

EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM AZATIOPRINA NO ESPECTRO NEUROMIELITE ÓPTICA

Mateus Nader Cunha,¹ Tatiana Vaz Leite Pinto,² Paulo Pereira Chisto³
Renata Brant de Souza Melo,⁴ Antônio Pereira Gomes Neto⁵

RESUMO

Introdução. O Espectro Neuromielite Óptica (ENMO) é uma condição inflamatória e desmielinizante grave do sistema nervoso central, acometendo, frequentemente, os nervos ópticos e a medula espinhal. O tratamento da doença consiste na imunossupressão do paciente a fim de prevenir novos surtos. **Objetivo.** Demonstrar a eficácia da azatioprina no tratamento do ENMO. **Metodologia.** Estudo retrospectivo com 64 pacientes portadores de ENMO atendidos na Santa Casa de Belo Horizonte. **Resultados.** A azatioprina foi eficaz em diminuir a taxa de surtos, com uma redução de aproximadamente 66% do número total de eventos ($P = 0,00$). A média de surtos por paciente passou de 1,2 para 0,3 após o início do tratamento ($P = 0,009$). **Discussão.** A Azatioprina mostrou-se eficaz na prevenção de novos surtos do ENMO e, dessa forma, possibilitou a estabilização do EDSS e prevenção de sequelas.

Palavras-chave: ENMO; Neuromielite óptica; Tratamento; Azatioprina, eficácia.

ABSTRACT

Introduction. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a severe inflammatory and demyelinating condition of the central nervous system, which frequently affects the optic nerves and spinal cord. Treatment of NMO consists of immunosuppressing the patient to prevent new outbreaks. **Objective.** Determine the efficacy of azathioprine in the treatment of NMO. **Methodology.** Retrospective study of 64 patients with NMOSD, who were followed up at the Santa Casa Neurology Service in Belo Horizonte from January 2004 to January 2017. **Results.** Azathioprine was effective at decreasing the rate of outbreaks, with a reduction of approximately 66% in the total number of events ($P = 0.00$). The mean number of outbreaks per patient went from 1.2 to 0.3 after initiating treatment ($P = 0.009$). **Discussion.** Azathioprine has been shown to be effective in preventing new outbreaks of NMO, ensuring stabilization of the Expanded Disability Status Scale and the minimization of possible sequelae.

Keywords: NMOSD; Neuromyelitis optica; Treatment; Azathioprine; Efficacy.

INTRODUÇÃO

O Espectro Neuromielite Óptica (ENMO), também conhecido como Doença de Devic, é uma condição inflamatória e desmielinizante, muito grave do sistema nervoso central, acometendo preferencialmente os nervos ópticos e a medula espinhal. Por muito tempo, foi considerada uma forma "variante" da esclerose múltipla (EM). No entanto, estudos recentes

¹ Médico assistente do serviço de neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte e do centro de assistência ao paciente portador de Esclerose Múltipla – CAPPEM – Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: mateusnader@yahoo.com.br

² Médica assistente do serviço de neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte e do centro de assistência ao paciente portador de Esclerose Múltipla – CAPPEM – Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: tatianavaz@hotmail.com

³ Médico assistente do serviço de neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte e do Hospital das Clínicas de Minas Gerais e do centro de assistência ao paciente portador de Esclerose Múltipla – CAPPEM – Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: ppchisto@gmail.com

⁴ Médica assistente do serviço de neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte e do centro de assistência ao paciente portador de Esclerose Múltipla – CAPPEM – Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: renatabrants@gmail.com

⁵ Coordenador do serviço de neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte e do centro de assistência ao paciente portador de Esclerose Múltipla – CAPPEM – Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: apgomesnet@gmail.com

demonstraram tratar-se de doença distinta, com mecanismo fisiopatológico marcado pela presença de autoanticorpos, chamados antiaquaporina-4 (anti-AQP4) (1-3).

O tratamento do ENMO tem como finalidades impedir a recorrência de novos surtos, estabilizar o grau de funcionalidade do paciente, tratar os sintomas sequelares e a reabilitação dos pacientes (4). A terapia de manutenção na ENMO é baseada em pequenas séries de casos usando Azatioprina (AZA), corticosteroide e outros imunossuppressores, como micofenolato de mofetil e rituximab (5-7).

A AZA, um análogo de purina que interfere na síntese de DNA, tem sido apontada em diversos estudos como medicação de primeira linha no tratamento do ENMO. Por se tratar de doença extremamente rara e grave, a maioria das pesquisas são séries de casos com amostra pequena e sem grupo placebo (5, 8, 9).

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da imunossupressão com AZA na redução da recorrência de surtos e estabilização do grau de funcionalidade dos pacientes portadores de ENMO.

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo que consistiu na análise de prontuários dos pacientes portadores de ENMO, acompanhados no Serviço de Neurologia da Santa Casa de Belo Horizonte, no período de 01 de janeiro de 2004 a 01 de janeiro de 2017.

Foram incluídos 64 pacientes com diagnóstico da doença. Excluiu-se do estudo aqueles sem acompanhamento regular no serviço ou sem diagnóstico definitivo de ENMO como, por exemplo, indivíduos com episódios isolados de neurite óptica ou mielite.

A resposta à AZA foi avaliada através da análise de recorrência dos surtos e grau de funcionalidade do paciente definido pela escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), naqueles em uso regular da medicação na dose efetiva (2 a 3mg/kg/dia), por período de mínimo de seis meses, com ou sem o uso concomitante de prednisona oral.

Análise estatística

Para análise dos dados, foram utilizadas técnicas de estatística exploratórias que permitiram uma melhor visualização das características gerais dos dados. Além disso, com o objetivo de comparar os diferentes tipos de grupos de pacientes, foi empregado teste estatístico para comparação de média e, para avaliação da associação entre as variáveis de estudo, aplicou-se o teste qui-quadrado.

Todas as análises foram executadas no software estatístico SPSS, versão 23 e Project-R versão 3.1.

RESULTADOS

O estudo avaliou 64 pacientes portadores de ENMO, cujas características clínicas, demográficas e laboratoriais encontram-se categorizadas na tabela 1. Observa-se maior prevalência no sexo feminino (89,1% mulheres e 10,9% homens). A mediana da idade de ocorrência do primeiro sintoma foi de 28 anos (variando entre 8 e 58 anos) e do diagnóstico foi de 30 anos (variando de 10 a 66 anos). Verificou-se assim, uma mediana de 1 ano entre o primeiro sintoma e o diagnóstico da doença.

Quanto à análise da cor do paciente, houve maior incidência de ENMO entre os faiodermas (46,9%), seguido dos melanodermas (28,1%). O grupo com menor incidência foi o dos leucodermas ou caucasianos (25%).

Em relação ao primeiro evento clínico manifestado pelos pacientes, a Neurite Óptica isolada, uni ou bilateral, foi o mais prevalente (48,4%), seguida pela mielite isolada (34,4%). A ocorrência simultânea de Neurite Óptica e mielite como primeiro evento corresponde a 4,7% dos casos. Síndrome da área postrema foi o primeiro sintoma em 10,9% dos casos e, apenas um indivíduo (1,6%) abriu o quadro com síndrome do tronco encefálico.

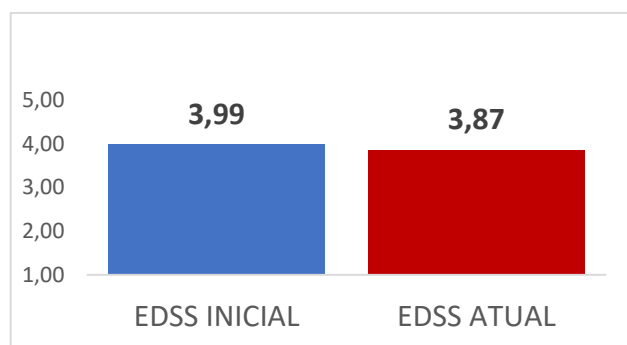
Tabela 1 - Características clínicas, demográficas e laboratoriais de 64 pacientes portadores de ENMO em uso de azatioprina

	Mediana (variação)
Idade no 1º sintoma	28 (8-58 anos)
Idade no diagnóstico	30 (10-66 anos)
	N (%)
Sexo	
Feminino	57 (89,1%)
Masculino	7 (10,9%)
Cor	
Faioderma	30 (46,9%)
Melanoderma	18 (28,1%)
Leucoderma	16 (25,0%)
Anti-AQP4 IgG	
Positivo	41 (64,1%)
Negativo	23 (35,9%)
Primeiro sintoma	
Neurite óptica	31 (48,4%)
Mielite	22 (34,4%)
Neurite óptica e mielite	3 (4,7%)

Síndrome da área postrema	7 (10,9%)
Síndrome do tronco cerebral	1 (1,6%)
EDSS imediatamente antes do início do tratamento	3,9
EDSS na última avaliação	3,8

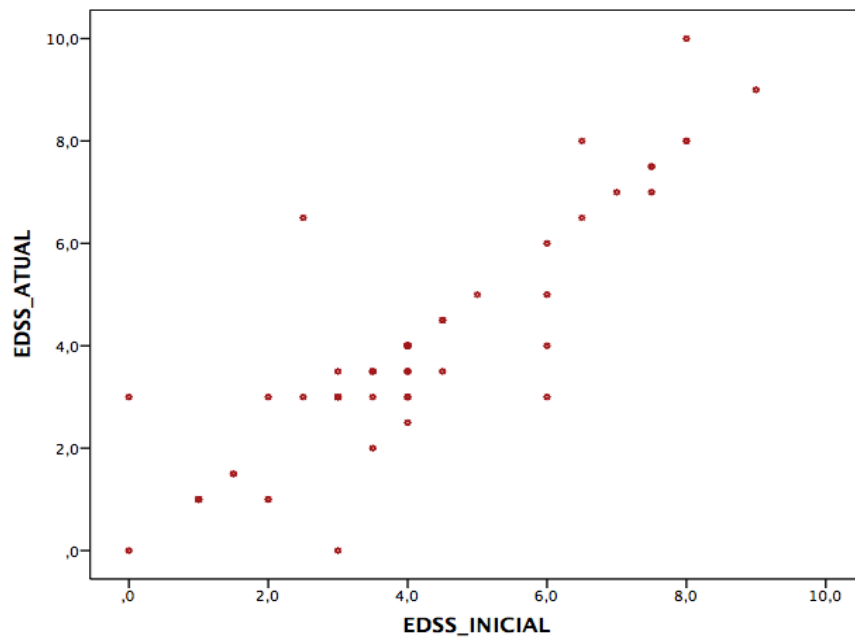
A Figura 1 apresenta a média de EDSS antes e após o tratamento com AZA. Não se observa diferença estatisticamente significativa ($P = 0,334$) entre os dois períodos, demonstrando que a medicação permitiu a estabilização da doença e impediu a piora clínica na maioria dos pacientes.

Figura 1 - Média do EDSS inicial e atual



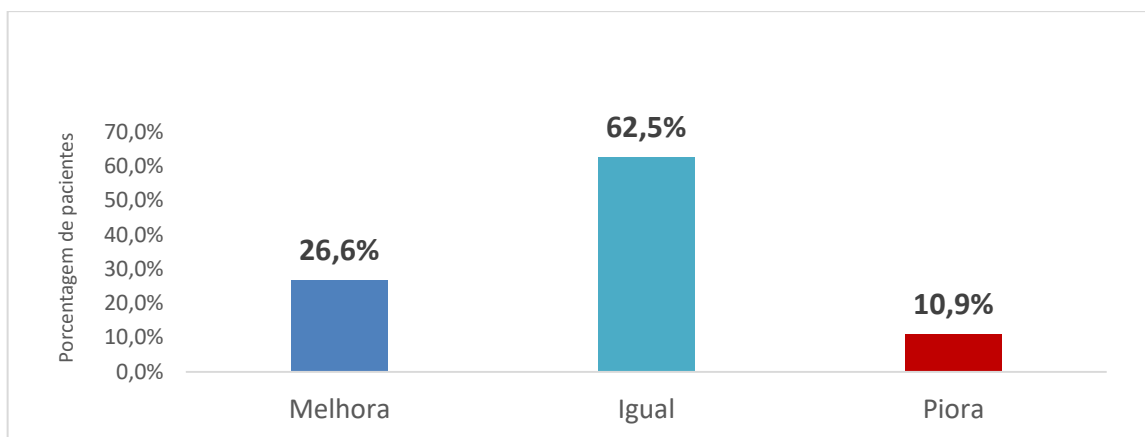
Um valor alto de correlação ($> 0,6$) entre as variáveis indica que a utilização da AZA contribuiu para que o EDSS se mantivesse estável entre os pacientes. A correlação entre os dois momentos do EDSS (Figura 2) mostra que, em geral, os pacientes não tiveram piora no EDSS após iniciarem o uso da medicação ($P = 0,00$).

Figura 2 - Gráfico de dispersão do EDSS inicial e atual



Para 89,1% dos pacientes, o tratamento com AZA foi eficaz, mantendo-se estável ou melhorando o EDSS do paciente. Apenas em 10,9% dos pacientes não apresentou o efeito esperado, sendo necessário outras alternativas para o tratamento (Figura 3).

Figura 3 - Evolução EDSS após o tratamento com azatioprina



Quanto ao sexo, observa-se que os homens tiveram uma melhora maior do EDSS em comparação as mulheres, que por sua vez, na maioria, estabilizaram o EDSS após a medicação. Apesar das diferenças percentuais, essas não são estatisticamente significantes ($P = 0,5$) (Tabela 2).

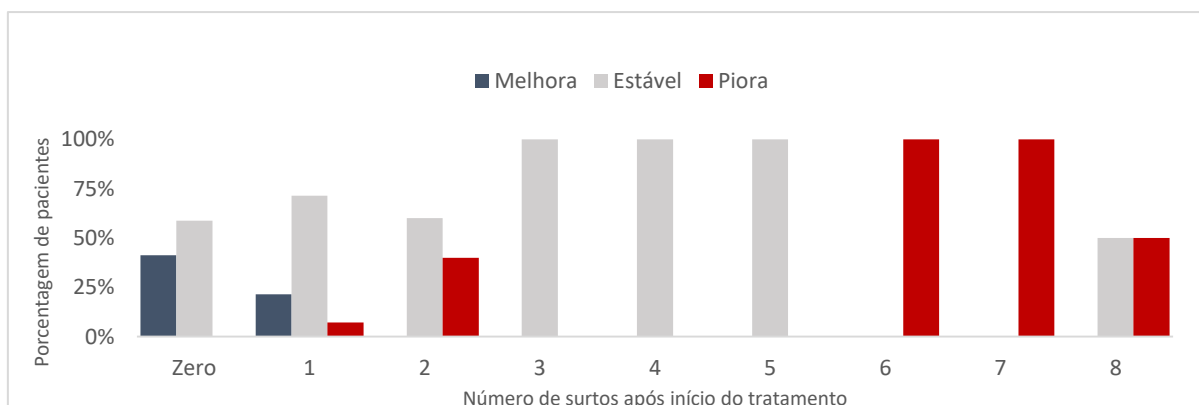
Não houve diferença quanto à resposta à AZA quando se comparam os grupos anti-AQP4 positivo e negativo ($P = 0,77$). Da mesma forma, em relação ao uso concomitante de prednisona oral, não houve significância estatística entre os pacientes que fizeram e os que não fizeram uso do corticoide ($P = 0,98$), apesar de haver um menor percentual de piora do EDSS no grupo que recebeu AZA e prednisona de 10mg (Tabela 2).

Tabela 2 - Evolução do EDSS após início da Azatioprina em diferentes variáveis

		Evolução EDSS			P-valor
		Melhora	Estável	Piora	
Sexo	Feminino	24,6%	64,9%	10,5%	0,509
	Masculino	42,9%	42,9%	14,3%	
Cor	Faioderma	23,3%	66,7%	10,0%	0,819
	Leucoderma	37,5%	50,0%	12,5%	
	Melanoderma	22,2%	66,7%	11,1%	
Anti-AQP4	Negativo	21,7%	65,2%	13,0%	0,778
	Positivo	29,3%	61,0%	9,8%	
Prednisona	5 mg	22,2%	66,7%	11,1%	0,986
	10 mg	27,3%	63,6%	9,1%	
	Sem uso	28,6%	60,0%	11,4%	

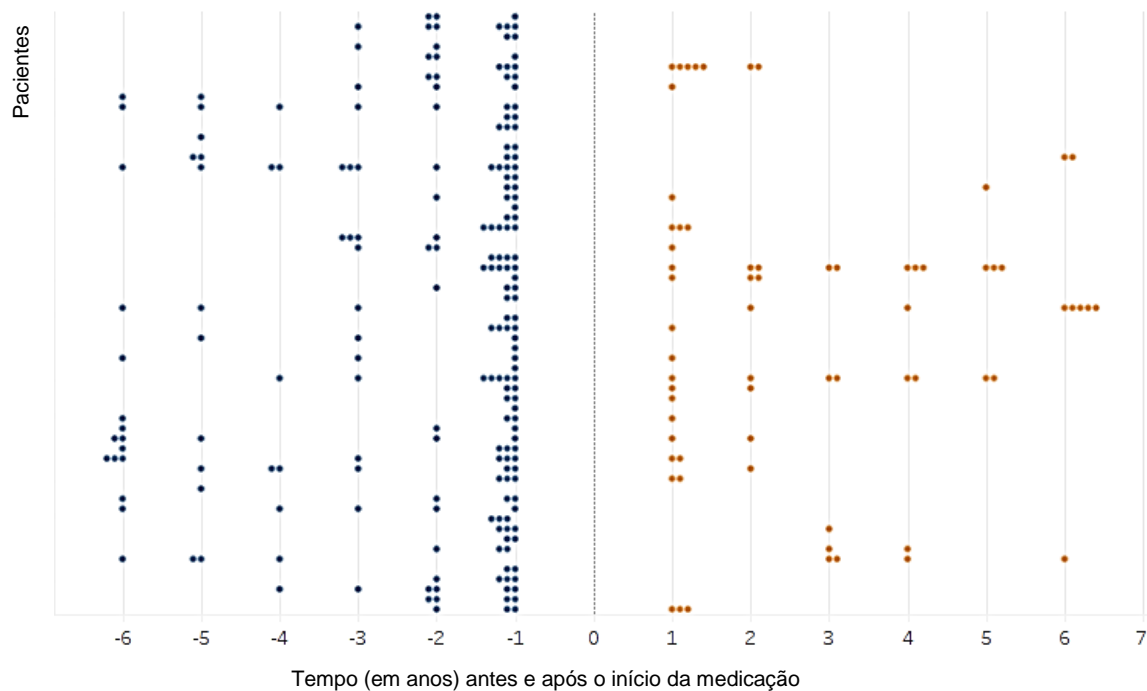
Os pacientes que não apresentaram novos surtos da doença após a medicação, mantiveram o EDSS estável ou com melhora (Figura 4). Observou-se uma relação direta entre a piora do EDSS e a recorrência de surtos ($P = 0,00$).

Figura 4 - Evolução do EDSS X quantidade de surtos após início da medicação



A figura 5 apresenta o número de surtos de cada paciente antes e depois do início da AZA. De maneira geral, houve redução considerável da quantidade de surtos após introdução da AZA.

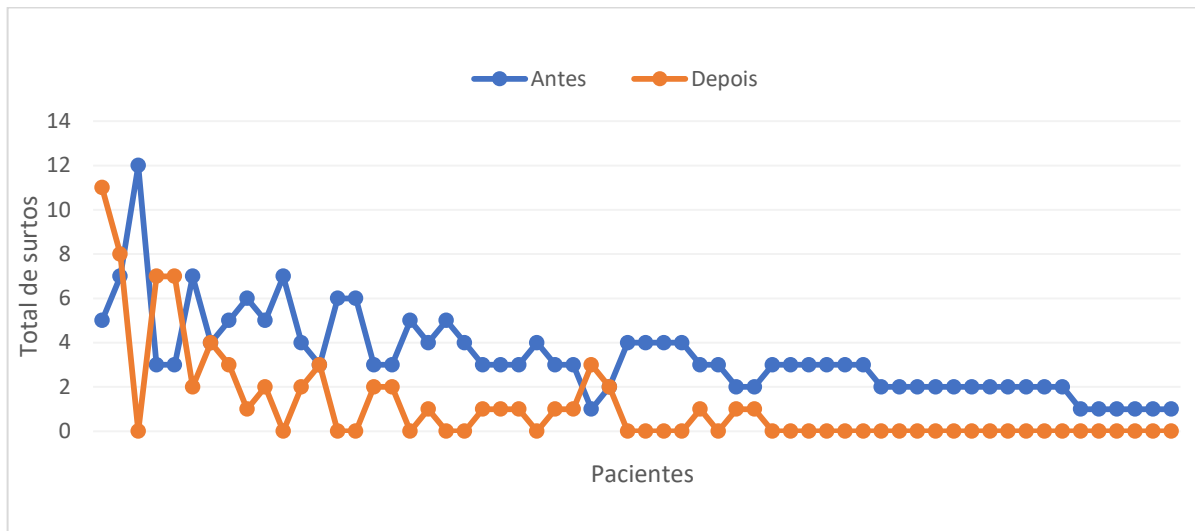
Figura 5 - Ocorrência de surtos antes e após o início da azatioprina



A média do intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico da doença em todos os pacientes foi de 3,1 anos, enquanto que a do início do tratamento até a última avaliação do paciente foi de 3,7 anos. Durante o período avaliado, foram contabilizados 269 surtos entre todos os pacientes, sendo 201 antes da medicação e 68 após, ou seja, uma redução de aproximadamente 66% do número total de surtos ($P = 0,00$).

Na análise comparativa do total de surtos (Figura 6), é possível reforçar que, para a maioria dos pacientes, houve redução na ocorrência de surtos ($P = 0,00$) e, grande parte deles, ficou livre dos mesmos após o tratamento com AZA.

Figura 6 - Quantidade de surtos por pacientes antes e após início do tratamento com azatioprina



A média de surtos por paciente antes da medicação era de 1,2 surtos. Após o início do tratamento, a média de surtos reduziu para 0,3 por paciente ($P = 0,009$). Os dados apresentados na tabela 3 demonstram que, independentemente do tempo de uso da AZA, houve uma redução na taxa de surtos com o tratamento.

Tabela 3 - Taxa de surtos antes e após o uso da Azatioprina

Tempo de uso da medicação	Média de surtos por paciente	
	Antes	Depois
1 ano	1,9	0,5
2 anos	0,8	0,2
3 anos	0,8	0,2
4 anos	0,5	0,3
5 anos	0,7	0,2
6 ou mais anos	1,1	0,7
Geral	1,2	0,3

DISCUSSÃO

O curso do ENMO é geralmente marcado por surtos graves, recorrentes, de mielite transversa longitudinalmente extensa e neurite óptica uni ou bilateral. A maioria desses ataques têm recuperação incompleta, gerando acúmulo de sequelas motoras e visuais e, conseqüentemente, perda da funcionalidade dos pacientes (2, 10).

A incapacidade gerada pelo ENMO é o resultado do acúmulo de sequelas após cada surto e não de uma evolução progressiva, que é muito comum no curso EM. Tal fato demonstra a importância do tratamento para a prevenção dos surtos ou atenuação da gravidade dos mesmos (11-13).

A AZA mostrou-se eficaz em prevenir novas sequelas e manter o grau de funcionalidade na amostra avaliada. As médias dos EDSS dos pacientes, no geral, antes e depois do uso da droga, foram bastante semelhantes, com quase 90% dos indivíduos mantendo seu EDSS estável ou com alguma melhora. Não se observou diferenças na resposta ao tratamento quando comparados homens e mulheres, diferentes raças e presença ou não do anti-AQP4. O uso concomitante de prednisona oral e AZA não foi superior ao uso isolado da AZA no que se refere à melhora ou estabilização do EDSS.

Quanto à capacidade de prevenção da recorrência de surtos, a AZA foi eficiente na grande maioria dos casos. Mais da metade dos pacientes manteve-se livre de novos ataques após o início da medicação e, quase 80% dos pacientes, apresentaram redução da taxa de surtos.

As médias de intervalo de tempo antes e após o início da medicação foram muito próximas (3,1 e 3,7 anos, respectivamente). Isso possibilitou a comparação do número total de surtos, que se mostrou muito menor após o uso da AZA, independentemente do tempo de tratamento.

Um estudo observacional retrospectivo multicêntrico avaliou 103 pacientes portadores de ENMO em uso de AZA e verificou que 92% reduziu a taxa anualizada de surtos de 1,5 para 0 e 61% mantiveram-se livre de surtos após 18 meses de seguimento. As funções neurológicas melhoraram ou mantiveram-se estáveis de 78% dos pacientes (9). Outros dois estudos relevantes analisaram 99 (Mayo) e 77 (China) pacientes em tratamento para ENMO com AZA, combinada com prednisona em doses baixas, e também demonstraram uma redução significativa da taxa anualizada de surtos após o uso da medicação (8, 14).

Bichueti et al (2010) analisaram 36 pacientes brasileiros portadores de ENMO e demonstraram que o tratamento com AZA, isolada ou em combinação com prednisona oral, foi superior a outros (interferon beta, ciclofosfamida, metotrexato e imunoglobulina) na redução da taxa de surtos e estabilização do EDSS (5).

Apesar de cerca de 37% dos pacientes ainda apresentarem novos surtos da doença após o uso da AZA, menos de 11% evoluíram com piora do seu EDSS, ou seja, retornaram à sua funcionalidade inicial. Aventa-se, com isso, uma possível ação da medicação em diminuir a gravidade dos sintomas e torná-los mais responsivos às terapias de combate aos surtos.

Estudos mais atuais têm demonstrado a eficácia de outros imunossuppressores, especialmente do Rituximab, no tratamento do ENMO (15, 16). Mealy e colaboradores avaliaram 90 pacientes e compararam a resposta ao Rituximab, micofenolato de mofetil e AZA. A redução da taxa anualizada de surtos foi mais significativa nos pacientes que utilizaram rituximab ou micofenolato do que no grupo tratado com AZA (17). Outra pesquisa, conduzida por Torres e colaboradores, através da análise retrospectiva de 71 pacientes com ENMO em uso de rituximab, micofenolato, ciclofosfamida e AZA, demonstrou que a redução da ocorrência de surtos no grupo tratado com rituximab foi superior aos demais (18). Apesar das evidências de eficácia do rituximab, a dificuldade de obtenção da medicação devido aos custos, principalmente tratando-se de pacientes que dependem do serviço público de saúde, impossibilitam seu uso na grande maioria dos casos.

A atividade de doença no ENMO e a resposta à AZA é muito variável entre os pacientes, em que alguns permanecem estáveis e livres de surtos após o início do tratamento e outros mantêm os ataques da doença e acúmulo de sequelas. Algumas limitações deste estudo incluem a mostra pequena, curto tempo de seguimento e a utilização de pacientes de um único centro. Nossas conclusões necessitam de estudos futuros com maior número de pacientes e longo período de seguimento.

REFERÊNCIAS

1. Kashipazha D, Mohammadianinejad SE, Majdinasab N, Azizi M, Jafari M. A descriptive study of prevalence, clinical features and other findings of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder in Khuzestan Province, Iran. *Iran J Neurol.* 2015;14(4):204-10.
2. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):1019-32.
3. Cheng C, Jiang Y, Lu X, Gu F, Kang Z, Dai Y, et al. The role of anti-aquaporin 4 antibody in the conversion of acute brainstem syndrome to neuromyelitis optica. *BMC Neurol.* 2016;16(1):203.
4. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group. *J Neurol.* 2014;26:1-16.
5. Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amorin de Souza N, Gabbai AA. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol.* 2010;67(9):1131-6.
6. Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Acute, Preventive, and Symptomatic. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(1):2.

7. Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Fujihara K, Sclerosis BCfTaRiM. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(1):59-66.
8. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011;77(7):659-66.
9. Elson L, Kitley J, Luppe S, Lythgoe D, Mutch K, Jacob S, et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*. 2014;20(11):1533-40.
10. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(9):493-506.
11. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, Lana-Peixoto MA, Leite MI, Levy M, et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(4):180-7.
12. Kleiter I, Gold R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):70-83.
13. Sahraian MA, Moghadasi AN, Azimi AR, Asgari N, H Akhoundi F, Abolfazli R, et al. Diagnosis and management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) in Iran: A consensus guideline and recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:144-51.
14. Qiu W, Kermodé AG, Li R, Dai Y, Wang Y, Wang J, et al. Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci*. 2015;22(7):1178-82.
15. Collongues N, de Seze J. An update on the evidence for the efficacy and safety of rituximab in the management of neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(3):180-8.
16. Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):639-47.
17. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):324-30.
18. Torres J, Pruitt A, Balcer L, Galetta S, Markowitz C, Dahodwala N. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2015;351(1-2):31-5.