grupo fez uso de prednisona por 3 meses associado a AZA (2,5mg/kg/dia) por 15 meses e o outro grupo fez a mesma prednisona mais placebo (12). A análise de 12 semanas não encontrou diferença nos índices de melhora clínica. No entanto, com 15 meses houve superioridade da AZA na resposta clínica. (12)

Também se observou uma eficácia superior em induzir a remissão livre de corticosteroides nos pacientes sem terapia prévia com imunossupressor e/ou biológico e que tiveram tratamento combinado de IFX e AZA, quando comparados aos pacientes em monoterapia, seja com IFX ou AZA, conforme demonstrado no trial SONIC. (3,13)

O SONIC comparou 3 grupos de tratamento: [IFX+AZA], monoterapia com IFX e monoterapia com AZA. Ao fim da 26ª semana, a remissão clínica livre de corticoide foi de 56,8%, 44,4% e 30,0%, respectivamente. Mostrando que a combinação de IFX+AZA foi superior na 26ª semana à monoterapia com AZA ou IFX e que a monoterapia com IFX mostrou-se superior à monoterapia com AZA. (13) A cicatrização de mucosa, na semana 26, foi de 43,9% no grupo em que houve a associação das drogas, comparado a 30,1% com apenas IFX e a 16,5% no grupo em tratamento apenas com AZA. A análise dos efeitos adversos não mostrou diferença entre os tratamentos (3,9% x 4,9% x 5,6%, respectivamente). (13)

Dessa forma, em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, as tiopurinas podem ser associadas a um imunobiológico anti-TNF. Essa terapia combinada permite maior êxito, podendo levar a indução da remissão livre de corticosteroides e a cicatrização da mucosa.(1,14) O uso desta comboterapia tem forte recomendação nos consensos mundiais. (8,9)

Outro anti-TNF é o Adalimumabe (ADA). A análise do DIAMOND, comparou [ADA] x [ADA + AZA], em pacientes sem exposição anterior a terapêutica, utilizando ADA em dose padrão e AZA até 100 mg/dia. Sua análise de indução mostrou que a comboterapia [ADA+AZA] teve mais remissão endoscópica na semana 26 (RR, 2.12; 95% CI, 1.04–4.32; P= .050). Esta melhora na indução foi justificada pelo aumento no nível sérico do ADA quando em comboterapia com AZA. Quanto maior o nível sérico do ADA, maior a chance de remissão na 26ª semana. (15) Por conta disso, o GEDIIB pondera em seu consenso, apesar de não fazer recomendação, que o uso da AZA associada ao ADA nos primeiros meses possa ser benéfico para o paciente. (3)

4.2.2 Metotrexato na indução de remissão

A recomendação mundial aponta para que a adição do MTX possa ser considerada naqueles pacientes dependentes de corticosteroides ou cortico-refratários, que tenham doença moderada a grave e quando alternativas não possam ser utilizadas (NNT = 5).

O ECCO não recomenda seu uso em monoterapia para indução de remissão da DC moderada a grave. Isso se deve a alguns fatores confusionais como imprecisão e uso concomitante de corticosteroides em um estudo placebo controlado.(8)

A dose recomendada é de 25 mg IM ou SC, semanalmente. (3)

Uma metanálise da Cochrane com 495 pacientes estudou a indução da remissão com o MTX. Suas principais conclusões apontam que doses orais baixas (12,5 e 15mg) de MTX não são superiores ao placebo ou 6-MP para indução da remissão. (16)

Estudos também constataam que altas doses de MTX parenteral ou por via oral (25mg) não são diferentes de AZA e não se observou benefício na associação de MTX ao tratamento com IFX a fim de induzir a remissão. (3,16)

4.3 MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

Esta fase se concentra em manter ou melhorar os ganhos já alcançados na fase de indução. Desta maneira, precisamos saber qual droga foi necessária para induzir à melhora clínica a fim de encontrar a melhor opção para a manutenção.

4.3.1 Tiopurinas

4.3.1.1 Indução com GC

Nos pacientes com DC corticodependentes, que alcançaram a remissão com corticoide, as tiopurinas possuem forte recomendação para a manutenção da remissão, de acordo com o ECCO e GEDIIB. (3,8)

Mantzaris e cols em 2009 publicaram um trabalho feito em pacientes com DC esteroide dependentes e de localização ileocolônica ou colônica proximal que obtiveram remissão clínica com prednisona. Estes pacientes foram randomizados entre AZA (n=38) (2.0-2.5 mg/kg/dia) ou budesonida (BUD) (n=39) (6-9 mg/dia). As análises ocorreram após 1 ano. Ambos os grupos suspenderam a prednisona em 3

meses. A remissão profunda da doença foi alcançada em 83% no grupo AZA x 24% no que usou a BUD ($P < 0.0001$). (11). A atividade histológica reduziu mais no grupo AZA e foi, em média, menor no grupo AZA, ambas com $p < 0.0001$. (11). Concluindo que o acréscimo da AZA é mais eficaz a longo prazo que o uso do GC. (11,12)

A revisão da Cochrane com 13 estudos e 1.211 pacientes, aponta com moderado grau de evidência que a AZA (1.0 - 2.5 mg/kg/dia) é significativamente superior ao placebo em manter a remissão clínica (78% do grupo AZA manteve remissão quando comparado a 37% do grupo placebo (RR 1.23, 95% CI 0.97 -1.55), melhora clínica (48% x 36% - RR 1.26, 95% CI 0.98-1.62) e na suspensão ou diminuição do GC (64% x 46% - RR 1.34, 95% CI 1.02 - 1.77) (14) NNT - 9. (17).

Nos pacientes com DC em fase de manutenção e em remissão profunda da doença por mais de 6 meses, o ECCO sugere a manutenção do uso da mesma, a fim de evitar o risco de recaída quando ela é suspensa. Mais de uma metanálise comprova a superioridade, apontando que a manutenção da AZA em monoterapia é melhor que sua suspensão. 14% dos que mantiveram x 22% dos que suspenderam tiveram retorno clínico dos sintomas (RR 0.42, 95% CI 0.24-0.72). (10,18)

Alguns trabalhos vêm avaliando esse período de manutenção com a AZA após o qual valeria a suspensão deste medicamento. Lémann em 2005, randomizou pacientes em remissão da DC com monoterapia de AZA há 3,5 anos em 2 grupos (manter a AZA ou placebo) e reavaliou após 18 meses da randomização. 3/40 x 9/43 reativaram a doença (8% +/- 4% e 21% +/- 6%, respectivamente). (19) Concluindo que manter a AZA seria melhor do que suspendê-la, mesmo após 3,5 anos de remissão. (19)

Uma revisão da Cochrane sobre a continuação da AZA em monoterapia ou sua suspensão, concluiu que a manutenção é superior quando se analisa o risco de recidiva da doença (32% x 14% - RR 0,42), mas não se evidenciou alteração no risco estatístico para novas complicações, eventos adversos, eventos adversos sérios e suspensão da medicação por evento adverso sério. (18)

A perda anual de resposta dos pacientes com DC tratados com tiopurinas é de 5% naqueles que obtiveram a remissão clínica. (1)

4.3.1.2 Indução com anti-TNF + AZA

Neste grupo de pacientes, seja com o IFX ou com o ADA, a recomendação do ECCO é de manter apenas o anti-TNF como monoterapia, caso o paciente entre em remissão profunda após 1 ano. (8) Já o GEDIIB indica a manutenção da comboterapia. (3)

O estudo SONIC, além de avaliar a indução, também avaliou a manutenção do tratamento de indução ([IFX+AZA], [IFX] ou [AZA]) até a 50ª semana. E encontrou superioridade para remissão clínica na comboterapia, seguida por IFX em monoterapia e, por último, a AZA em monoterapia. Mostrando que em 50 semanas, a indução e manutenção com a comboterapia é superior a IFX em monoterapia ou AZA em monoterapia. (13)

A análise pós-hoc dos pacientes do trabalho SONIC compararam comboterapia e monoterapia com IFX. Concluíram que níveis sérios iguais de IFX em mono ou em comboterapia têm desfechos iguais. Ou seja, o determinante para a resposta clínica parece ser o nível sérico do IFX e não o efeito imunossupressor da AZA. No entanto, no quartil mais baixo dos níveis de IFX, a comboterapia tem menor formação de anticorpo (8,3 x 35,9%). Levando a evidência que se o nível sérico do medicamento (IFX ou outro biológico) for monitorado e sustentável, a comboterapia pode não ser necessária. (20)

A metanálise sobre o tema também não mostrou diferença entre a manutenção após 1 ano de comboterapia AZA+IFX e a suspensão da AZA no risco de recorrência da doença (48% x 49% de risco, RR 1.02, 95% CI 0.68 - 1.52, P = 0.32). (18)

Também foi realizado um estudo prospectivo randomizado no Hospital Universitário de Saint-Étienne, na França, com 81 pacientes em remissão de doença (RCU ou DC) que faziam uso de IFX+AZA, o qual não mostrou diferença significativa entre continuar a AZA na dose habitual, suspendê-la ou reduzir pela metade em relação à desfecho clínico em 1 ano. Entretanto, os pacientes do grupo no qual a dose de AZA foi reduzida pela metade tiveram níveis séricos de IFX superiores ao grupo em que o medicamento foi suspenso. (21)

Já o estudo SPARE demonstrou que a descontinuação de IFX nos pacientes em terapia combinada com imunossupressor + IFX em remissão por no mínimo 2 anos, está associada ao aumento no risco de recaída em comparação com monoterapia com IFX ou manutenção da terapia combinada (39 pacientes tiveram uma recaída (oito [12%] de 67 no grupo de combinação, 25 [35%] de 71 no grupo de retirada do IFX, seis [9%] de 69 no grupo de retirada do imunossupressor)). Apesar disso, os pacientes que tiveram recaída responderam prontamente ao retratamento com infliximabe, de modo que a perda de tempo gasto foi semelhante nos 3 grupos. (22)

O DIAMOND, por sua vez, é um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo e aberto que avaliou a DC moderada a grave. Pacientes em uso de biológicos e

imunomoduladores (IMM)-naive foram alocados para indução com AZA (até 100mg/dia) + ADA (dose convencional) ou apenas ADA. Sua população que estava em remissão livre de corticoide na 24^a semana foi randomizada em 2 grupos: descontinuar a AZA ou manter a AZA. A dose da AZA na manutenção variava entre 25-50mg/dia. No fim do acompanhamento (52^a semana) não houve diferença entre os 2 grupos quanto à produção de anticorpos anti-ADA (AAA), nível sérico do ADA, remissão livre de corticoide e remissão endoscópica. O trabalho concluiu que não há diferença entre usar AZA em combinação com ADA após a 24^a semana.(23) No grupo combo a principal razão da descontinuidade do tratamento foi evento adverso, ligados principalmente a AZA (leucopenia, alopecia e náuseas). Já no grupo mono, a principal razão para a troca do medicamento foi a perda de resposta. Sendo que o efeito colateral da AZA foi definitivo para causar a descontinuidade da terapia proposta já na semana 26 (com diferença estatística). A conclusão do trabalho foi que a AZA adicionada ao ADA aumenta a chance de eventos adversos nas primeiras 26 semanas de tratamento. (23)

A perda anual de resposta dos pacientes com DC tratados com anti-TNF é entre 13 e 20%. (1)

4.3.2 Metotrexato

4.3.2.1 Indução com GC

Tanto o GEDIIB quanto o ECCO indicam o uso do metotrexato por via parenteral como terapia de manutenção da remissão na DC cortico-refratária, embora possua fraca recomendação. O metotrexato é eficaz para manutenção da remissão da DC refratária. (3,8)

Uma metanálise de 5 estudos com 333 pacientes mostrou com evidência moderada que o MTX IM (15mg/sem) é superior ao placebo na manutenção da remissão em 40 semanas (65% x 39%, respectivamente - RR 1.67, 95% CI 1.05-2.67, com NNT= 4). (24.) E sem diferença estatística entre o MTX por via oral e o placebo (12.5 mg/sem) (RR 1.67, 95% CI 1.05 - 2.67 - evidência baixa). (24)

4.3.2.2 Indução com anti-TNF + MTX

O metotrexato pode também ser usado em associação ao IFX com a finalidade de diminuir a formação de anticorpos. (3,8)

Apesar destas orientações de consensos, a revisão da Cochrane indica não haver diferença estatística na manutenção da remissão clínica entre combo (IFX+MTX) x monoterapia (IFX) (RR 1.02, 95% CI 0.76 - 1.38, P = 0.95). (25)

4.4 SITUAÇÕES ESPECIAIS

4.4.1 Doença de Crohn perianal

Para o ECCO a monoterapia com tiopurinas na DC para fechamento de fístula perianal complexa não é indicada por ter evidência de qualidade muito baixa. Além disso, o uso de imunossuppressores associados ao anti-TNF ainda apresenta recomendação fraca para a cicatrização da fístula. (8)

De acordo com o GEDIIB, na DC perianal simples refratária ou recorrente não responsiva à antibioticoterapia, as tiopurinas podem fazer parte de um tratamento de segunda linha. Já na doença perianal complexa, a AZA pode ser usada em associação à terapia anti-TNF, a fim de elevar seu efeito. (3)

4.4.2 Prevenção de recorrência pós-operatória

Devido a história natural da DC, uma parcela de até 50% dos pacientes terá indicação de ressecção intestinal na primeira década de doença. E sabe-se também que a recorrência pós-operatória ocorre em 1 ano em pelo menos 25% desses pacientes. (26)

O uso da AZA é associado a redução de 40% no risco de ressecção cirúrgica futura em pacientes com DC (27), sendo superior ao placebo na manutenção da remissão após a cirurgia (51% de reativação no Aza x 64% no placebo, $I^2 = 0\%$ e RR 0.79; 95% CI 0.67-0.92). (28)

Dentre os fatores de risco para essa recorrência, encontram-se: o fenótipo fistulizante; (26, 27, 29) histórico de ressecções prévias(26, 29); tabagismo; (26, 29); e a recorrência endoscópica avaliada por meio da ileocolonosopia com o escore endoscópico de Rutgeerts igual ou maior que i2. (26)

Na existência de pelo menos um fator de risco o paciente é considerado de alto risco (29). Em todos estes pacientes está indicado o tratamento profilático. (1, 3, 8) Portanto, é importante a orientação quanto à profilaxia pós-operatória com terapia farmacológica, a fim de se evitar a longo prazo outras ressecções intestinais. (26) Já os pacientes que não têm fatores de risco são considerados baixo risco. (29)

Quanto aos pacientes que tiverem a indicação de tiopurinas, mas não as toleram, estes devem seguir para o ADA. (29)

Por outro lado, para os pacientes de baixo risco, onde há a preferência de se evitar os possíveis riscos de eventos adversos que a terapia possa desencadear, mais que o próprio risco de recorrência pós-operatória, nesses casos pode ser realizado o monitoramento endoscópico e laboratorial. (26)

Também é importante destacar que o tratamento que se baseia no risco de recorrência clínica com realização de tratamento profilático e ileocolonosopia precoce (6 meses) e “step up” caso necessário (Rutgeerts igual ou maior que i2) é mais indicado que apenas a terapia convencional (esperar sintomas clínicos), a fim de prevenir recorrência pós operatória na DC. (3)

De Cruz et al. aponta que 39% dos pacientes necessitam otimizar o tratamento em 18 meses. Entretanto, no grupo que faz o controle profilático e acompanhamento com colonoscopia em 6 meses a taxa de recorrência endoscópica é menor que o grupo convencional (49% x 67%, $p=0.03$). A cicatrização de mucosa (22% x 8%, $p=0,03$) é maior no grupo de profilaxia que no grupo convencional. A chance de EA é igual nos grupos convencional e profilaxia ativa. (29)

A comparação entre a eficácia da AZA versus 5-ASA é incerta. Uma metanálise de 10 trabalhos com 928 pacientes, não conseguiu definir qual das duas estratégias é superior (RR 1.05; 95% CI 0.89 - 1.24; 347 participantes; 4 estudos; $I^2 = 8\%$; baixa certeza de evidência). (28)

A comparação entre AZA versus biológicos aponta com evidência baixa que o segundo medicamento é superior ao primeiro. 43% (29/67) no grupo AZA x 14% (10/72) de recorrência no grupo que fez profilaxia pós cirúrgica com anti-TNF- α (RR 2.89; 95% CI 1.50 5.57). (28)

Os análogos da purina têm chances parecidas de EA que o placebo, 5ASA e anti-TNF. Mas EA sérios foram maiores nestes que no grupo do 5ASA e sua descontinuação por EA foi maior que o 5ASA, ambas com baixa evidência. (28)

4.4.3 Gestantes

O tratamento com AZA em monoterapia parece seguro durante a gravidez nas pacientes que alcançaram a remissão. O maior risco é a doença estar em atividade ou sua reativação ao longo da gestação, pois representa um risco aumentado para a mãe e o feto. O início da terapia com AZA durante a gravidez deve ser evitada devido aos eventos adversos da droga, em especial no início do tratamento. A terapia combinada com anti-TNF e AZA, deve ser avaliada quanto ao risco benefício e, sempre que possível, suspender e manter a paciente em monoterapia, de preferência com o anti-TNF. Já o metotrexato por ser teratogênico, possui contraindicação expressiva na gestação e deve ser suspenso de 3 a 6 meses antes da concepção. (1,3,4)

Uma meta-análise foi realizada com objetivo de avaliar a segurança do uso de tiopurinas em mulheres grávidas com doença inflamatória intestinal (DII). Foram incluídos oito estudos e os resultados mostraram que o uso de tiopurinas durante a gravidez em mulheres com DII não foi associado a malformações congênitas, baixo peso ao nascer, pequeno para a idade gestacional ou aborto espontâneo. No entanto, houve um aumento do risco de parto prematuro. O estudo destaca a importância do aconselhamento médico para mulheres grávidas com DII para manter a remissão da doença e prevenir potenciais riscos para seus recém-nascidos. Apesar dos resultados, os autores ressaltam que o tamanho da amostra do grupo exposto às tiopurinas foi pequeno em vários estudos incluídos e a frequência de resultados adversos da gravidez foi rara em todas as populações, o que dificulta a precisão estatística. Portanto, são necessários estudos prospectivos maiores para avaliar o impacto das tiopurinas nos resultados da gravidez, com a atividade da doença controlada. (30)

4.4.4 Vacinas

Manter o cartão de vacinação atualizado é um dos pilares para evitar as doenças imunopreveníveis. No caso dos IMM este cartão, preferencialmente, deve ser atualizado, 30 dias antes de iniciar a medicação já que a resposta vacinal pode não ser a ideal após o início do medicamento. Além da imunossupressão, a própria vacina e seus potenciais de produção de defesa podem interferir na capacidade do indivíduo se proteger do agente agressor potencial.

A produção de anticorpos após a vacinação com a pneumococo conjugada 13 valente (PCV13) induz a maiores taxas de anticorpos (AC) que a pneumococo 23 valente não conjugada (PPV23). (31) Já o imunomodulador ou anti-TNF sozinhos ou combinados, diminuem as taxas de anticorpos produzidos pelas PPV23 e PCV13 quando comparado aos pacientes sem essas drogas. (31)

Para a vacina contra a hepatite B os dados são semelhantes. A taxa de produção de anticorpos à vacina HBV em pacientes com DII são menores que nos controles ($P < 0.001$), similares na DC e RCU ($P = 0.302$) e é menor nos usuários imunossuprimidos que nos controles. (32)

Frente à vacina para COVID-19 ainda há muito a se aprender. Além de sabermos que a vacina é eficaz e recomendada para todos os pacientes de idade elegível, há um possível impacto dos IMM na capacidade de produção de anticorpos neutralizantes. No entanto, como dado interessante aos usuários de IMM, o trabalho de Alexander e Cols em 2022, utilizando das vacinas ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford–AstraZeneca), BNT162b2 (Pfizer–BioNTech), e mRNA1273 (Moderna), mostrou que os IMM não impactam nos títulos de anticorpos pós vacinais. Os fatores de associação eram o IFX e o tofacitinibe. (33)

4.5 RISCOS E EVENTOS ADVERSOS

4.5.1 Eventos adversos gerais

10-20% dos usuários sofrerão de EA que necessitarão da suspensão da medicação. (2) Os eventos adversos podem ser idiossincráticos, ou seja, independentes da dose administrada, como reações alérgicas (febre, erupções cutâneas, artralgia) e pancreatite aguda, por exemplo, ou podem ser dose dependentes, como é o caso da mielossupressão e da hepatotoxicidade. (9) Os EA às tiopurinas acontecem em cerca de 20% dos casos, em geral até as três primeiras semanas de tratamento. Há uma incidência aumentada de mielossupressão durante as oito primeiras semanas de terapia. (3)

A maior metanálise direcionada para o tema envolveu 13 estudos e 1.211 pacientes. Esta aponta para mais frequente EA nas tiopurinas que placebo (evidência modesta) 10% x 5% (8 estudos, 510 pacientes ; RR 1.70, 95% CI 0.94 a 3.08; moderado grau de evidência), porém, sem impacto nos EA graves. (14)

Algumas pessoas apresentam polimorfismos genéticos da TPMT que podem interferir no metabolismo das drogas, condicionando em inativação ou redução da atividade dessa enzima, o que pode resultar em maior risco de leucopenia. Cerca de 10% da população possui diminuição da atividade da TPMT e 0,3% não tem atividade dessa enzima ou a atividade é muito baixa. (4)

A avaliação do genótipo TPMT antes do início do tratamento a fim de orientar a dosagem evidenciou eficácia em diminuir o risco de mielossupressão, em especial, leucopenia relacionada à tiopurina. (4)

A fim de se minimizar o risco de EA e melhorar a tolerabilidade da droga, seria adequado dosar a atividade funcional da TPMT antes do início da terapia e suspender o tratamento quando a atividade dessa enzima estivesse ausente. Para os pacientes que possuem atividade normal da TPMT, as tiopurinas podem ser iniciadas na dose calculada pelo peso. (6)

Apesar de o teste da TPMT ser disponível, reconhecidamente ainda é uma barreira devido ao custo, o que limita seu uso como teste de primeira linha para a maioria dos pacientes. Habitualmente, a AZA e a 6-MP são bem toleradas pelos pacientes em tratamento devido à doença inflamatória intestinal e ainda que o monitoramento laboratorial nem sempre previna a mielossupressão ou a hepatotoxicidade, pois podem apresentar início súbito, mesmo após um tratamento duradouro. (4)

As estratégias utilizadas para o início da terapia com AZA e de 6-MP envolvem a dosagem empírica e gradual da medicação ou a avaliação do genótipo da TPMT ou no teste de atividade enzimática (fenotipagem). A mais usada ainda é a dosagem empírica da medicação e dentro desta abordagem, uma das alternativas preferidas seria iniciar AZA ou 6-MP na dose alvo baseada no peso, no lugar de iniciar em dose baixa e aumentar gradativamente até que se atinja a dose alvo. (4,6)

Outra via de mielossupressão é a do metabólito 6-MMPR, o que talvez explique o fato de algumas leucopenias não guardarem relação a baixa atividade enzimática da TPMT e 6-TGN. O estudo demonstra também que as propriedades mielotóxicas de 6-MMPR e 6-TGN podem ser potencializadas por efeitos adicionais caso ocorra associação a anti-TNF. A presença simultânea de 6-MMPR e 6-TGN acima do limiar preditivo mostrou um risco altamente aumentado de leucopenia em relação à presença de apenas um dos dois aumentados. A avaliação destes metabólitos 1 semana após o início da tiopurina ajuda a identificar pacientes com risco de desenvolver leucopenia induzida pela medicação. (34)

Ademais, outros fatores de risco para ocorrência de leucopenia foram o uso de mercaptopurina em relação a azatioprina, além de baixa contagem de leucócitos basais. Enquanto idades avançadas e uso de imunobiológicos estão associados a risco de infecção durante uso de tiopurina. Segundo o estudo, uma leucopenia moderada (entre $\geq 2,0 \times 10^9 /L$ e $< 3,0 \times 10^9 /L$) seria tolerável no paciente em uso de tiopurina, não portador de variante TPMT, com acompanhamento rigoroso do leucograma e níveis dos metabólitos. (34)

Outro estudo realizado teve como objetivo determinar o valor preditivo das concentrações de ribonucleotídeos de metil-mercaptopurina (6-MMPR), uma semana após o início do tratamento para o desenvolvimento de reações adversas, especialmente hepatotoxicidade, durante as primeiras 20 semanas de tratamento em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). Os resultados mostraram que em mais de 80% dos pacientes, a hepatotoxicidade induzida por tiopurina poderia ser explicada por concentrações elevadas de 6-MMPR e os fatores de risco independentes idade, gênero e IMC, permitindo um tratamento personalizado de tiopurina em DII para prevenir falhas precoces. No entanto, cabe ressaltar que o artigo não menciona a influência específica do genótipo TPMT ou discute a dose ideal de tiopurina quanto aos efeitos adversos induzidos em pacientes com doença inflamatória intestinal. (35)

A literatura traz, pelo menos, um artigo que avalia a dose da AZA. Este randomizou em grupo A (25) com 1mg/kg/dia ou grupo B (25) 2mg/kg/dia. Na 48ª semana a remissão completa e taxa de resposta no grupo B (ITT: 50.0% e 59.1%; PP: 57.9% e 68.4%) foi significativamente maior que o grupo A (ITT: 13.0% e 17.4%; PP: 16.7% e 22.2%) ($P < 0.05$). (32.) Não houve diferença de efeitos colaterais entre os 2 grupos. A taxa de recorrência clínica da doença foi maior no grupo A x grupo B ($P = 0.042$). (36) Diante disso, orienta-se que a dose maior é melhor.

Pelo risco da mielossupressão, um hemograma deve fazer parte da avaliação no início da terapia, a cada semana por 4 semanas, quinzenalmente por mais 4 semanas e posteriormente de rotina a cada 3 meses durante o tratamento. As aminotransferases também devem fazer parte da avaliação a cada 3 meses. (3,6)

Os índices de EA é maior nos usuários de AZA/6-MP que de 5-ASA (RR 9.37, 95% CI 1.84 - 47.7), sendo os mais comuns: pancreatite, leucopenia, náusea, reações alérgicas e infecção. (14,17)

No caso do metotrexato, observa-se toxicidade mais relacionada ao sistema digestório, como náuseas, vômitos, estomatite, diarreia e dor abdominal, rash e cefaleia, sensação de frio e fadiga (6,16,26) que diminuem quando realizada a reposição de folato (1 mg/dia). (6) Raramente também pode ocorrer pancitopenia e hepatotoxicidade. O risco que mais amedronta é de ser uma droga teratogênica, devendo ser suspensa em homens e mulheres no mínimo 6 meses antes da concepção e durante a gestação. A atividade sexual em usuários deve seguir com barreira dupla até 6 meses após a suspensão da medicação. (6)

O maior trabalho que aborda o tema de EA (metanálise de 8.020 participantes), indica que a sequência de possibilidades terapêuticas de manutenção em ordem crescente de EA grave sérios é: IFX + AZA, seguido pelo ADA e seguido pelo Ustequinumabe (UST). Inclusive a taxa de EA com IFZ + AZA foi menor que a taxa de monoterapia com IFX, o que foi uma surpresa. Quando comparou infecções, IFX + AZA também foi detentor do melhor perfil de segurança, na frente de IFX sozinho e UST, ADA, Vedolizumabe e Certolizumabe. Levando o mesmo a caracterizar o IFX + AZA a melhor primeira terapia para indução e manutenção dos paciente bio-naive. (37)

4.5.2 Neoplasias

Pacientes em tratamento com tiopurinas apresentam uma associação a um leve aumento do risco de desenvolver linfoma e câncer de pele não melanoma. No entanto, é importante destacar que as taxas absolutas de ocorrência dessas neoplasias permanecem baixas. (3)

Foi investigado em uma coorte retrospectiva realizada nos EUA, o risco de câncer de pele em pacientes com DII em uso de tiopurinas. Neste estudo foi possível estabelecer relação de maior risco de desenvolver câncer de pele nos pacientes que usavam doses iguais ou acima da média diária, em relação aos que usavam em doses abaixo do limite recomendado. Portanto, seu risco benefício deve ser sempre avaliado e ponderado juntamente com a dose necessária para cada paciente. (21)

É reconhecido um risco aumentado para desenvolver neoplasias hematológicas observado em pacientes com DII em terapia com IMM. Diante disso, é prudente evitar em jovens do sexo masculino o IMM por tempo prolongado.

O risco aumentado de linfoma de células B (especialmente linfoma não Hodgkin) está associado aos pacientes com sorologia para o Epstein Baar (EBV) negativo e que são

submetidos a tratamento imunossupressor, em especial as tiopurinas, que estão associadas a um risco 2,5 vezes maior desse tipo de linfoma. Esse risco se exacerba quanto mais tempo de exposição o paciente tiver com a droga, principalmente após 1 a 2 anos nos pacientes do sexo masculino jovens e naqueles com mais de 50 anos de idade. (1,6,8)

Também há um risco aumentado de câncer ou displasia cervical de alto grau associada ao Papiloma vírus humano (HPV) em mulheres com DII em uso de imunossupressores, quando comparadas à população em geral. (6,8)

4.5.3 Infecções oportunistas

O impacto dessas drogas no desenvolvimento de infecções oportunistas, seja usada isoladamente ou em uso combinado com anti-TNF, em especial, o IFX, ainda são conflitantes. No entanto, alguns riscos específicos de infecção podem ser determinados, como é o caso de infecções virais em pacientes em uso de tiopurinas. A AZA em doses menores ou iguais a 3 mg/kg/dia, a 6-MP em doses menores ou iguais a 1,5 mg/kg/dia e o MTX em dose menor ou igual a 0,4 mg/kg/semana são considerados de baixo grau de imunossupressão. (2,8)

O herpes vírus simples (HVS), manifestado pelo herpes oral e genital, tem potencial para acarretar doença grave ou de forma recorrente em pacientes imunossuprimidos, em especial em uso de tiopurinas. Dentre as infecções oportunistas em pacientes imunossuprimidos com DII, o herpes zoster é uma das mais frequentes, sendo bastante associada às tiopurinas. (8)

A colite por citomegalovírus (CMV) pode ocorrer em pacientes imunocomprometidos com DII e pode levar a piora do prognóstico da DII ativa. A AZA possui fator de risco independente para reativação do CMV no cólon. (8)

5 CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para estes autores a AZA, 6-MP e o MTX ainda têm espaço na terapia da DC dos pacientes leves e moderados, em monoterapia substituindo o corticoide ou pós-operatório de paciente *naïve* de tratamento. Assim como a comboterapia com anti-TNF para indução e manutenção (até 12 meses) nos pacientes com doença grave ou fistulizante perianal ou no pós-operatório de pacientes que já experimentaram IMM no pré-cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. GOMOLLÓN, F. *et al.* **3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016**: Part 1: Diagnosis and Medical Management. Zaragoza, Spain: Journal of Crohn 's and Colitis, 2017.
2. MUÑOZ, F. *et al.* **Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease.** Spain: Gastroenterología y Hepatología, 2021.
3. ZALTMAN, C. *et al.* **Crohn's Disease Guidelines.** São Paulo: International Journal of Inflammatory Bowel Disease, 2018.
4. CASTEELE, N. *et al.* **American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases.** Cleveland, USA: Gastroenterology, 2017.
5. WOILLARD, J. B. *et al.* **Pharmacogenetics of immunosuppressants: State of the art and clinical implementation – recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx).** Paris, France: Therapie, 2017.
6. PAPADAKIS, M. A. *et al.* **Current Medical Diagnosis & Treatment.** USA, 2022.
7. WILSON, A. *et al.* **Pharmacokinetic profiles for oral and subcutaneous methotrexate in patients with Crohn's disease.** Ontario, Canada: Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2013.
8. TORRES, J. *et al.* **ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment.** Loures, Portugal: Journal of Crohn's and Colitis, 2020.
9. FEUERSTEIN, J. D. *et al.* **American Gastroenterological Association Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease.** Boston, USA: Gastroenterology, 2021.
10. KHAN, K. J. *et al.* **Efficacy of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Ontario, Canada: The American Journal of Gastroenterology, 2011.
11. MANTZARIS, G. J. *et al.* **Azathioprine Is Superior to Budesonide in Achieving and Maintaining Mucosal Healing and Histologic Remission in Steroid-Dependent Crohn's Disease.** Athens, Greece: Inflammatory Bowel Diseases, 2009.
12. CANDY, S. *et al.* **A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease.** Cape Town, South Africa: Gut, 1995.
13. COLOMBEL, J. F. *et al.* **Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease.** Lille, France: The New England Journal of Medicine, 2010.
14. CHANDE, N. *et al.* **Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease.** London, Canada: Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016.
15. HISAMATSU, T. *et al.* **Concerns and Side Effects of Azathioprine during Adalimumab Induction and Maintenance Therapy for Japanese Patients with Crohn's Disease: A Subanalysis of a Prospective Randomised Clinical Trial**

- [DIAMOND Study]**. Tokyo, Japan: Journal of Crohn's and Colitis, 2019.
16. ALFADHLI, A. *et al.* **Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease**. Chichester, UK: The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002.
 17. CHANDE, N. *et al.* **Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease**. London, Canada: Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015.
 18. BOYAPATI, R. K. *et al.* **Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease**. Victoria, Australia: Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018.
 19. LÉMANN, M. *et al.* **A Randomized, Double-Blind, Controlled Withdrawal Trial in Crohn's Disease Patients in Long-term Remission on Azathioprine**. Paris, France: Gastroenterology, 2005.
 20. COLOMBEL, J-F. *et al.* **Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis**. New York, USA: Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2019.
 21. ROBLIN X. *et al.* **Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial**. Saint-Etienne, France: Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2017.
 22. LOUIS, E. *et al.* and GETAID and the SPARE-Bicycle research group. **Withdrawal of infliximab or concomitant immunosuppressant therapy in patients with Crohn's disease on combination therapy (SPARE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial**. Liège, Belgium: The Lancet: Gastroenterology and Hepatology, 2023.
 23. HISAMATSU, T. *et al.* **Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomised clinical trial (DIAMOND2)**. Tokyo, Japan: Journal of Gastroenterology, 2019.
 24. PATEL, V. *et al.* **Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease**. Chichester, UK: Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008.
 25. MOSLI, M. H. *et al.* **Toward a personalized medicine approach to the management of inflammatory bowel disease**. Jeddah, Saudi Arabia: The American Journal of Gastroenterology, 2014.
 26. NGUYEN, G. C. *et al.* **American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Crohn's Disease After Surgical Resection**. Ontario, Canada: Gastroenterology, 2017.
 27. CHATU, S. *et al.* **The Role of Thiopurines in Reducing the Need for Surgical Resection in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis**. London, UK: The American Journal of Gastroenterology, 2014.
 28. GJULADIN-HELLON, T. *et al.* **Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease**. Preston, UK: Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019.
 29. DE CRUZ, P. *et al.* **Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial**. Melbourne, Australia: The Lancet, 2015.

30. ZHANG, Y. *et al.* **Association between Thiopurines Use and Pregnancy Outcomes in Female Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis.** Beijing, China: Current Pharmaceutical Design, 2021.
31. KANTSØ, B. *et al.* **Immunosuppressive drugs impairs antibody response of the polysaccharide and conjugated pneumococcal vaccines in patients with Crohn's disease.** Copenhagen, Denmark: Vaccine, 2015.
32. ALTUNÖZ, M. E. *et al.* **Patients with Inflammatory Bowel Disease Have a Lower Response Rate to HBV Vaccination Compared to Controls.** Istanbul, Turkey: Digestive Diseases and Science, 2012.
33. ALEXANDER, J. L. *et al.* **COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease (VIP): a multicentre, prospective, case-control study.** London, UK: The Lancet: Gastroenterology and Hepatology, 2022.
34. BROEKMAN, M. M. T. J. *et al.* **Risk factors for thiopurine-induced myelosuppression and infections in inflammatory bowel disease patients with a normal TPMT genotype.** Nijmegen, The Netherlands: Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2017.
35. WONG, D. R. *et al.* and TOPIC Recruitment Team. **Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease.** Sittard-Geleen, The Netherlands: Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2017.
36. ZHANG, Y. *et al.* **Standard-dose versus low-dose azathioprine in the treatment of Crohn's disease: A prospective randomized study.** Zhejiang Province, China: Journal of Digestive Diseases, 2016.
37. SINGH, S. *et al.* **Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis.** San Diego, USA: The Lancet: Gastroenterology and Hepatology, 2021.