

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**

**FERNANDO MENDONÇA VIDIGAL**

**AZATIOPRINA OU MESALAZINA PARA PREVENÇÃO DE  
OBSTRUÇÃO INTESTINAL RECORRENTE EM PACIENTES  
COM DOENÇA DE CROHN ILEOCECAL. UM ESTUDO  
CONTROLADO E RANDOMIZADO**

**Juiz de Fora - MG**

**2014**

FERNANDO MENDONÇA VIDIGAL

**AZATIOPRINA OU MESALAZINA PARA PREVENÇÃO DE  
OBSTRUÇÃO INTESTINAL RECORRENTE EM PACIENTES  
COM DOENÇA DE CROHN ILEOCECAL. UM ESTUDO  
CONTROLADO E RANDOMIZADO**

Tese de Doutorado apresentada  
ao Curso de Doutorado em  
Saúde, Programa de Pós-  
Graduação em Saúde, área de  
concentração em Saúde  
Brasileira, da Universidade  
Federal de Juiz de Fora, como  
requisito parcial para obtenção  
do Título de Doutor em Saúde.

**Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Vasconcellos Furtado**

**Juiz de Fora - MG**

**2014**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Vidigal, Fernando Mendonça.

Azatioprina ou mesalazina para prevenção de obstrução intestinal recorrente em pacientes com doença de Crohn ileocecal. Um estudo controlado e randomizado / Fernando Mendonça Vidigal. -- 2014.

61 p. : il.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientador: Maria Cristina Vasconcellos Furtado

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2014.

1. doença inflamatória intestinal. 2. doença de Crohn. 3. obstrução intestinal. 4. azatioprina. 5. mesalazina. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca, orient. II. Furtado, Maria Cristina Vasconcellos, coorient. III. Título.

FERNANDO MENDONÇA VIDIGAL

AZATIOPRINA OU MESALAZINA PARA PREVENÇÃO DE  
OBSTRUÇÃO INTESTINAL RECORRENTE EM PACIENTES  
COM DOENÇA DE CROHN ILEOCECAL. UM ESTUDO  
CONTROLADO E RANDOMIZADO

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde - área de concentração em Saúde Brasileira - Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Saúde.

Aprovada em 12 de dezembro de 2014

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Liliana Andrade Chebli

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fábio Heleno de Lima Pace

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor, amigo e orientador Júlio Maria Fonseca Chebli, meus sinceros agradecimentos e eterna gratidão pela oportunidade de participar deste projeto.

A professor a e co-orientadora Maria Cristina Vasconcellos Furtado, colega do Departamento de Cirurgia, pelos ensinamentos, pela paciência e pelo incentivo na conclusão deste trabalho.

Aos colegas do Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, pelo incentivo e pelo apoio na elaboração deste projeto.

Aos professores Alexandre Zanini e Luiz Cláudio Ribeiro, pela inestimável colaboração na análise estatística dos dados da pesquisa.

Ao amigo e colega do Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, professor Gláucio Silva de Souza, pela solidariedade e por dividirmos nossas ansiedades e dúvidas a respeito dessa doença.

Aos pacientes do Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, por participarem voluntariamente deste estudo e permitirem uma maior compreensão dos aspectos evolutivos da doença de Crohn.

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes com Doença de Crohn (DC) suboclusiva que receberam tratamento com azatioprina (AZA) tiveram menores taxas de re-hospitalização devido a todas as causas e para tratamento operatório da DC quando comparados àqueles tratados com mesalazina durante um período de três anos. Nós investigamos se a AZA também foi efetiva para a prevenção da obstrução intestinal recorrente.

**Material e Métodos:** Taxas de obstrução intestinal recorrente foram comparadas entre pacientes tratados com AZA e aqueles tratados com mesalazina. Nós avaliamos o intervalo de tempo livre de obstrução intestinal assim como a sobrevida livre de oclusão para ambos os grupos.

**Resultados:** Houve uma taxa cumulativa significativamente mais baixa de pacientes com suboclusão recorrente no grupo da AZA (43,8%) comparado ao grupo da mesalazina (79,4%; OR 3,34, 95% IC 1,67-8,6;  $p = 0,003$ ) com o número necessário para prevenir um episódio de suboclusão de 3,7 a favor da AZA. O intervalo de tempo livre de oclusão foi maior no grupo da AZA comparado ao grupo da mesalazina (28,8 vs. 18,3 meses,  $p = 0,000$ ). A sobrevida livre de oclusão aos 12, 24 e 36 meses foi significativamente maior no grupo da AZA (91%, 81%, e 72%, respectivamente) do que no grupo da mesalazina (64,7%, 35,3%, e 23,5%, respectivamente;  $p < 0.05$  para todas as comparações).

**Conclusão:** Em uma análise exploratória de pacientes com DC ileocecal suboclusiva, a terapia de manutenção com AZA é mais efetiva que a mesalazina para evitar ou postergar a obstrução intestinal recorrente durante um período de três anos de tratamento.

**Palavras-chave:** doença inflamatória intestinal; doença de Crohn; obstrução intestinal; azatioprina; mesalazina.

## ABSTRACT

**Background:** Patients with subocclusive Crohn's disease (CD) who received azathioprine (AZA) therapy had lower re-hospitalization rates due to all causes and for surgical management of CD compared to those treated with mesalazine during a 3-year period. We investigated whether AZA also was effective for prevention of recurrent bowel obstruction.

**Material and Methods:** Rates of recurrent bowel occlusion were compared between patients treated with AZA and those treated with mesalazine. We assessed the time interval-off intestinal obstruction as well as the occlusion-free survival for both groups.

**Results:** There was a significantly lower cumulative rate of patients with recurrent subocclusion in the AZA group (43.8%) compared with the mesalazine group (79.4%; OR 3.34, 95% CI 1.67-8.6;  $P=0.003$ ) with a number needed to treat in order to prevent one subocclusion episode of 3.7 favoring AZA. The occlusion-free time interval was longer in AZA compared with the mesalazine group (28.8 vs. 18.3 months;  $P=0.000$ ). The occlusion-free survival at 12, 24, and 36 months was significantly higher in the AZA group (91%, 81%, and 72%, respectively) than in the mesalazine arm (64.7%, 35.3%, and 23.5%, respectively;  $P<0.05$  for all comparisons).

**Conclusions:** In an exploratory analysis of patients with subocclusive ileocecal CD maintenance therapy with AZA is more effective than mesalazine for eliminating or postponing recurrent intestinal obstruction through 3 years of therapy.

**Key words:** inflammatory bowel disease; Crohn's disease; intestinal obstruction; azathioprine; mesalazine

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURE 1- Flowchart illustrating the progress of Crohn`s patients throughout the trial (36 months). 58
- FIGURE 2- Kaplan-Meier plot showing probability of subocclusion-free survival in Crohn`s disease patients related to time after randomization to azathioprine or mesalazine therapy. AZA patients showed significantly higher occlusion-free survival at 12, 24 and 36 months (log rank at 12 months: 0.01; at 24 months: 0.000; at 36 months: 0.001). 59



## LISTA DE TABELA

TABLE 1-	Baseline demographics, smoking status, and laboratorial data in patients with subocclusive ileocecal Crohn's disease according to therapy with azathioprine or mesalazine.	58
----------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AZA	Azatioprina
Cm	Centímetro
DC	Doença de Crohn
G	Gramma
Kg	Quilograma
Mg	Miligrama
mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
P	Probabilidade de significância
PCR	Proteína C reativa
pH	Potencial Hidrogeniônico
PIT	População com intenção de tratar
TNF alfa	Fator de necrose tumoral alfa
VHS	Velocidade de hemossedimentação

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
1.1 Considerações gerais.....	10
1.2 Considerações terapêuticas.....	16
1.3 Doença de Crohn fibroestenosante.....	21
1.4 Tratamento conservador da doença de Crohn fibroestenosante	26
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>30</b>
<b>3 MÉTODO.....</b>	<b>31</b>
3.1 Recrutamento dos pacientes.....	31
3.2 Esquemas de tratamento.....	33
3.3 Desenho do estudo e seguimento.....	35
3.4 Avaliação da eficácia.....	38
3.5 Cálculo do tamanho da amostra.....	38
3.6 Análise estatística.....	39
<b>4- CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBIOLGRÁFICAS.....</b>	<b>41</b>
<b>APÊNDICE – Artigo publicado.....</b>	<b>54</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Considerações gerais

A doença de Crohn (DC) caracteriza-se por uma reação inflamatória crônica da parede intestinal que parece resultar de interações complexas entre a susceptibilidade de genes, o meio ambiente e o sistema imune, levando finalmente a um desequilíbrio do sistema imunológico. Este desequilíbrio, ou atividade da doença, resulta da resposta imune mucosa desorganizada à antígenos de bactérias entéricas e é traduzido por inflamação mucosa do trato gastrointestinal e/ou manifestações extra intestinais (MINDERHOUD *et al.*, 2007).

Esta inflamação anormal é geralmente transmural e envolve células imunoinflamatórias, fibroblastos e células endoteliais. Algumas dessas células são resistentes à apoptose, mantendo a reação inflamatória e produzindo uma ampla gama de citocinas que induzem a produção de proteases, metaloproteinases e fatores de crescimento envolvidos em tecido de cicatrização. Em alguns casos, essa remodelação tecidual acaba por determinar estenose intestinal caracterizada por fibrose mucosa e submucosa com deposição anormal de colágeno, assim como, hiperplasia muscular (LOUIS *et al.*, 2008).

A doença é caracterizada por crises recorrentes, que se alternam por períodos de inatividade e remissão. Isto implica que a maioria dos doentes necessita usar medicação por um longo período de suas vidas, principalmente

para a manutenção da remissão e, de modo intermitente, o uso de terapia adicional no caso de uma agudização.

Cerca de 40% a 50% dos pacientes apresentam doença ileocólica na época do diagnóstico, 30% terão doença isolada do intestino delgado e outros 30%, doença colônica pura (VERMEIRE *et al.*, 2006). Apesar da preferência pelo intestino delgado e pelo colo, pode haver envolvimento de qualquer parte do trato gastrointestinal. Fatores genéticos podem desempenhar um papel na localização da doença nos diversos segmentos intestinais (CUTHBERT *et al.*, 2002; NEWMAN *et al.*, 2004). Envolvimento jejunoileal extenso, avaliado em longo prazo, ilustra um sub-grupo especial de DC que, historicamente, responde mal ao tratamento e frequentemente necessita de tratamento cirúrgico e suporte nutricional prolongado (FREEMAN, 2009).

A doença se apresenta como um distúrbio crônico, persistente e destrutivo, com formas distintas de comportamento clínico que podem, em parte, serem determinadas geneticamente (ABREU *et al.*, 2002; HELIÖ *et al.*, 2003). Ela também é progressiva, embora a taxa de progressão possa ser modificada pelo uso de alguns medicamentos (p. ex. imunomoduladores e biológicos) ou tratamento cirúrgico, ao menos por um período de tempo. Parece que a doença começa com um processo inflamatório que evolui progressivamente para uma doença mais complexa com formação de estenose e de fístula. Entretanto, pode também se apresentar inicialmente como uma doença já avançada e clinicamente complexa, com estenoses jejunoileais múltiplas ou com uma grande massa inflamatória, algumas vezes com fístula profundamente penetrante (FREEMAN, 2009). Alguns autores têm sugerido que a doença recorrente pode ser devida a uma resposta clínica padronizada,

possivelmente relacionada a fatores regulatórios genéticos, como por exemplo, estenoses recidivantes na região ileocecal após ressecção, levando a novas ressecções. Do mesmo modo, podem ocorrer eventos penetrantes recorrentes com formação de fístulas e de abscessos (GREENSTEIN *et al.*, 1988). Alguns estudos têm sugerido que a expressão clínica fenotípica da DC difere substancialmente dependendo da idade ao diagnóstico (HARPER *et al.*, 1986; FARMER, MICHENER, 1979; POLITO *et al.*, 1996). A doença desenvolvendo precocemente na criança e no adolescente tende a ser mais grave, frequentemente resultando em complicações significantes, incluindo estenoses e/ou fístulas. Ela é muito mais extensa, envolvendo múltiplos locais nos intestinos delgado e grosso, com uma frequência maior de envolvimento do trato gastrointestinal alto (FREEMAN, 2004a; b; VERNIER-MASSOUILLE *et al.*, 2008.). Estudos comparativos também mostraram diferenças significativas na expressão clínica para crianças e adultos, assim como, no idoso (FREEMAN, 2004a; FREEMAN, 2005; FREEMAN, 2007).

Uma sistematização elaborada durante o Congresso Mundial de Gastroenterologia de Viena em 1998, classificou a DC levando-se em consideração a idade ao diagnóstico, a localização e o comportamento. Quanto a esse último, a doença foi considerada como não estenosante/não penetrante (fenótipo B1), estenosante (fenótipo B2) e penetrante (fenótipo B3) (GASCHE, 2000).

Um fenótipo fibroestenósante é caracterizado pela presença de estenose clinicamente significante levando a sintomas oclusivos ou suboclusivos. O fenótipo penetrante é caracterizado por fístulas originárias do intestino que podem acometer outras alças intestinais e demais vísceras ocas.

Também pode se apresentar como fístulas enterocutâneas, abscessos intraperitoneais e, raramente, como peritonite. Estas lesões fistulizantes abdominais originam-se na maioria das vezes proximal a uma estenose e, podem, portanto, serem consideradas como uma complicação destas lesões estenosantes (KELLY; PRESHAW, 1989; TONELLI, 1995).

Um fenótipo inflamatório é caracterizado pela ausência de complicações perforantes ou fibroestenoses. O fenótipo na DC não é um fenômeno isolado e independente. Além da possível influência de fatores endógenos (influência genética na reação inflamatória e remodelação tecidual) e exógenos (fumo), o fenótipo ao diagnóstico dependerá de vários outros parâmetros, tais como, a demora entre o início dos sintomas e o diagnóstico ou a localização da doença. Estenoses, por exemplo, desenvolvem-se mais frequentemente no intestino delgado do que no colo (LOUIS *et al.*, 2008).

O curso da doença pode ser determinado por vários fatores, incluindo a intensidade das agudizações. Ao lado disso, a frequência das agudizações e as complicações intestinais e extraintestinais decorrentes influenciarão o tipo de tratamento a ser empregado. Estas complicações podem levar a consequências maiores e muitas vezes irreversíveis, tais como lesões perianais complexas e graves, estoma intestinal, ressecções intestinais extensas, síndrome do intestino curto ou mesmo à morte.

Estas consequências finais, mas também o número e a gravidade das agudizações, as complicações desenvolvidas e os tratamentos utilizados, incluindo cirurgia, todos contribuem para o curso da doença. (LOUIS *et al.*, 2008). Louis *et al.* acompanharam a evolução da DC em 297 pacientes durante 25 anos e mostraram uma nítida mudança de comportamento durante o seu

curso, ao passo que a localização permaneceu estável. Enquanto a maioria teve doença não complicada ao diagnóstico (fenótipo B1) muito poucos permaneceram livres de complicações após o período de seguimento. Quando se considerou a doença estenosante observou-se que a maioria dos pacientes desenvolveu esta complicação dentro de 10 anos e que uma minoria progrediu para a forma penetrante (LOUIS *et al.*, 2001).

O fenótipo pode influenciar o curso da doença uma vez que a apresentação fibroestenósante ou perfurante já é um sinal de complicação. Por si só, um fenótipo pode indicar a necessidade de cirurgia ou do uso de drogas imunossupressoras ou biológicas. Fora isso, o seu valor preditivo ao diagnóstico é mais difícil de imaginar, uma vez que este é um processo dinâmico e, após 10 anos, quase metade dos pacientes com fenótipo inflamatório ao diagnóstico irá desenvolver complicações fibroestenósantes ou penetrantes que afetarão o curso da doença. Além disso, apenas uma minoria de pacientes permanecerá livre de complicações (30% aos 10 anos e menos de 20% aos 20 anos) e, entre pacientes que desenvolvem complicações, estas irão ocorrer com uma demora variável após o diagnóstico (LOUIS *et al.*, 2001).

Isto sugere uma tendência diferente para desenvolver complicações; por exemplo, pacientes que têm complicações ao diagnóstico são mais propensos para complicações futuras. Esta diferença pode, portanto, influenciar o curso da doença (LOUIS *et al.*, 2008).

Alguns estudos tentaram definir fatores preditivos para o desenvolvimento de uma doença grave ou incapacitante ao longo do tempo. Dentre esses, destaca-se o desenvolvimento de doença incapacitante, definida por sintomas crônicos, a necessidade de cirurgia, o tratamento com



imunossupressores e agentes biológicos e as hospitalizações. Doença perianal em jovens ao diagnóstico e necessidade do uso de esteroides para tratar a primeira crise foram também associados com doença incapacitante (BEAUGERIE *et al.*, 2006). Em outro estudo, Loly *et al* (2008). confirmaram esses achados, principalmente a presença de doença perianal ao diagnóstico. Além disso, a doença estenosante ou penetrante e a doença perianal associada à perda de peso, febre e trombocitose foram associadas à doença grave, definida por ressecção cirúrgica de dois segmentos intestinais (ou ao menos 70 cm), ressecção de qualquer segmento de colo, doença perianal complexa ou um estoma definitivo.

A inflamação na DC é caracterizada por várias lesões mucosas: eritema, edema, pseudopólipos, úlceras aftoides (longitudinais) e úlceras (MODIGLIANI; MARY, 1987). Em 1989, o grupo francês de estudos terapêuticos das afecções inflamatórias digestivas desenvolveu um índice endoscópico para avaliação da gravidade da inflamação mucosa na DC (CDEIS) (MARY; MODIGLIANI, 1989). O índice baseia-se nos achados endoscópicos das lesões citadas em cinco segmentos do intestino (íleo, colo direito, colo transversal, colo esquerdo e reto), tendo sido utilizado como marcador de cicatrização de mucosa em vários ensaios terapêuticos. Na atualidade, tem sido considerado o mais adequado para avaliação de inflamação mucosa na doença de Crohn.

Outros métodos, incluem o escore endoscópico simples para DC (SES-CD) (DAPERNO *et al.*, 2004) e o escore de Rutgeers desenvolvido para avaliar a presença e a gravidade de recorrência endoscópica no íleo terminal

após ressecção ileocecal (RUTGEERTS *et al.*, 1984; RUTGEERTS *et al.*, 1990)

Índices clínicos de atividade da doença também têm sido utilizados, sendo o Índice de Atividade da DC (CAI) o mais usado e amplamente aceito em ensaios clínicos (BEST *et al.*, 1976). Outros métodos incluem o índice de Harvey Bradshaw (ou índice simples) (HARVEY; BRADSHAW, 1980) e o índice de van Hees ou Dutch (van HESS *et al.*, 1980). Alguns relatos mostraram que estes índices correlacionam-se mal com a atividade de doença endoscópica (MODIGLIANI *et al.*, 1990; CELLIER *et al.*, 1994).

Além destes, um questionário de qualidade de vida (IBDQ) e marcadores laboratoriais e fecais constituem métodos adicionais para avaliação de atividade de doença. No entanto, a endoscopia continua indispensável para determinar se os sintomas são devidos à inflamação ativa e para monitorar os efeitos de diferentes intervenções terapêuticas em pacientes com DC (MINDERHOUD *et al.*, 2007).

## **1.2 Considerações terapêuticas**

Rutgeerts *et al.* (1990) mostraram que 75% dos pacientes já têm novas lesões à endoscopia um ano após a cirurgia. Estas novas lesões recorrentes após hemicolectomia direita e anastomose ileocólica são tipicamente encontradas no íleo.

O risco relatado de reoperações varia entre 20% e 70% dependendo principalmente do tempo de seguimento (MEKHJIAN *et al.*, 1979; WHELAN *et al.*, 1985; RUTGEERTS *et al.*, 1990; MICHELASSI *et al.*, 1991).

Esses dados indicam a necessidade de estratégias objetivando interromper ou retardar a evolução natural da doença. Os avanços médicos na DC durante os últimos anos têm alterado os objetivos do tratamento. Antes da era dos agentes imunossupressores e biológicos, o objetivo principal do tratamento era conseguir remissão clínica. No entanto, a melhora dos sintomas não é satisfatória por muito tempo e a modificação do curso clínico tem se tornado um objetivo maior. Uma vez que os sintomas clínicos refletem em parte a inflamação mucosa superficial e/ou transmural, os tratamentos que induzem à cicatrização da mucosa intestinal podem, portanto, fornecer benefícios clínicos. As avaliações endoscópicas para aferir a cicatrização mucosa, junto com a necessidade para hospitalizações e cirurgias, são estudadas como marcadores de mudanças no curso natural da doença (VERMEIRE *et al.*, 2006).

O armamentário médico para DC consiste de corticosteroides, antibióticos, aminossalicilatos, imunomoduladores e terapias biológicas (por exemplo, os bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa – TNF alfa). Para a maioria destas drogas ainda não está completamente definido em que momento elas devem ser introduzidas. Em particular, não está claro se o tratamento mais agressivo após o diagnóstico irá retardar o curso natural da doença (VERMEIRE *et al.*, 2006).

Corticosteroides são drogas muito eficientes para suprimir a inflamação aguda. O seguimento em curto prazo (30 dias) de um primeiro curso de esteroides mostra que aproximadamente 60% dos pacientes terão uma resposta completa; 30% terão uma resposta parcial e 10% a 15% não irão responder. Após um ano, apenas um terço dos pacientes terá uma resposta

mantida (MUNKHOLM *et al.*, 1994; FAUBION *et al.*, 2001). Corticosteroides não são eficazes na manutenção da remissão ou na prevenção de novas crises de agudização, assim como, não cicatrizam mucosa (TRAVIS *et al.*, 2006). Dois estudos randomizados e duplo-cegos estudaram a eficácia da budesonida versus placebo. Não houve diferença significativa na taxa de recorrência, mostrando que corticosteroides não alteram o curso natural da doença (EWE *et al.*, 1999; HELLERS *et al.*, 1999).

Os imunomoduladores, como a azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina, e o antagonista do folato, o metotrexate, têm se mostrado superiores na indução, mas particularmente na manutenção da remissão da DC. No estudo “Candy-Wright”, 63 pacientes com DC ativa tratados com prednisolona foram randomizados tanto para AZA (2,5 mg/kg/dia) ou placebo. No controle com 15 meses, 42% dos pacientes que receberam AZA e 7% dos pacientes que receberam placebo estavam em remissão ( $p=0,001$ ) (CANDY *et al.*, 1995).

Um estudo multicêntrico placebo/controlado com 55 crianças distribuídas aleatoriamente para receberem 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg/dia) ou placebo mostrou uma evolução superior com um tempo de uso e dose cumulativa de esteroides mais baixas no grupo que recebeu 6-mercaptopurina. Além do mais, somente 9% dos pacientes em remissão no grupo da mercaptopurina apresentaram recidiva, comparado com 47% do grupo controle ( $p= 0,007$ ) (MARKOWITZ *et al.*, 2000). Metotrexate também se mostrou eficaz tanto na indução como no tratamento de manutenção da DC, com menos recidivas e menos necessidade de esteroides (FEAGAN *et al.*, 1995; FEAGAN

*et al.*, 2000), além de propiciar remissão histológica e cicatrização da mucosa (KOSAREK *et al.*, 1989; PANACCIONE, 2005).

Embora imunossupressores estejam sendo usados cada vez mais e também mais precocemente após o diagnóstico, o seu efeito sobre a história natural da doença e a necessidade de tratamento cirúrgico permanecem em grande parte desconhecido. A AZA tem sido usada por muitos médicos como droga de escolha após a cirurgia para prevenir a recidiva da doença, embora, até recentemente sem uma evidência clara. Em um estudo de Ardizzone *et al.* (2004), a AZA mostrou-se mais eficaz que a mesalazina na prevenção de recidiva clínica em pacientes com ressecção intestinal prévia. Em outro estudo, multicêntrico, de Hanauer *et al.*, 6-mercaptopurina, mesalazina e placebo foram comparados para prevenção de recorrências clínica, radiológica e endoscópica após ressecção e anastomose ileocólica. Um total de 131 pacientes foi randomizado. No controle com dois anos, as recorrências clínica e endoscópica foram mais baixas em pacientes recebendo mercaptopurina, em comparação com mesalazina ou placebo (HANAUER *et al.*, 2004)

Nos anos 1990, foi introduzida a terapia biológica, projetada para bloquear ou neutralizar citocinas pró-inflamatórias que desempenham papel na patogênese da DC. O TNF alfa é a principal citocina envolvida e as suas concentrações encontram-se aumentadas no soro, nos tecidos e nas fezes dos pacientes acometidos (VERMEIRE *et al.*, 2006). Infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico humano e de camundongo contra o TNF alfa, é uma terapia muito eficaz para o tratamento da DC luminal refratária e fistulizante (HANAUER *et al.*, 2002; SANDS *et al.*, 2004). Nos estudos ACCENT I e ACCENT II quase 80% dos pacientes apresentaram melhora rápida dos seus

sintomas e quase 50% tiveram remissão completa. Em uma avaliação endoscópica no estudo ACCENT I mostrou-se que a cicatrização mucosa foi associada com menos hospitalizações, intervenções cirúrgicas e internações em unidade de terapia intensiva, sugerindo, dessa forma, que a progressão natural da DC poderia ser alterada (RUTGEERTS *et al.*, 2006).

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante e totalmente humano contra o TNF alfa. Entre os principais estudos que levaram à sua autorização para o tratamento da DC refratária, estão o estudo CLASSIC (HANAUER *et al.*, 2006); o estudo CLASSIC II (SANDBORN *et al.*, 2007a) e os estudos CHARM (COLOMBEL *et al.*, 2007) e GAIN (SANDBORN *et al.*, 2007b).

O certolizumabe pegol é um fragmento de ligação ao antígeno (Fab) peguilado humanizado que se liga ao TNF alfa. Dois grandes estudos de Fase III controlados com placebo, os PRECISE 1 e 2, foram realizados para avaliar a eficácia do certolizumab pegol na indução e na manutenção da resposta em pacientes com DC. Embora nenhum estudo comparativo tenha avaliado a eficácia entre os três diferentes inibidores do TNF alfa, eles mostram eficácias similares, particularmente na manutenção da remissão (CLARK *et al.*, 2007; BEHM, BICKSTON, 2008).

Lionetti *et al.* (2003) mostraram que o tratamento mais agressivo e precoce para DC em pacientes pediátricos está associado com melhores resultados. Utilizando infliximabe, os autores observaram melhor resposta em crianças com duração de doença menor que um ano quando comparado com crianças com mais de um ano de doença. Uma remissão de longo prazo com o uso do infliximabe também foi observada em crianças com DC em fase inicial no estudo de Kugathasan *et al.* (2000).

Um estudo randomizado controlado comparou administração precoce de infliximabe e AZA (terapia “top down”) com terapia convencional (“step up”) em pacientes com DC recente. Após dois anos de seguimento foi observada cicatrização mucosa completa em 75% dos pacientes no grupo “top down” comparado com 21% do grupo “step up”. É de se notar que no grupo “top down” o intervalo das doses foi de 16 semanas contra oito semanas no “step up”. Este estudo mostrou que um tratamento mais agressivo e mais precoce pode induzir uma remissão mais profunda e duradoura, resultando em menor necessidade para tratamento subsequente (HOMMES *et al.*, 2005).

Estas observações indicam que o tratamento precoce com antagonistas do TNF alfa e tiopurinas é superior às abordagens convencionais na indução da remissão e na cicatrização da mucosa. O desafio final será identificar os pacientes que provavelmente apresentarão uma evolução progressiva e incapacitante da doença. Neste grupo, o primeiro ano pode representar a janela de oportunidade para se alterar a evolução da doença com um tratamento agressivo. Para definir se o tratamento de manutenção ideal consiste em antagonistas do TNF alfa e/ou imunomoduladores, deve-se ponderar os possíveis riscos da terapia combinada (FIDDER *et al.*, 2010).

### **1.3 Doença de Crohn fibroestenossante**

A DC fibroestenossante ocorre em 12% a 54% dos pacientes, dependendo da população estudada. Está associada com morbidade significativa e prejuízo na qualidade de vida. É caracterizada por estreitamento luminal demonstrado por exames radiológico, endoscópico ou cirurgia;

associada com dilatação pré-estenótica e/ou sinais e sintomas obstrutivos (STONE *et al.*, 1977; GOLDBERG *et al.*, 1979; COSNES *et al.*, 2002). A maioria das estenoses localiza-se no intestino delgado distal, com estenose duodenal em 5% (GOLDBERG *et al.*, 1979) e colônica em 5% a 17% dos pacientes (FARMER *et al.*, 1976; YAMAZAKI *et al.*, 1991). A prevalência aumenta com o tempo de evolução da doença. Cosnes *et al.* (2002) mostraram complicações estenosantes em 12% e 18% dos pacientes após cinco e 20 anos de seguimento. Em outro estudo, uma mudança no comportamento da doença culminou em doença estenosante em 27,1% dos pacientes após 10 anos de evolução (LOUIS *et al.*, 2001).

A obstrução luminal pode resultar de fatores diretamente relacionados ao processo primário da doença, ou fatores associados, relacionados ou não. Há indícios consistentes de que a doença fibroestenósante seja, em parte, determinada por mutações genéticas. NOD2, até o momento o mais bem caracterizado gene na DC, tem sido associado com o fenótipo fibroestenósante ileal (ABREU *et al.*, 2002). O processo primário envolve inflamação que resulta em lesão tecidual e é seguido por um processo de reparo que leva à fibrose.

Pacientes com DC têm o risco aumentado para a ocorrência de adenocarcinoma do intestino delgado, embora, este tumor seja raro quando comparado com tumores do colo (CHEN *et al.*, 1994). Devido a possível sintomatologia similar, a diferenciação entre obstrução associada à doença daquela resultante de adenocarcinoma é difícil e a malignidade pode ser encontrada inesperadamente durante a operação. O risco de desenvolvimento



aumenta após 10 anos de doença e o diagnóstico raramente é feito no pré-operatório (PALASCAK *et al.*, 2005).

O diagnóstico de obstrução intestinal secundária à DC é sugerido pela apresentação clínica e não difere dos casos de outras etiologias. Em 10,8% dos casos constitui a primeira manifestação da doença (LOUIS *et al.*, 2001). Muitas estenoses estão dentro da área de alcance da endoscopia, dentre elas, a colônica, a do íleo terminal, a duodenal e algumas estenoses anastomóticas. A maior vantagem da endoscopia é sua capacidade de visibilizar e realizar biópsias, auxiliando na diferenciação entre inflamação e fibrose, além de avaliar o potencial de malignidade ou de doenças infecciosas (KAUSHIK *et al.*, 1996; MANSARI *et al.*, 2001).

A avaliação por métodos de imagem é feita inicialmente por meio de radiografias do abdome para confirmar o diagnóstico de obstrução intestinal e obter informações adicionais a respeito da localização e do grau (se parcial ou completa). Atualmente, a tomografia computadorizada de abdome tem sido muito utilizada na maioria dos centros médicos, principalmente associada com enterografia peroral, com o objetivo de se conseguir imagens do intestino delgado e diagnosticar afecções extra-luminais (DOERFLER *et al.*, 2003; WOLD *et al.*, 2003) Em virtude da natureza recorrente da DC obstrutiva e da exposição à radiação, a ultrassonografia tem sido proposta para o diagnóstico da obstrução dos intestinos delgado e grosso. Quando associada a contraste oral, utilizando preparação com polietilenoglicol, pode aumentar a sua acurácia (FOLVIK *et al.*, 1999).

A ressonância magnética, usando um agente de contraste para opacificação e distensão intestinais, melhora sua resolução e apresenta

sensibilidade maior que a tomografia (LOW *et al.*, 2000) e a enteróclise radiográfica (UMSCHADEN *et al.*, 2000).

A determinação do mecanismo responsável pela obstrução (inflamação ou fibrose) é de importância fundamental para o planejamento do tratamento. Quando a causa da estenose deve-se a componente inflamatório, o tratamento clínico pode oferecer bons resultados, enquanto que para a estenose fibrótica, medidas mecânicas são necessárias. Apesar da importância do estabelecimento da natureza da estenose na abordagem terapêutica, existem poucos dados controlados disponíveis com relação aos métodos para diferenciação entre estenoses fibrótica e inflamatória (LAHAT; CHOWERS, 2007). Sinais e sintomas clínicos podem ser úteis, mas não podem afirmar definitivamente que a inflamação ativa seja a causa de uma determinada estenose.

Testes laboratoriais que servem de marcadores de inflamação podem ser utilizados; os mais usados são a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR). No entanto, a correlação de tais marcadores com a atividade da doença é incompleta e pode depender do fenótipo (SACHAR *et al.*, 1990). Maconi *et al.* (1998) mostraram que os níveis de PCR correlacionaram com estenose associada a inflamação transmural e escore de edema submucoso na histologia, entretanto, a causa da estenose é apenas deduzida, uma vez que a inflamação ativa pode estar presente em outro local. Estudos endoscópicos e de imagem podem oferecer alguma orientação a respeito do componente inflamatório de uma estenose, mas, uma indicação clara nem sempre é possível (LAHAT; CHOWERS, 2007).

Possibilidades adicionais para determinar o grau de componente inflamatório como causa de uma estenose incluem a ultrassonografia com doppler, a ressonância magnética e o PET-TC. Estas técnicas permitem observar diretamente a imagem do segmento intestinal envolvido. Apesar de alguns estudos mostrarem resultados satisfatórios (van OOSTAYEN *et al.*, 1997; MACONI *et al.*, 1998; NEURATH *et al.*, 2002; FLORIE *et al.*, 2005), a introdução do seus usos de rotina na prática clínica requer estudos adicionais.

Portanto, se a natureza da estenose permanece incerta e a condição do paciente não impõe uma intervenção cirúrgica de urgência, tratamento com altas doses de esteroides pode ser usado como prova terapêutica. Resposta clínica satisfatória com alívio dos sintomas de obstrução sugere um componente inflamatório significativo. Entretanto, a ausência de resposta não descarta completamente um componente inflamatório, uma vez que nem todos os pacientes são responsivos aos esteroides (VADER *et al.*, 2006).

Nas estenoses que não respondem ao tratamento clínico, ou quando fixas e fibróticas, a ressecção cirúrgica e a anastomose podem significar solução imediata para o problema, especialmente no caso de doença ileocólica. Entretanto, a recorrência da doença é frequente, inicialmente inflamatória e subsequentemente fibrótica, necessitando de reoperação em 50% dos pacientes após 10 anos (HELLERS, 1979; MICHELASSI *et al.*, 1991; BORLEY *et al.*, 1997). Este ciclo repetitivo de inflamação, estenose e a necessidade de ressecção cirúrgica pode potencialmente resultar em síndrome do intestino curto com o risco cumulativo de vários procedimentos cirúrgicos. Dentro deste contexto, a busca por estratégias conservadoras, introduziu tanto a enteroplastia quanto o tratamento endoscópico das estenoses. A dilatação

com balão hidrostático é indicada para estenoses sintomáticas relativamente curtas (máximo de 5 cm), de anastomoses ileocolônicas ou de estenoses intrínsecas do colo (van ASSCHE *et al.*, 2007).

A maioria das estenoses dilatadas com sucesso são da ordem de 2 cm a 4 cm de extensão. Estenoses mais longas, anguladas e complexas associadas a trajetos fistulosos, são contraindicações relativas para dilatações e normalmente não são consideradas para tratamento endoscópico (KOLTUN, 2007). As taxas de sucesso em curto prazo são usualmente altas, variando de 72% a 96%, entretanto, somente 40% dos pacientes obtém remissão por dois anos (LAHAT; CHOWERS, 2007). A recorrência dos sintomas após dilatação com balão foi relatada em 13% a 100% dos pacientes, entretanto, nem todos necessitaram de cirurgia. A dilatação repetida é uma opção válida, mas o tempo livre de sintomas será o principal parâmetro para decidir entre tratamento cirúrgico e dilatação endoscópica (van ASSCHE *et al.*, 2007).

#### **1.4 Tratamento conservador da doença de Crohn fibroestenossante**

Trabalhos publicados sobre tratamento conservador da obstrução intestinal na DC consistem de pequenos estudos observacionais. Yaffe e Korelitz (1983) estudaram 26 pacientes com DC e obstrução aguda do intestino delgado diagnosticada pela radiografia de abdome. Os doentes hospitalizados receberam hidratação e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por via intravenosa, antibióticos e drenagem intestinal, enquanto os pacientes ambulatoriais foram tratados com prednisona (60mg/dia) e dieta líquida. Em 25 pacientes houve resolução completa da obstrução (clínica e radiologicamente)

dentro de 72 horas. O tempo de seguimento foi de 52 meses, sendo que sete pacientes permaneceram assintomáticos e 18 tiveram sintomas recorrentes; destes, nove foram operados eletivamente devido à obstrução recorrente.

Em outro estudo, 11 pacientes com estenose inflamatória do íleo terminal e do colo foram tratados com infliximabe. Nove pacientes tornaram-se assintomáticos após uma infusão de infliximabe e permaneceram em remissão por mais de 18 meses (HOLTMANN *et al.*, 2003). Resultados satisfatórios com o uso de infliximabe foram também obtidos em 15 pacientes com DC estenosante e fistulizante (PALLOTTA *et al.*, 2008). Samini *et al.* avaliaram retrospectivamente o tratamento clínico de pacientes com DC estenosante e fistulizante. A maioria dos doentes com doença estenosante recebeu corticosteroides. Outras medicações incluíram antibióticos, imunomoduladores e agentes biológicos. A localização da doença foi a única variável que teve impacto no resultado com 30 dias de tratamento: 75% dos pacientes com doença ileal tiveram resposta parcial ou completa ao tratamento comparado com 38% dos pacientes com doença ileocolônica ( $p = 0,026$ ). Aos 90 e 180 dias nenhuma variável esteve associada com o sucesso do tratamento, sendo que 50% dos pacientes com doença estenosante necessitaram de cirurgia em média um ano após o tratamento. Embora uma resposta razoável tenha sido observada em curto prazo, as taxas de recidiva clínica e/ou necessidade de cirurgia durante o seguimento foram substanciais, sugerindo que a durabilidade da resposta é baixa. Os autores consideraram que o tratamento cirúrgico deva ser a intervenção de primeira linha em pacientes com DC estenosante (SAMIMI *et al.*, 2010).

Alguns destes estudos suportam a possibilidade de tratar de maneira conservadora a doença obstrutiva com componente inflamatório usando regime de drogas comumente aceitas. No entanto, faltam estudos prospectivos e controlados comparando diferentes esquemas de tratamento e evolução a longo prazo.

Apesar dos avanços recentes no manuseio de pacientes com DC, os sintomas oclusivos e subocclusivos observados principalmente no fenótipo fibroestenósante, particularmente na presença de estenoses clinicamente significantes, permanecem um problema clínico desafiador. Embora, não exista dúvida de que a intervenção cirúrgica esteja indicada para estenose ileocecal obstrutiva que não responde ao tratamento clínico, a melhor abordagem para a DC associada à suboclusão intestinal que respondeu ao tratamento clínico permanece controversa.

A história natural da DC ileocecal após o primeiro episódio de suboclusão intestinal resolvida sem cirurgia não tem sido bem estabelecida, mas, evidências crescentes sugerem uma progressão em direção à oclusão intestinal irreversível, necessitando finalmente de ressecção cirúrgica (SAMIMI *et al.*, 2010). Embora o tratamento cirúrgico seja necessário na maioria desses pacientes, as estenoses sintomáticas tendem a recidivar após a remissão induzida cirurgicamente, o que leva a ressecções repetidas e, eventualmente à síndrome do intestino curto e à falência intestinal tardia (BLUN; KATZ, 2009).

Com base nestes conceitos, o tratamento clínico que potencialmente controle a inflamação intestinal e talvez retarde ou previna a evolução para obstrução intestinal fibrótica seria uma abordagem lógica. A prevenção da obstrução intestinal recorrente é um desafio com a eficácia do tratamento

medicamentoso, incluindo as tiopurinas; um assunto de debate e pouco avaliado, uma vez que nenhum ensaio controlado tem sido publicado avaliando o tratamento clínico neste cenário.

Tem-se como hipótese que o tratamento subsequente com AZA em pacientes com DC recuperando do primeiro episódio de oclusão intestinal sem necessidade de cirurgia é seguro e pode resultar em uma diminuição da taxa de obstrução recorrente.

## **2 OBJETIVO**

O objetivo deste estudo prospectivo, controlado e randomizado foi avaliar a eficácia da AZA quando comparada com a mesalazina na prevenção ou retardo da obstrução intestinal recorrente em pacientes com DC do íleo distal e/ou colo direito que responderam ao tratamento conservador no primeiro episódio de suboclusão intestinal.



### **3. MÉTODO**

#### **3.1 Recrutamento dos pacientes**

Entre dezembro de 2003 e novembro de 2007, pacientes adultos, no Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, com DC limitada ao íleo terminal e/ou colo direito, que apresentaram o primeiro episódio de suboclusão intestinal com resolução sem necessidade de intervenção cirúrgica dentro das 72 horas de instalação dos sintomas, foram convidados a participar do estudo. O diagnóstico de DC foi estabelecido previamente por uma combinação de achados clínicos típicos, radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos. (LAHAT; CHOWERS, 2007; FREEMAN, 2009)

À admissão, os pacientes foram caracterizados como portadores de suboclusão intestinal se apresentassem: 1) sintomas clássicos de instalação recente sugestivos de obstrução mecânica, tais como, dor abdominal tipo cólica, vômitos, distensão abdominal e constipação intestinal. 2) à ausculta, presença de ruídos hidroaéreos hiperativos, metálicos, de alta intensidade. 3) características peculiares de dilatação do intestino delgado e presença de níveis hidroaéreos nas radiografias de abdome em ortostatismo e decúbito dorsal. 4) achados sugestivos de obstrução do intestino delgado na tomografia computadorizada de abdome realizada na admissão, que também permitiu excluir a presença de um abscesso abdominal.

Critérios de inclusão foram: idade igual ou superior a 18 anos e igual ou inferior a 65 anos, DC restrita à região ileocecal e primeiro episódio de

suboclusão intestinal resolvida sem necessidade de tratamento cirúrgico. Pacientes também eram aptos a participar se estivessem recebendo concomitantemente tratamento com aminossalicilatos, com uma dosagem estável por pelo menos quatro semanas, antes do ingresso no estudo.

Critérios de exclusão incluíram: idade abaixo de 18 anos ou acima de 65 anos, oclusão intestinal refratária ao tratamento clínico instituído durante 72 horas, necessidade de intervenção cirúrgica de urgência para outras complicações relacionadas à DC, estenoses intestinais múltiplas, fístulas internas, infecções sistêmicas em andamento, evidências de um abscesso intra-abdominal, intolerância conhecida ou contraindicações ao uso de AZA ou mesalazina, uso de terapias investigacionais ou esteroides sistêmicos nas quatro semanas anteriores à inscrição no estudo, história de doença dependente de corticoides e uso anterior de terapia com antagonistas TNF alfa, talidomida ou qualquer droga imunossupressora. Foram também excluídos, pacientes com história prévia de neoplasia e cirurgia abdominal ou pélvica, infecção grave nos três meses anteriores, uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas, ou doenças associadas clinicamente significantes. Pacientes que desejavam engravidar durante o estudo, grávidas ou amamentando também foram impedidas de participar e aquelas com potencial para engravidar necessitaram apresentar um teste de gravidez negativo, sendo solicitado que utilizassem um método efetivo de contracepção durante todo o período do estudo.

O protocolo do estudo foi definido de acordo com a declaração de Helsinki, normas de boa prática clínica e requisitos regulatórios aplicáveis. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em humanos do nosso hospital foi

obtida, assim como, consentimento informado de todos os pacientes antes de sua inscrição. Um supervisor de dados de segurança, não conhecedor dos dados dos pacientes, revisou todos os eventos adversos graves, com atenção particular a qualquer óbito ocorrido durante a pesquisa. Um processo foi fornecido para notificar os dois principais pesquisadores se quaisquer tendências fossem identificadas.

### **3.2 Esquemas de tratamento**

À admissão hospitalar, todos os pacientes foram tratados clinicamente de maneira similar, incluindo: terapia de reanimação ou de suporte com infusão de líquidos e eletrólitos, suspensão da dieta oral, inserção de cateter nasogástrico e administração de hidrocortisona intravenosa na dose de 100 mg (três vezes ao dia.) durante um tempo máximo de 72 horas. Pacientes refratários ao tratamento clínico durante este período foram submetidos à intervenção cirúrgica e não foram incluídos no presente estudo, enquanto aqueles que responderam e preencheram os critérios de inclusão e concordaram em participar da pesquisa foram programados para randomização.

Pacientes que responderam ao tratamento clínico foram instruídos a utilizar uma dieta pobre em fibras, modificar a administração de esteroides para via oral numa dose equivalente e receberam alta hospitalar. Portanto, após a remissão do quadro de obstrução intestinal, todos os indivíduos foram tratados com prednisona na dose de 40 mg ao dia durante dez dias. A partir daí, a dose

foi gradualmente reduzida em 5 mg por semana até a suspensão total no final de oito semanas.

A droga do estudo (mesalazina ou AZA) fornecida para cada paciente foi determinada por um esquema de randomização preparado pelo grupo de bioestatística de nosso centro, usando um programa de computador que incorpora um procedimento padrão para gerar números aleatórios. Um programa de randomização foi preparado em blocos equilibrados para assegurar que igual número de pacientes fossem designados para cada braço de tratamento sobre o total da população do estudo. Os números aleatórios foram deixados em envelopes fechados pela farmácia em nosso local e usados sequencialmente à medida que os pacientes fossem incluídos. A farmácia dispensou as drogas do estudo seguindo a inscrição dos pacientes.

A AZA foi fornecida em comprimidos de 50 mg e a mesalazina, em comprimidos de 400 mg. A dose de AZA foi calculada de acordo com o peso corporal (isto é, na dose de 2 a 3 mg/ Kg/dia). Portanto, pacientes cujo peso corporal era menor do que 55 Kg receberam dois comprimidos (100 mg), pacientes pesando entre 56 Kg e 75 Kg receberam 150 mg, enquanto aqueles com peso maior do que 75 Kg receberam 200 mg de AZA. Mesalazina, em uma formulação de liberação pH dependente, foi administrada na dose de 3,2 g ao dia, dividida em três tomadas (isto é, 1,6 g no café da manhã e 0,8 g no almoço e no jantar), enquanto os comprimidos de AZA foram administrados no café da manhã.

Normalmente, os pacientes começaram a tomar sua medicação (mesalazina ou AZA) assim que eles eram capazes de retomar a alimentação oral e continuaram o tratamento por 36 meses ou até a retirada do estudo. O

uso concomitante das seguintes drogas não foi permitido durante o estudo: corticosteroides sistêmicos (com exceção durante o tratamento clínico da obstrução intestinal), antibióticos (por um período maior que 14 dias), anti-inflamatórios não esteroides (com uma duração cumulativa maior que sete dias), antagonista do TNF alfa, talidomida ou qualquer droga imunossupressora.

### **3.3 Desenho do estudo e seguimento**

A presente pesquisa consistiu de um estudo controlado, prospectivo, randomizado e cego para os investigadores. Os pacientes e o coordenador do estudo (Júlio Maria Fonseca Chebli) que supervisionou a randomização estavam cientes do tratamento. Os dois principais investigadores (Fernando Mendonça Vidigal e Gláucio Silva de Souza), que desconheciam a alocação do tratamento, avaliaram a eficácia clínica a cada visita de controle programada e ao final do estudo. Os pacientes internados foram inscritos para receber AZA ou mesalazina durante um período de três anos, com seguimento que incluía uma visita inicial de avaliação dois dias antes do início do tratamento. Na inclusão no estudo foram avaliados critérios de elegibilidade, características demográficas e história médica de cada paciente, assim como medicações de uso corrente foram registradas e amostras de sangue obtidas para avaliações hematológicas e bioquímicas. Exame radiológico do intestino delgado e colonoscopia foram realizados em todos os pacientes nos 18 meses prévios aos sintomas de suboclusão ou logo após a resolução do episódio agudo, assegurando que a doença estava confinada ao íleo distal e/ou colo direito.

Os aspectos demográficos relevantes, dados clínicos e testes laboratoriais foram registrados à admissão: idade, peso corporal, tabagismo, idade de instalação da DC, duração da doença, hemograma completo e aminotransferases.

Os pacientes foram instruídos a utilizar uma ficha para anotar movimentos intestinais, dor e distensão abdominais, ingestão da mesalazina ou da AZA, medicação concomitante e possível ocorrência de efeitos adversos anteriores a cada visita clínica. Os pacientes compareceram para controle ambulatorial a cada mês durante os primeiros seis meses e depois, com intervalo de dois ou três meses até completar 36 meses. Os indivíduos também foram avaliados durante todo o estudo caso apresentassem uma queixa clínica, para avaliar a necessidade de hospitalização ocasional devido a complicações relacionadas à DC, ou também, para a retirada do estudo. Avaliação radiológica de rotina foi realizada quando indicada clinicamente e se oclusão intestinal era suspeitada. Subocclusão intestinal recorrente durante o seguimento foi definida da mesma maneira que na admissão inicial.

Pacientes poderiam ser excluídos da pesquisa por qualquer uma das seguintes razões: obstrução recorrente que falhou ao tratamento não operatório, duas ou mais obstruções recorrentes durante o período de seguimento, outras complicações associadas à DC necessitando tratamento cirúrgico, efeitos colaterais graves relacionados à droga (p. ex: pancreatite, hepatite, vômitos intensos, infecções graves, leucometria global persistentemente abaixo de  $3.000/\text{mm}^3$  e plaquetas abaixo de  $80.000/\text{mm}^3$ , desenvolvimento de neoplasias, aminotransferases mantendo-se elevadas acima de três vezes o seu limite superior normal, falta de retorno por duas

visitas de acompanhamento dentro de 14 dias da data programada, medicação do estudo descontinuada por mais de dois meses, ingestão de medicação concomitante proibida, perda do seguimento, intercorrência clínica importante ou solicitação do paciente.

Tentou-se padronizar o momento para a intervenção cirúrgica durante o seguimento que deveria ser realizada quando um paciente apresentasse: 1) obstrução recorrente do intestino delgado não responsiva ao tratamento conservador (isto é, dieta zero, sucção nasogástrica e administração de esteroide intravenoso) durante um período de 72 horas ou uma piora dos sintomas abdominais enquanto em tratamento clínico; 2) dois ou mais episódios oclusivos; ou, 3) outras complicações associadas da DC que exigissem intervenção cirúrgica (p. ex: desenvolvimento de um abscesso intra-abdominal, perfuração intestinal e fístula interna); entretanto, o julgamento final da decisão cirúrgica foi deixada para os dois investigadores principais.

Cada paciente foi submetido à monitorização laboratorial de rotina para toxicidade potencial durante o tratamento: hemograma completo e testes de função hepática antes da inclusão e então, mensalmente durante o primeiro trimestre e, subsequentemente, a cada dois ou três meses. Determinação da amilase sérica foi realizada durante os três primeiros meses ou se dor abdominal relevante se desenvolvesse durante a terapia. Leucopenia foi definida como uma contagem de leucócitos menor que  $3.000/\text{mm}^3$ ; leucopenia grave, como uma contagem de leucócitos menor que  $2.000/\text{mm}^3$  e trombocitopenia foi considerada com uma contagem de plaquetas abaixo de  $100.000/\text{mm}^3$ . Os participantes que interromperam sua medicação devido aos efeitos colaterais ou que foram excluídos do estudo por qualquer outra razão

foram acompanhados da mesma maneira do que aqueles que continuaram a receber tratamento com AZA ou mesalazina.

### **3.4 Avaliação da eficácia**

Os desfechos primários foram a determinação da proporção de pacientes com obstrução intestinal recorrente ao final de 12, 24 e 36 meses após o início do tratamento com AZA ou mesalazina, assim como, o intervalo de tempo livre de obstrução intestinal durante o seguimento. A análise da eficácia primária baseou-se nos pacientes que receberam ao menos uma dose da medicação do estudo (população com intenção de tratar - PIT).

### **3.5 Cálculo do tamanho da amostra**

No cálculo do tamanho da amostra foi considerada uma possibilidade cumulativa de suboclusão intestinal recorrente durante os três anos de aproximadamente 70% dos pacientes com DC do íleo distal e/ou colo direito apresentando o primeiro episódio de obstrução tratada sem necessidade de intervenção cirúrgica (YAFFE; KORELITZ, 1983). Para demonstrar uma diminuição na taxa de obstrução recorrente de 70% para 35% nos indivíduos tratados com AZA, com um poder do teste de 90% e um nível de significância de 5% com base no teste do qui-quadrado nos dois grupos, 36 pacientes por grupo de tratamento teriam que ser avaliados. Este cálculo foi baseado na PIT.



### 3.6 Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS 14.0 (SPSS, Chicago IL, USA). Variáveis quantitativas foram expressas como mediana e variação ou como média  $\pm$  desvio padrão quando normalmente distribuídas. A proporção anual de pacientes com oclusão intestinal foi avaliada pela análise da tabela de vida (curva de Kaplan-Meyer). O teste do qui-quadrado foi usado para determinar se o tratamento com AZA ou mesalazina preveniu ou postergou o desenvolvimento de suboclusão recorrente em pacientes com DC.

A taxa anual de oclusão intestinal e o intervalo de tempo sem obstrução nos dois braços de tratamento foram comparados usando o teste t de student. Para comparação, o nível de significância estatística foi estabelecido com o valor de  $p < 0,05$ .

## **4 CONCLUSÃO**

A AZA mostrou-se eficaz que a mesalazina para prevenir ou retardar obstrução intestinal recorrente em pacientes com doença de Crohn ileocecal que responderam ao tratamento conservador no primeiro episódio de suboclusão intestinal.

## 5- REFERÊNCIAS

ABREU, M. T.; TAYLOR, K. D.; YING-CHAO, L., *et al.* Mutation in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 679 - 688. 2002.

ARDIZZONE, S.; MACONI, G.; SAMPIETRO, G. M., *et al.* Azothioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 127, n. 3, p. 730-740. 2004.

BEAUGERIE, L.; SEKISIK, P.; NION-LARMURIER, I., *et al.* Predictors of Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 130, n. 3, p. 650-656. 2006.

BEHM, B. W.; BICKSTON, S. J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. **Cochrane Database Syst Rev**, v.1, CD 006893. 2008.

BEST, W. R.; BECKTEL, J. M.; SINGLETON, J. W., *et al.* Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology**, v. 70, n. 3, p. 439-444. 1976.

BLUN, E.; KATZ, J. A. Postoperative therapy for Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 15, n. 4, p. 463-472. 2009.

BORLEY, N. R.; MORTENSOEN, N. J.; JEWELL, D. P. Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. **Br J Surg**, v. 84, n. 11, p. 1493-1502. 1997.

CANDY, S.; WRIGHT, J.; GERBER, M., *et al.* A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. **Gut**, v. 37, n. 5, p. 674-678. 1995.

CELLIER, C.; SAHMOUD, T.; FROGUEL, E., *et al.* Correlations between clinical activity endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicenter study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. **Gut**, v. 35, n. 2, p. 231-235. 1994.

CHEN, C. C.; NEUGUT, A. I.; ROTTERDAM, H. Risk factors for adenocarcinomas and malignant carcinoids of the small intestine: preliminary findings. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 3, n. 3, p. 205-207. 1994.

CLARK, M.; COLOMBEL, J. F.; FEAGAN, B. G., *et al.* American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment on inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 133, n. 1, p. 312-339. 2007.

COLOMBEL, J. F.; SANDBORN, W. J.; RUTGEERTS, P., *et al.* Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's: the CHARM trial. **Gastroenterology**, v. 132, n. 1, p. 52-65. 2007.

COSNES, J.; CATTAN, S.; BLAIN, A., *et al.* Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 8, n. 4, p. 244-250. 2002.

CUTHBERT, A. P.; FISHER, S. A.; MIRZA, M. M., *et al.* The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel

disease. **Gastroenterology**, v. 122, n. 4, p. 867-874. 2002.

DAPERNO, M.; D'HAENS, G.; van ASSCHE, G., *et al.* Development and validations of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. **Gastrointest Endosc**, v. 60, n. 4, p. 505-512. 2004.

DOERFLER, O. C.; RUPPERT-KOHLMAYR, A. J.; REITTNER, P., *et al.* Helical CT of the small bowel with an alternative oral contrast material in patients with Crohn disease. **Abdom Imaging**, v. 28, n. 3, p. 313-318. 2003.

EWE, K.; BOTTGER, T.; BUHR, H. J., *et al.* Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. Germany Budesonide Study Group. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 3, p. 277-282. 1999.

FARMER, R. G.; HAWK, W. A.; TURNBULL, Jr R. B. Indications for surgery in Crohn's disease: analysis of 500 cases. **Gastroenterology**, v. 71, n. 2, p. 245-250. 1976.

FARMER, R. G.; MICHENER, W. M. Prognosis of Crohn's disease with onset in childhood or adolescents. **Dig Dis Sci**, v. 24, n. 10, p. 752-757. 1979.

FAUBION, Jr W. A.; LOFTUS, Jr E. V.; HARMSEN, W. S., *et al.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. **Gastroenterology**, v. 121, n. 2, p. 255-260. 2001.

FEAGAN, B. G.; FEDORAK, R. N.; IRVINE, E. J., *et al.* A comparison of Methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Group Investigators. **N Eng J Med**, v. 342, n. 22, p.

1627-1632. 2000.

FEAGAN, B. G.; ROCHON, J.; FEDORAK, R. N., *et al.* Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Group Investigation. **N Eng J Med**, v. 332, n. 5, p. 292-297. 1995.

FIDDER, H. H.; HOMMES, D. W. Anti-TNF and Crohn's disease: when should we start? **Current Drug Targets**, v. 11, n. 2, p. 143-147. 2010.

FLORIE, J.; HORSTHUIS, K.; HOMMES, D. W, *et al.* Magnetic resonance imaging compared with ileocolonoscopy in evaluating disease severity in Crohn's disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 3, n. 12, p. 1221-1228. 2005.

FOLVIK, G.; BJERKE-LARSSSEN, T.; ODEGAARD, S., *et al.* Hydrosonography of the small intestine: comparison with radiologic barium study. **Scand J Gastroenterol**, v. 34, n. 12, p. 1247-1252. 1999.

FREEMAN, H. J. Comparison of longstanding pediatric-onset and adult-onset Crohn's disease. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 39, n. 2, p. 183-186. 2004a.

FREEMAN, H. J. Long term prognosis of early-onset Crohn's disease diagnosed in childhood or adolescence. **Can J Gastroenterol**, v. 18, n. 11, p. 661-665. 2004b.

FREEMAN, H. J. Age-dependent phenotypic clinical expression of Crohn's disease. **J Clin Gastroenterol**, v. 39, n. 9, p. 774-777. 2005.

FREEMAN, H. J. Crohn's disease initially diagnosed after age 60 years. **Age Ageing**, v. 36, n. 5, p. 587-589. 2007.

FREEMAN, H. J. Long-term natural history of Crohn's disease. **World J Gastroenterol**, v. 15, n. 11, p. 1315 - 1318. 2009.

GASCHE, C.; SCHOLMERICH, J.; BRYNSCOV, J., *et al.* A simple classification of Crohn's disease: report of the working part of the World of Gastroenterology, Vienna 1998. **Inflamm Bowel Dis**, v. 6, n. 1, p. 8-15. 2000.

GOLDBERG, H. I.; CARUTHERS Jr, S. B.; NELSON, J. A., *et al.* Radiographic findings of the National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology**, v. 77, n. 4 Pt 2, p. 925-937. 1979.

GREENSTEIN, A. J.; LACHMAN, P.; SACHAR, D. B., *et al.* Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for to clinical forms. **Gut**, v. 29, n. 5, p. 588 - 592. 1988.

HANAUER, S. B.; FEAGAN, B. G.; LICHTENSTEIN, G. R., *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. **Lancet**, v. 359 n. 9317, p. 1541-1549. 2002.

HANAUER, S. B.; KORELITZ, B. I.; RUTGEERTS, P.; *et al.* Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with mesalamine or placebo: a 2-year trial. **Gastroenterology**, v. 127, n. 3, p. 723-729. 2004.

HANAUER, S. B.; SANDBORN, W. J.; RUTGEERTS, P., *et al.* Human antitumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's: the CLASSIC-I trial. **Gastroenterology**, v. 130, n. 2, p. 323-333. 2006.

HARPER, P. C.; McAULIFFE, T. L.; BEEKEN, W. L. Crohn's disease in the elderly. A statistical comparison with younger patients matched for sex and

duration of disease. **Arch Intern Med**, v. 146, n. 4, p. 753-755. 1986.

HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J. M. A simple index of Crohn's disease activity. **Lancet**, v. 315, n. 8167, p. 514. 1980.

HELIÖ, T.; HALME, L.; LAPPALAINEN, M., *et al.* CARD15/NOD2 gene variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn's disease. **Gut**, v. 52, n. 4, p. 558-562. 2003.

HELLERS, G. Crohn's disease in Stockholm County 1955-1974. **Acta Chir Scand**, v. 487 (suppl), p. 1-84. 1979.

HELLERS, G.; CORTOT, A.; JEWELL, D., *et al.* Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. **Gastroenterology**, v. 116, n. 2, p. 294-300. 1999.

HOLTMANN, M.; WANITSCHKE, R.; HELISCH, A., *et al.* [Anti-TNF antibodies in the treatment of inflammatory intestinal stenosis in Crohn's disease]. **Z Gastroenterol**, v. 41, n. 1, p. 11 - 17. 2003.

HOMMES, D.; BAERT, F.; van ASSCHE, G., *et al.* A randomized controlled trial evaluating the ideal medical management for Crohn's disease (CD): top-down vs. step-up strategies. **Gastroenterology**, v. 128, n. 4 (suppl 2), p. A577. 2005.

KAUSHIK, S. P.; BASSETT, M. L.; McDONALD, C., *et al.* Case report: gastrointestinal tuberculosis simulating Crohn's disease. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 6, p. 532-534. 1996.

KELLY, J. K.; PRESCHAW, R. M. Origin of fistulas in Crohn's disease. **J Clin**



**Gastroenterol**, v. 11, n. 2, p. 193-196. 1989.

KOLTUN, W. A. Dangers associated with endoscopic management of strictures in IBD. **Inflamm Bowel Dis**, v. 13, n. 3, p. 359-361. 2007.

KOSAREK, R. A.; PATTERSON, D. J.; GELFAND, M. D, *et al.* Methotrexate induces clinical and histological remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. **Ann Int Med**, v. 110, n. 5, p. 353-356. 1989.

KUGATHASAN, S.; WERLIN, S. L.; MATINEZ, A., *et al.* Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. **Am J Gastroenterol**, v. 95, n. 11, p. 3189-3194. 2000

LAHAT, A.; CHOWERS, Y. The patient with recurrent (sub) obstruction due to Crohn's disease. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 21, n. 3, p. 427-444. 2007.

LIONETTI, P.; BRONZINI, F.; SALVESTRINI, C., *et al.* Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 18, n. 4, p. 425-431. 2003.

LOLY, C.; BELAICHE, J.; LOUIS, E. Predictors of severe Crohn's disease. **Scand J Gastroenterol**, v. 43, n. 8, p. 948-954. 2008.

LOUIS, E.; COLLARD, A.; OGER, A. F., *et al.* Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. **Gut**, v. 49, n. 6, p. 777-782. 2001.

LOUIS, E.; REENAERS, C.; BELAICHE, J. Does the phenotype at diagnosis

(e.g., .fibrostenosing, inflammatory, perforating) predict the course of Crohn's disease? **Inflamm Bowel Dis**, v. 14, Suppl. 2, p. S59 - S60. 2008.

LOW, R. N.; FRANCIS, I. R.; POLITOSKE, D., *et al.* Crohn's disease evaluation: comparison of contrast-enhanced MR imaging and single-phase helical CT scanning. **J Magn Reson Imaging**, v. 11, n. 2, p. 127-135. 2000.

MACONI, G.; PARENTE, F.; BOLLANI, S., *et al.* Factors affecting splanchnic haemodynamics in Crohn's disease: a prospective controlled study using Doppler ultrasound. **Gut**, v. 43, n. 5, p. 645-650. 1998.

MANSARI, O. E.; PARC, Y.; LAMY, P., *et al.* Adenocarcinoma complicating Crohn's disease of the duodenum. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 13, n. 10, p. 1259-1260. 2001

MARKOWITZ, J.; GRANCHER, K.; KOHN, N., *et al.* A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 119, n. 4, p. 895-912. 2000.

MARY, J. Y; MODIGLIANI, R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicenter study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). **Gut**, v. 30, n. 7, p. 983-989. 1989.

MEKHJIAN, H. S.; SWITZ, D. M.; WATTS, H. D., *et al.* National cooperative Crohn's disease study: factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery. **Gastroenterology**, v. 77, n. 4 Pt 2, p. 907-913. 1979.

MICHELASSI, F.; BALESTRACCI, T.; CHAPPELL, R., *et al.* Primary and

recurrent Crohn's disease. **Ann Surg**, v. 214, n. 3, p. 230-238. 1991.

MINDERHOUD, I. M.; SAMSOM, M.; OLDENBURG, B. What predicts mucosal inflammation in Crohn's disease patients? **Inflamm Bowel Dis**, v. 13, n. 12, p. 1567 - 1572. 2007.

MODIGLIANI, R.; MARY, J. Y.; SIMON, J. F., *et al.* Clinical biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. **Gastroenterolgy**, v. 98, n. 4, p. 811-818. 1990.

MODIGLIANI, R.; MARY, J. Y. Reproducibility of colooscopic findings in Crohn's disease: a prospective multicenter study of interobserver variation. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). **Dig Dis Sci**, v. 32, n. 12, p. 1370-1379. 1987.

MUNKHOLM, P.; LANGHOLZ, E.; DAVIDSEN, M., *et al.* Frequency of glucocorticoid resistance and dependence in Crohn's disease. **Gut**, v. 35, n. 3, p. 360-362. 1994.

NEURATH, M. F.; VEHLING, D.; ACHUNK, K., *et al.* Noninvasive assessment of Crohn's disease activity: a comparison of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, hydromagnetic resonance imaging, and granulocyte scintigraphy with labeled antibodies. **Am J Gastroenterol**, v. 97, n. 8, p. 1978-1985. 2002.

NEWMAN, B.; SILVERBERG, M. S.; GU, X., *et al.* CARD15 and HLA DRB1 alleles influence susceptibility and diseases localization in Crohn's disease. **Am**

**J Gastroenterol**, v. 99, n. 2, p. 306 - 315. 2004.

PALASCAK, J. U. I. F. V.; BOUVIER, A. M.; COSNES J., *et al.* Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. **Inflamm Bowel Dis**, v. 11, n. 9, p. 828-832. 2005.

PALLOTTA, N.; BARBERANI, F.; HASSAN A. N., *et al.* Effect of infliximab on small bowel stenosis in patients with Crohn's disease. **World J Gastroenterol**, v. 14, n. 12, p. 1885-1890. 2008.

PANACCIONE, R. The use of Methotrexate is associated with mucosal healing in Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 128, n. 4 (Supp 21): A49. 2005.

POLITO, J. M.; CHILDS, B.; MELLITS, D., *et al.* Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. **Gastroenterology**, v. 111, n. 3, p. 580-586. 1996.

RUTGEERTS, P.; GEBOES, K.; VANTRAPPEN, G., *et al.* A natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolic anastomosis after curative surgery. **Gut**, v. 25, n. 6, p. 665-672. 1984.

RUTGEERTS, P.; GEBOES, K.; VANTRAPPEN, G., *et al.* Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 99, n. 4, p. 956-963. 1990.

RUTGEERTS, P.; DIAMONT, R. H.; BALA, M., *et al.* Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's. **Gastrointest Endosc**, v. 63, n. 3, p. 433-442. 2006.

SACHAR, D. B.; LUPPESCU, N. E.; BODIAN, C., *et al.* Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. **J Clin Gastroenterol**, v. 12, n. 6, p. 643-646. 1990.

SAMIMI, R. A.; LASAR, M. H.; KAVIC, S., *et al.* Outcome of medical treatment of structuring and penetrating Crohn's disease: a retrospective study. **Inflamm Bowel Dis**, v. 16, n. 7, p. 1187-1194. 2010.

SANDBORN, W. J.; HANAUER, S. B.; RUTGEERTS, P., *et al.* Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's: results of the CLASSIC-II trial. **Gut**, v. 56, n. 9, p. 1232-1239. 2007a.

SANDBORN, W. J.; RUTGEERTS, P.; ENNS, R., *et al.* Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. **Ann Intern Med**, v. 146, n. 12, p. 829-838. 2007b.

SANDS, B. E.; ANDERSON, H. F.; BERNSTEIN, C. N., *et al.* A randomized controlled of infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease (ACCENT II). **N Eng J Med**, v. 350, n. 9, p. 876-885. 2004.

STONE, W.; VEIDENHEIMER, M. C.; CORMAN, L., *et al.* The dilemma of Crohn's disease: long-term follow-up of Crohn's disease of the small intestine. **Dis Colo Rectum**, v. 20, n. 5, p. 372-376. 1977.

TONELLI, P. Perforation in Crohn's ileitis and its impact on the natural history of the disease. Note 1. Pathogenic process of the events, its relationship with intestinal obstruction, and its immediate consequences. **Ann Ital Chir**, v. 66, p. 335-347. 1995.

TRAVIS, S. P. L.; STANGE, E. V.; LEMANN, M., *et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. **Gut**, v. 55 (Suppl 1), p. i16-35. 2006.

UMSCHADEN, H. W.; SZOLAR, D.; GASSER, J., *et al.* Small-bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings. **Radiology**, v. 215, n. 3, p. 717-725. 2000.

VADER, J. P.; FROEHLICH, F.; JUILLERAT, P., *et al.* Appropriate treatment for Crohn's disease: methodology and summary results of a Multidisciplinary International Expert Panel Approach - EPACT. **Digestion**, v. 73, n. 4, p. 237-248. 2006.

van ASSCHE, G.; VERMEIRE, S.; RUTGEERS, P. Endoscopy therapy of strictures in Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 13, n. 3, p. 356-363. 2007.

van HESS, P. A.; van ELTEREN, P. H.; van LIER, H. J., *et al.* An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. **Gut**, v. 21, n. 4, p. 279-286. 1980.

van OOSTAYEN, J. A.; WASSER, M. N. J.; van HOGEZAND, R. A., *et al.* Doppler sonography evaluation of superior mesenteric artery flow to assess Crohn's disease activity index and a I-antitrypsin clearance in faeces. **Am J Roentgenol**, v. 168, n. 2, p. 429-433. 1997.

VERMEIRE, S.; van ASSCHE, G.; RUTGEERS, P. Review article: altering the natural history of Crohn's disease – evidence for and against therapies. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 25, n. 1, p. 3 - 12. 2006.

VERNIER-MASSOUILLE, G.; BALDE, M.; SALLERON, J., *et al.* Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. **Gastroenterology**, v. 135, n. 4, p. 1106–1113. 2008.

WHELAN, G.; FARMER, R. G.; FAZIO, V. W., *et al.* Recurrence after surgery of Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. **Gastroenterology**, v. 88, n. 6, p. 1826-1833. 1985.

WOLD, P. B.; FLETCHER, J. G.; JOHNSON, C.D., *et al.* Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy – feasibility study. **Radiology**, v. 229, n. 1, p. 275-281. 2003.

YAFFE, B. H.; KORELITZ, B. I. Prognosis for nonoperative management of small-bowel obstruction in Crohn's disease. **J Clin Gastroenterol**, v. 5, n. 3, p. 211 - 215. 1983.

## APÊNDICE



Received: 2014.05.05  
 Accepted: 2014.06.07  
 Published: 2014.11.05

## Azathioprine is More Effective than Mesalazine at Preventing Recurrent Bowel Obstruction in Patients with Ileocecal Crohn's Disease

 Author's Contribution:  
 Study Design: A  
 Data Collection: B  
 Statistical Analysis: C  
 Data Interpretation: D  
 Manuscript Preparation: E  
 Literature Search: F  
 Funds Collection: G

**ABDEF 1,2** Fernando Mendonça Vidigal  
**ABDE 1,2** Gláucio Silva de Souza  
**ADF 1** Uliana Andrade Chebli  
**BF 1** Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro  
**BF 1** Maria Cristina Vasconcelos Furtado  
**BD 1** Antonio Carlos Santana Castro  
**BF 1** André Luis Tavares Pinto  
**AD 1** Bruno do Valle Pinheiro  
**ADE 1** Fabio Heleno de Lima Paes  
**BF 1** Juliano Machado de Oliveira  
**BF 1** Karine Andrade de Oliveira Zanini  
**AD 1** Pedro Duarte Gaburri  
**CD 1** Alexandre Zanini  
**CD 1** Luiz Cláudio Ribeiro  
**ABDEG 1** Julio Maria Fonseca Chebli

1 Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Inflammatory Bowel Diseases Center, University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, University of Juiz de Fora School of Medicine, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil  
 2 Division of Surgery, Santa Casa de Misericórdia, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

**Corresponding Author:** Julio Maria Fonseca Chebli, e-mail: chebli@ufjf.edu.br

**Source of support:** Julio Maria Fonseca Chebli is the recipient of a grant from CNPq, Brazil; this study was partly supported by a clinical research grant from CNPq and FAPEMIG, Brazil.

**Background:** Patients with subocclusive Crohn's disease (CD) who received azathioprine (AZA) therapy had lower re-hospitalization rates due to all causes and for surgical management of CD compared to those treated with mesalazine during a 3-year period. We investigated whether AZA also was effective for prevention of recurrent bowel obstruction.




**Material/Methods:** Rates of recurrent bowel occlusion were compared between patients treated with AZA and those treated with mesalazine. We assessed the time interval-off intestinal obstruction as well as the occlusion-free survival for both groups.

**Results:** There was a significantly lower cumulative rate of patients with recurrent subocclusion in the AZA group (56%) compared with the mesalazine group (79%; OR 3.34, 95% CI 1.67-8.6;  $P=0.003$ ), with the number needed to treat in order to prevent 1 subocclusion episode of 3.7 favoring AZA. The occlusion-free time interval was longer in the AZA group compared with the mesalazine group (28.8 vs. 18.3 months;  $P=0.000$ ). The occlusion-free survival at 12, 24, and 36 months was significantly higher in the AZA group (91%, 81%, and 72%, respectively) than in the mesalazine group (64.7%, 35.3%, and 23.5%, respectively;  $P<0.05$  for all comparisons).

**Conclusions:** In an exploratory analysis of patients with subocclusive ileocecal CD, maintenance therapy with AZA is more effective than mesalazine for eliminating or postponing recurrent intestinal obstruction during 3 years of therapy.

**MeSH Keywords:** Azathioprine • Crohn Disease • Intestinal Obstruction • Mesalazine

**Full-text PDF:** <http://www.medsclmonit.com/abstract/index/idArt/890975>

 2670  1  2  26



## Background

Crohn's disease (CD) encompasses a broad array of clinical scenarios. The spectrum is diverse because of different phenotypes that can cause distinctive symptoms, and because CD can occur virtually anywhere in the gastrointestinal tract. Additionally, CD varies greatly in its severity – it may be severe or mild, and can be clinically disabling or altogether tolerable.

The occurrence of strictures as a complication of Crohn's disease is a significant clinical problem [1]. Despite many recent advances in the management of patients with CD, occlusive or subocclusive symptoms are observed mainly on the fibrostenosing phenotype, particularly in the presence of clinically significant strictures, and they remain a challenging clinical problem. Although it is clear that surgical intervention is indicated for an obstructing ileocecal stricture that fails to respond to medical therapy, the optimal clinical approach for CD-associated intestinal subocclusion remains controversial [2].

Retrospective studies show that the impact of stricturing CD in referral centers is significant [3,4]. Whereas the majority of patients (80%) present with inflammatory, non-stricturing and non-penetrating disease at diagnosis, it is striking that almost 30% of individuals develop a stricturing behavior within 10 years, especially those with isolated small bowel disease [3]. The natural history of ileocecal CD after the first episode of intestinal subocclusion resolved without surgery has not been well established, but increasing evidence suggests a stepwise progression towards irreversible intestinal occlusion, ultimately requiring surgical resection [5,6]. Although surgery is necessary in the most of these patients with CD [7], symptomatic strictures tend to return after surgically-induced remission, and this frequently leads to repeated bowel resections and eventually to short bowel syndrome and consequent intestinal failure in later life [6].

Based on these concerns, medical therapy that potentially controls intestinal inflammation and perhaps postpones or prevents the outcome of fixed intestinal obstruction is a logical approach. Effective medical management is challenging in the prevention of recurrent bowel obstruction, including thiopurines therapy, a subject of debate and little-evaluated. Thiopurines have been used for many auto-immune and inflammatory diseases with successful rates of disease control and prevention of complications [8–10]. Some data obtained from a case series [11] and a retrospective cohort study [12] suggest that some patients with stricturing CD, including those presenting with small-bowel obstruction relieved without surgery, may experience a partial or complete response to medical therapy in the short- and medium-term. However, no controlled studies evaluating medical therapies in this clinical setting have been published.

Previously, we found that patients with subocclusive CD who received azathioprine (AZA) therapy had lower re-hospitalization rates due to all causes and for surgical management of CD compared to those treated with mesalazine during a 3-year period [12]. Here, we evaluated the effectiveness of AZA when compared with mesalazine in preventing/delaying recurrent intestinal obstruction in patients with distal ileum and/or right colon CD who had successful conservative treatment for the first intestinal subocclusion episode.

## Material and Methods

### Study design

Data for this post hoc analysis were drawn from a 3-year, randomized, blind-investigator, controlled, 2-center maintenance trial of AZA or mesalazine in CD limited to the distal ileum and/or right colon, presenting with first episode of small-bowel subocclusion that relented without surgery within 72 h of the onset of symptoms.

In calculating the sample size, we assumed an approximately 70% cumulative probability of recurrent small bowel subocclusion over a 3-year period for patients with distal ileum and/or right colon CD presenting the initial episode of small-bowel obstruction that relented without surgery [12]. To demonstrate a decrease in recurrent obstruction rate from 70% to 35% in those individuals taking AZA with 90% power and a 5% significance level (2-sided) based on a 2-group  $\chi^2$  test (continuity corrected), 36 patients per treatment group would have to be evaluated. This calculation is based on an intention-to-treat population.

Briefly, eligible patients were 18–65 years old with a confirmed diagnosis of CD restricted to the ileocecal region, and first episode of intestinal subocclusion relented without surgery. Small bowel evaluation through examination or computed tomography enterography and ileocolonoscopy were performed in all patients within the first 2 weeks following the resolution of the occlusive episode, ensuring that disease was confined to the distal ileum and/or right colon. Subjects had to be treatment-naïve to immunosuppressant and anti-TNF. Prior 5-aminosalicylate therapy was permitted if the dosage had been stable for 4 weeks before entry into the trial.

Patients presented with the following criteria were excluded: under 18 or over 65 years of age; presented intestinal obstruction refractory to medical treatment in the first 72 h; needed urgent surgery for CD-related complications, multiple intestinal stenosis, internal fistulas, systemic infections, evidence of intra-abdominal abscess, previous intolerance of or contraindications to the use of AZA or MSZ, or use of corticosteroids

within the 4 weeks prior to study entry; history of steroid-dependent disease; and previous use of anti-TNF $\alpha$  therapy, thalidomide, or immunosuppressants. Patients were also excluded if they had previous or current history of malignancies, surgeries in the abdomen and/or pelvis, severe infections in the last 3 months, alcohol use (daily alcohol consumption above 40 g), drug addiction, or disabling chronic organ failure. Pregnant women, nursing mothers, and women who wanted to become pregnant during the study were not selected. Women with childbearing potential were subjected to pregnancy tests and instructed to use contraception during the study.

At hospital admission, all patients were medically managed in a similar manner, including: supportive or resuscitative therapy with fluid and electrolytes, *nil per oral*, nasogastric tube insertion, and intravenous hydrocortisone (100 mg t.i.d.) during a maximal period of 72 h. Patients refractory to medical treatment over this time interval underwent surgical management and were not included, and those responders who satisfied inclusion criteria were scheduled for randomization. Patients who were successfully treated conservatively were instructed to consume a low-fiber diet and were transitioned to an equivalent oral regimen of steroids and discharged. Thus, after resolution of the index episode of intestinal obstruction, all individuals were treated with prednisone 40 mg per day orally for 2 weeks. Then, the dose was gradually tapered until withdrawal, by 5 mg every week, over a period of 8 weeks. All patients were randomized to receive AZA (2–3 mg/kg per day) or mesalazine (3.2 g per day; Chron Asa 5; EMS Laboratories, Brazil) as soon as they were able to resume oral feeding and continued the maintenance treatment for 36 months or until study withdrawal. Patients visited the Outpatient Clinic at intervals of 1–3 months throughout the study extension and whenever they had a clinical complaint. If emergency room visits or hospitalizations occurred at an outside facility, medical records were obtained to document the presence/absence of bowel obstruction.

Concomitant use of the following drugs was not allowed during the trial: systemic corticosteroids (with the exception during the medical treatment of bowel subocclusion), antibiotics (for an extended period of more than 14 days), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (for a cumulative duration of more than 7 days), anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents, thalidomide, or other immunosuppressive drugs. Institutional Ethics Committee approval was obtained from the 2 study centers, and written informed consent was obtained from all patients prior to enrollment.

#### Patient sample and clinical assessments

Randomized patients who were receiving AZA or mesalazine during the trial were included in this analysis. We assessed

the proportion of patients with recurrent bowel occlusion at the end of 12, 24, and 36 months after commencement of AZA or mesalazine, as well as the time interval off intestinal obstruction during follow-up. This analysis was based on patients who received at least 1 dose of the study drug (ie, intention-to-treat population).

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables are presented as medians and ranges, and categorical variables are expressed as percentages. Statistical comparisons for the differences in recurrent subocclusion rates between the AZA and mesalazine-treated patients were based on the chi-squared test. The duration of intestinal obstruction in the 2 treatment arms was compared using the t-test. Cumulative subocclusion-free survival rates were compared between groups by life-table analysis according to the method of Kaplan-Meier and 95% confidence intervals (CI). The differences in curves were tested using the log-rank test. For comparison, the level of statistical significance was set at  $P < 0.05$  and all reported  $P$  values are 2-tailed.

## Results

#### Patient characteristics and disposition

Demographics for the overall trial patient population are shown in Table 1. In summary, of 91 CD patients screened for the study, 19 individuals (21%) were not enrolled because they presented some of the exclusion criteria ( $n=17$ ) or refused to participate after reading the informed consent ( $n=2$ ). Thus, 72 patients (79%) of the eligible population (35 males, 37 females, mean age  $37 \pm 12.5$  years (range 19–61) were randomized and analyzed, 36 to AZA and 36 to mesalazine (Figure 1).

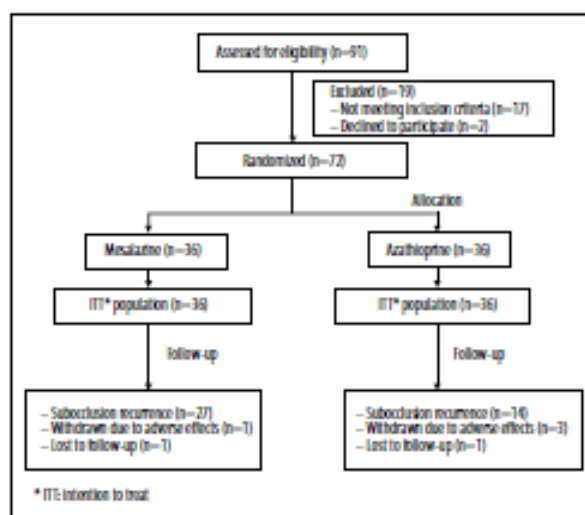
#### Intestinal occlusion relapse

Overall, during 3 years of follow-up, there was a significant decrease in the rate of subocclusion in the AZA group (OR=3.34, 95% CI 1.67–8.6) compared with mesalazine (43.8% vs. 79.4%, respectively,  $P=0.003$ ), with the number needed to treat in order to prevent 1 subocclusion episode of 3.7, favoring AZA. The intestinal obstruction-free time interval in AZA patients was significantly higher than in those on mesalazine ( $28.8 \pm 11.4$  vs.  $18.3 \pm 9.7$  months;  $P=0.000$ ). As shown in Figure 2, the occlusion-free survival at 12, 24, and 36 months was significantly higher in the AZA group (91%, 81%, and 72%, respectively) than in the mesalazine arm (64.7%, 35.3%, and 23.5%, respectively;  $P < 0.05$  for all comparisons).

**Table 1.** Baseline demographics, smoking status, and laboratorial data in patients with subocclusive ileocecal Crohn's disease according to therapy with azathioprine or mesalazine.

Characteristics	Azathioprine group (n=36)	Mesalazine group (n = 36)	P value
Gender (F/M) (n)	18/18	19/17	0.81
Age (yr)*	36±12	38±12.6	0.49
Age <40 yr (n)	25	19	0.14
Smokers (n)	5	4	0.87
Disease duration (yr)*	5.8±2.9	5.9±2.7	0.91
C-reactive protein (mg/L)*	20±17.9	18.6±17.3	0.74
ESR** (mm/h)*	10.4±4.5	10.1±4	0.73
Platelet count (mm <sup>3</sup> )*	308,732±69,070	301,588±71,334	0.67

\* mean ±SD; \*\* ESR – erythrocyte sedimentation rate.

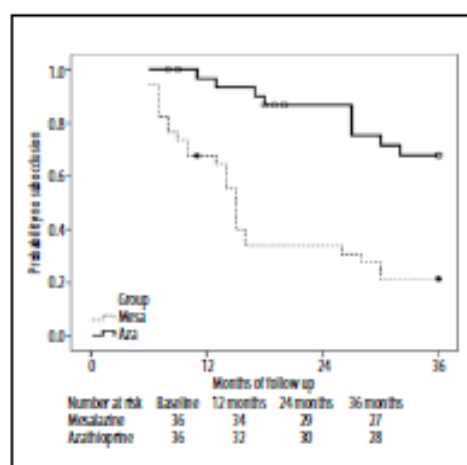


**Figure 1.** Flow chart illustrating the progress of Crohn's patients throughout the trial (36 months).

## Discussion

In this post hoc analysis that evaluated the use of AZA or mesalazine in patients who have undergone successful medical treatment for subocclusive ileocecal CD, AZA was more effective than mesalazine for eliminating or postponing recurrent intestinal obstruction during a 3-year follow-up period. It must be emphasized that in the original trial, all CD patients had undergone an initial concomitant course of corticosteroids to treat the possible inflammatory component of the stricture. This initial induction strategy with steroids may be important, because AZA has a significantly delayed onset of action, with several studies demonstrating clinical efficacy after 2–3 months of treatment [13,14].

The current study provides good-quality evidence for recommending subsequent treatment with AZA for patients with terminal ileum or ileocecal CD with a clinically resolved initial episode of intestinal subocclusion. AZA therapy, compared with mesalazine, reduced recurrent obstruction rate throughout 3 years of therapy. This finding is thought-provoking and suggests that AZA therapy initiated immediately after the initial subocclusion episode has been dealt with by clinical management may be a preferred approach and potentially slows disease progression and to some extent alters the natural history of the terminal ileum or ileocecal subocclusive CD in the medium-term [15]. Arguably, the initiation of AZA treatment might lead to both more effective mucosal immunomodulation and enhanced control of ongoing inflammation, thus allowing the



**Figure 2.** Kaplan-Meier plot showing probability of subocclusion-free survival in Crohn's disease patients related to time after randomization to azathioprine or mesalazine therapy. AZA patients showed significantly higher occlusion-free survival at 12, 24, and 36 months (log rank at 12 months: 0.01; at 24 months: 0.000; at 36 months: 0.001).

inflammatory lesions to heal before the establishment of irreversible fibrotic wall-thickening in a certain proportion of individuals [16]. Accumulating evidence suggests a potential benefit of thiopurines to help change the course of CD over time. Indeed, several recent studies have shown that thiopurines may change the natural course of CD by decreasing the need for first surgery [15,17,18] and surgical re-resections [19]. Similarly, a recent single-center retrospective study focusing on the long-term follow-up evaluation of AZA responders in CD showed that AZA responders required significantly fewer surgical procedures than controls (adjusted OR, 0.69; 95% CI, 0.52–0.91) [15]. In addition, in a recent systematic review, thiopurines therapy was associated with a 40% lower risk of first surgical resection in patients with CD [20]. It is interesting that prolonged therapy with thiopurines was found to reduce the likelihood of surgery whereby more than 12 months of this therapy reduces the risk of first intestinal surgery by 2-fold, although early initiation of therapy with thiopurines offered no apparent additional benefit [21]. Hence, it is possible that long-term therapy with thiopurines may be needed to change the natural course of CD.

However, therapy with AZA that is initiated immediately after subocclusion resolution does not, unfortunately, guarantee success and prevention of obstruction recurrence for all patients. Thus, it is clear that recurrent intestinal obstruction remains a major problem in an important subset of patients with fibrostenosing ileocecal CD, irrespective of the suggested improvement in medium-term outcome during AZA therapy. Indeed, from 32

individuals on AZA (excluding the analysis 1 patient lost to follow-up and 3 due to adverse effects), 34 (44%) of the patients experienced at least 1 recurrent subocclusion episode during the trial period. For most of these patients presenting probable irreversible fibrotic strictures, use of AZA or other therapeutic agents does not have any disease-modifying potential, and ileocolic resection may be a better alternative to long-term medical therapy.

Although this study is an exploratory analysis of a randomized clinical trial that has long-term follow-up data, there are some limitations that warrant discussion. First is the lack of assessment if obstructive symptoms were due to fibrotic strictures or acute inflammatory stenosis. It is possible that differentiation of these 2 types of pathological mechanisms that result in the narrowing of the bowel lumen could optimize the appropriate approach. Indeed, fibrotic stenosis is ordinarily treated surgically, whereas inflammatory stenosis may be initially managed medically [22]. Some studies evaluating CD patient populations have found that imaging, including magnetic resonance enterography [23] and PET/CT enterography [24], may help to identify patients with strictures containing severe inflammation, thereby stratifying them to initial medical treatment rather than surgical therapy. However, these promising preliminary reports must be interpreted with caution. Indeed, it should be acknowledged that the majority of fibrotic strictures contain variable degrees of inflammatory component, resulting in significant overlap between the 2 histological subtypes [25]. Despite this limitation, our analysis included only CD patients presenting the first episode of intestinal subocclusion relieved rapidly without surgery (i.e., individuals more likely having predominantly inflammatory strictures). Furthermore, patients presenting evidence of prestenotic small-bowel dilatation (i.e., subjects with predominantly fibrotic strictures) were excluded from the original trial.

A second issue is blinding—neither the study investigators nor the patients were blinded to the treatment allocation; however, because the exploratory analysis was highly objective (recurrent bowel occlusion), we do not think a double-blinded approach would have impacted the results significantly.

Despite these reservations, from the clinician's point of view, the present study provides an important contribution for clinicians on the optimal pharmacological approach to prevent/delay recurrent bowel occlusion in patients with ileocecal CD who have undergone successful medical treatment for the initial episode of intestinal subocclusion. To our knowledge this is the first study to demonstrate a decrease of recurrent occlusion rate for up to 3 years, and perhaps, a change in the medium-term natural history of subocclusive ileocecal CD in a subpopulation of patients receiving AZA in a clinical trial setting.

Although the optimal medical management of terminal ileum or ileocecal fibrostenosing CD remains a challenging problem without

a clear best answer for an important subgroup of patients, there is hope that ongoing studies will define other potential therapeutic avenues for modifying the inexorable progression of this phenotype of illness. Further research through randomized controlled trials is needed to compare medical (including anti-TNF agents) and surgical therapy in subocclusive ileocecal CD patients [26]. In particular, it is important that these studies include issues regarding long-term efficacy, patient preference, long-term quality of life, and overall costs of the medical and surgical strategy.

## Conclusions

In ileum terminal or ileocecal CD patients presenting with a clinically resolved initial episode of small-bowel subocclusion,

subsequent maintenance therapy with AZA compared with mesalazine shows higher efficacy in eliminating or postponing recurrent obstruction through-out 3 years of therapy. The data obtained from this exploratory analysis suggest that to reduce the risk of recurrence of bowel obstruction in patients with ileocecal CD, AZA must be given after the first subocclusive episode has been dealt with by clinical therapy.

## Conflicts of interest and source of funding

JM.F. Chebli has served as a speaker for Abbott and Janssen. The remaining authors declare they have no relevant conflicts of interest. The authors confirm that this article content has no conflicts of interest.

## References:

1. Rieder F, Zimmermann EM, Remd FH, Sandborn WJ: Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*, 2013; 62: 1072-84
2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay J et al: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis*, 2010; 4: 28-62
3. Louis E, Coland A, Oger AP et al: Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*, 2011; 49: 777-82
4. Gross J, Coban S, Blain A et al: Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2002; 8: 244-50
5. Lichtenshein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 465-83
6. Blum E, Katz JA: Postoperative therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15: 463-72
7. Sieb JP: Mycobacteria growth: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*, 2014; 175: 408-18
8. Rizzo E, Wolff R, Rizzo V et al: Periphagus: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013; 31: 882-90
9. Cojia AI, Mann MP: Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*, 2010; 139: 58-72
10. Woffe SH, Korwitz BI: Prognosis for nonoperative management of small-bowel obstruction in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*, 1983; 5: 213-15
11. Sami R, Flisar MH, Kavir S et al: Outcomes of medical treatment of stricturing and penetrating Crohn's disease: a retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*, 2010; 16: 1187-94
12. de Souza GS, Vidgil JM, Chebli LA et al: Effect of azathioprine or mesalazine therapy on incidence of re-hospitalization in subocclusive ileocecal Crohn's disease patients. *Med Sci Monit*, 2013; 19: 716-22
13. 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(5): P139-26
14. Chebli LA, Chaves LD, Pimental 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: 613-19
15. Garcia M, Selvik P, Bourrier A et al: Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11: 389-94
16. Dhawan G, Gelboe K, Ponette E et al: Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1997; 112: 1475-81
17. Ramadas AN, Ganesh 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: 1200-6
18. Peyrin-Birolet L, Ouzalah A, Williet N et al: Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*, 2011; 60: 930-36
19. van Loon ES, Vossenberg NW, van der Heide F et al: Thiopurines are associated with a reduction in surgical resections in patients with Crohn's disease: a long-term follow-up study in a regional and academic cohort. *Inflamm Bowel Dis*, 2013; 19: 2801-8
20. Chatu S, Subramanian V, Saena S, Pollok RC: The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2014; 109: 23-34
21. Chatu S, Saena S, Subramanian V et al: The Impact of Timing and Duration of Thiopurine Treatment on First Intestinal Resection in Crohn's Disease: National UK Population-Based Study 1989-2010. *Am J Gastroenterol*, 2014; 109: 409-16
22. Spinelli A, Cornale C, Scobo H, Montosi M: Intestinal fibrosis in Crohn's disease: medical treatment or surgery? *Curr Drug Targets*, 2010; 11: 242-48
23. Pozza A, Scarpa M, Iacopogna C et al: Magnetic resonance enterography for Crohn's disease: what the surgeon can take home. *J Gastrointest Surg*, 2011; 15: 369-98
24. Ahmad A, Li Q, Muller K et al: Diagnostic value of noninvasive combined fluorine-18 labeled fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography enterography in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2010; 16: 974-81
25. Lee SS, Kim AY, Yang SK et al: Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology*, 2009; 251: 751-61
26. Chebli JM, Gabutti PD, Chebli LA et al: A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 407-98