



## Azatioprina na doença inflamatória intestinal seria um fator de risco para *Strongyloides stercoralis*?

Would azathioprine in inflammatory bowel disease be a risk factor for *Strongyloides stercoralis* infection?

Júlio Maria Fonseca Chebli<sup>1</sup>  
 Pedro Duarte Gaburri<sup>2</sup>  
 Aécio Flávio Meirelles de Souza<sup>1</sup>  
 Lívia dos Remédios Pamplona de Oliveira<sup>3</sup>  
 Fernanda Santos Silva<sup>3</sup>  
 Luciana de Paula Vianna<sup>3</sup>

### RESUMO

#### palavras-chave

Doença de Crohn  
 Retocolite Ulcerativa  
 Azatioprina  
 Estrongiloidíase

A azatioprina é um dos mais comuns imunomoduladores utilizados no tratamento de Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa Idiopática, sendo que alguns pacientes desenvolvem imunossupressão. Por outro lado, o *Strongyloides stercoralis* está relacionado à infecção em pacientes imunocomprometidos. No presente estudo, pesquisa-se a prevalência do parasita nos pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal em uso de azatioprina, através de exames parasitológicos de fezes. Analisa-se também a relação entre eosinofilia e a referida parasitose. No grupo tratado com azatioprina, 5,8% (4/69) dos pacientes estavam infectados por *Strongyloides stercoralis* e apresentavam eosinofilia. Naquele tratado com outras drogas, somente 1,8% (1/55) apresentou a infecção e o número de eosinófilos dentro do referencial. Concluiu-se que a infecção pelo parasita é mais freqüente em pacientes da zona rural e que a eosinofilia pode ser um marcador indireto desta infecção.

### ABSTRACT

#### keywords

Crohn disease  
 Proctocolitis  
 Azathioprine  
 Strongyloides stercoralis

Although azathioprine is one of the most common immunomodulatory drugs used in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis, some patients can develop immunosuppression. *Strongyloides stercoralis* infection may be associated with immunocompromised patients. In this study, our aim was to evaluate the prevalence of this infection in patients with Inflammatory bowel disease being treated with azathioprine, through parasitologic stool examination. The association between peripheral blood eosinophil counts and the infection was also studied. In the group treated with azathioprine, 5.8% (4/69) patients were infected by *Strongyloides stercoralis* and showed high level of eosinophil. In the other group, treated with different drug, only one patient (1.8%) revealed the infection and the number of eosinophil was normal. These observations demonstrated that the infection caused by this parasite was more frequent in patients from rural area. Besides, the high level of eosinophil could be an indirect marker for this infection.

### INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) representa uma desordem crônica e idiopática envolvendo o cólon exclusivamente (retocolite ulcerativa) ou qualquer parte do TGI (doença de Crohn). O curso dessas doenças apresenta tipicamente períodos de exacerbação dos sintomas, intercalados com remissão clínica (NIELSEN, 2001). A sintomatologia inclui dor abdominal, diarreia, febre, artralguas e emagrecimento, causando considerável morbidade (NIELSEN, 2001).

Atualmente, azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina são as drogas imunomoduladoras mais comumente usadas no tratamento das DII (STOTLAND, 1998). Ambas têm sido usadas em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa para reduzir as doses de corticosteróides e manter a remissão. Baixas doses de azatioprina são efetivas e seguras com o objetivo de manter a remissão (HIBI, 2003). Contudo, alguns pacientes tratados desenvolvem imunossupressão, um dos mais sérios efeitos colaterais. Essa é conseqüente ao acúmulo de seus metabólitos em doses tóxicas nas células precursoras

1 Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina.  
 2 Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina.  
 3 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

medulares. Sabe-se também que essas drogas podem alterar a função linfocitária (NIELSEN, 2001). A azatioprina e outras drogas imunossupressoras podem ser usadas como terapia para doença de Crohn em atividade, associadamente ou não a medicamentos como sulfassalazina e corticóides (KNUTSON, 2003). A azatioprina é efetiva nos pacientes córtico-dependentes e córtico-resistentes, assim como para tratamento de complicações fistulizantes e perianais que não respondem a antibióticos. Os imunomoduladores podem ter benefício na prevenção da recorrência após ressecção (STEIN, 1998).

*Strongyloides stercoralis* é um nematódeo intestinal, endêmico em países tropicais e subtropicais, encontrado em mais de 70 milhões de pessoas ao redor do mundo (NARASIMHA, 2006). Um dos mais relevantes fatores predisponentes para infecção inclui a imunossupressão, resultando em disseminação para quase todos os órgãos e sistemas, como pulmão, fígado e sistema nervoso central, com mortalidade de até 70% nessas circunstâncias (LIM, 2004).

Não existem estudos avaliando a prevalência e a importância clínica do *Strongyloides stercoralis* em pacientes com DII em uso de azatioprina. Portanto, torna-se fundamental determinar este fato, visando melhor manejo clínico para esses pacientes.

## OBJETIVOS

Considerando que azatioprina tem efeito imunossupressor, há uma possibilidade teórica de aumento de infecção por *Strongyloides* em pacientes com DII tratados com a droga. Nosso objetivo foi avaliar a prevalência da infecção pelo parasita nestes pacientes, comparando-os com pacientes portadores de DII não tratados com AZA.

## MATERIAL E MÉTODOS

Realizamos um estudo envolvendo 124 pacientes portadores de DII, acompanhados no Ambulatório de DII do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Foram incluídos tanto pacientes usuários de azatioprina (considerados como casos) quanto pacientes usuários de outras drogas como mesalazina, sulfassalazina, antibióticos direcionados à DII como metronidazol e ciprofloxacina (considerados como controles). Os casos totalizaram 69 pacientes e os controles, 55. A idade dos pacientes se situa na faixa de 18 a 65 anos. Foram excluídos pacientes em uso crônico de corticosteróides ou com sorologia positiva para HIV.

O estudo se caracteriza como sendo retrospectivo e prospectivo longitudinal, realizado através de seguimento dos pacientes com solicitação periódica de exames parasitológicos de fezes e coleta de dados através dos prontuários, sendo anotados exames anteriormente solicitados como rotina em seu acompanhamento.

Foram investigados: sexo, idade, raça, profissão, procedência (rural ou urbana), forma da DII (doença de Crohn,

retocolite ulcerativa, indeterminada), tempo e localização da doença, HIV, drogas em uso e tempo de uso da azatioprina. Foram avaliados os seguintes exames: leucograma, linfócitos, eosinófilos, exame parasitológico de fezes (métodos Hoffmann-Pons-Janner, Baermann Moraes e MIF-mercúrio cromo, iodo e formaldeído), com três, seis e 12 meses de seguimento clínico. Em caso de positividade para *Strongyloides stercoralis*, os pacientes receberam tratamento com Tiabendazol 25mg/kg, duas vezes ao dia, durante dois dias, sem ultrapassar 3g cada dia.

A análise estatística foi realizada com a utilização do programa SPSS 9.0 (SPSS, Chicago, IL). As variáveis quantitativas são expressas como mediana e variações ou como média ± DP quando normalmente distribuídas. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## RESULTADOS

Os dados demográficos (sexo, média de idade, raça) e clínicos (forma e extensão da DII, duração da doença) encontrados nos dois grupos de pacientes (casos e controles) são apresentados na tabela seguinte.

TABELA 1

Análise comparativa entre os pacientes em uso de AZA e o grupo controle (não tratados com AZA), ambos portadores de DII

Grupos	DII 1* (n=69)	DII 2* (n=55)
Sexo masculino	44,9%	40%
feminino	55,1%	60%
Média de idade (anos)	39	43
Raça branca	72,5%	70,9%
Não-brancos	27,5%	29,1%
Origem urbana	88,4%	90,9%
rural	11,6%	9,1%
Doença de Crohn	73,9%	41,8%
Retocolite ulcerativa	26,1%	56,4%
Duração média da doença (meses)	87,26	70,16

\* DII 1: pacientes com DII em uso de AZA.

DII 2: grupo controle (não tratados com AZA).

Os pacientes foram tratados com AZA por período médio de 37,5 meses. Neste subgrupo, encontramos quatro pacientes (5,8%) com infecção por *Strongyloides stercoralis*. Na tabela 2, podem ser vistos dados sobre tais pacientes.

TABELA 2

Leucograma em pacientes em uso de AZA

DII (n=69)	<i>Strongyloides Stercoralis</i> (n=4)	Negativo(n=65)	P
Leucócitos	7.532	6.466	NS
Eosinófilos	471	180	0,01
Linfócitos	2.341	166	NS

NS: não significativo

Entre pacientes tratados com drogas diferentes da AZA, encontramos somente um paciente (1,8%) com infecção por *Strongyloides*. Com relação à origem dos pacientes, dentre 13 casos procedentes da zona rural, dois (15,3%) foram positivos, enquanto, dentre 111 casos da área urbana, três (2,7%) foram positivos para *Strongyloides*.

## CONCLUSÃO

Concluimos, a partir dos resultados, que os dados demográficos e clínicos foram similares em pacientes tomando AZA comparados ao grupo controle ( $p > 0,05$ ). Quanto à origem dos pacientes, a infecção pelo parasita mostrou-se mais prevalente naqueles provenientes da zona rural.

Observamos que a contagem de eosinófilos em pacientes com estrogiloidíase ( $471 \text{ células/mm}^3$ ) foi significativamente maior do que naqueles sem esta infecção ( $180 \text{ células/mm}^3$ ). Portanto, o desenvolvimento de eosinofilia durante o tratamento com azatioprina em pacientes com DII pode ser um marcador indireto de infecção por *Strongyloides stercoralis*. Este é um importante ponto a ser considerado porque a terapia imunossupressora pode levar à disseminação do parasita, demonstrando assim a necessidade de realização periódica de exames parasitológicos de fezes no seguimento destes pacientes.

A prevalência de estrogiloidíase foi similar entre os dois grupos de pacientes (DII 1 e 2). Nossa opinião é de que estudos adicionais, contendo maior número de casos, são necessários para confirmar a possibilidade teórica de que o uso de azatioprina seria um fator de risco para estrogiloidíase em pacientes portadores de DII. Destacamos

a importância da determinação deste fato, visando manejo clínico mais adequado para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

- HIBI, T.; NAGANUMA, M.; KITAHORA, T. et al. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. **J. gastroenterol.**, v. 38, n. 8, p. 740-6, 2003.
- KNUTSON, D.; GREENBERG, G.; CRONAU, H. Management of Crohn's disease- a practical approach. **Am. fam. physician.**, v. 68, n. 4, p. 707-14, 2003.
- STEIN, R. B.; HANAUER, S. B. Medical management of Crohn's disease. **Drugs Today (Barc)**, v. 34, n. 6, p. 541-8, 1998.
- NARASIMHA, R. P. Preventing strongyloidiasis in the immunosuppressed. **Indian j. dermatol. venereol. leprol.**, v. 71, p. 363-364, 2006.
- LIM, S.; KATZ, K.; KRAJDEN, S. et al. Complicated and fatal Strongyloides infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 171, p. 479-484, 2004.
- NIELSEN, O. H.; VAINER, B.; RASK-MADSEN, J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. **Aliment. pharmacol. ther.**, v. 15, n. 11, p. 1699-708, 2001.
- STOILAND, B. R.; LICHTENSTEIN, G. R. Newer treatments for inflammatory bowel disease. **Drugs Today (Barc)**, v. 34, n. 2, p. 177-92, 1998.

Enviado em 29/08/2006

Aprovado em 24/03/2007

