



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E NÃO
FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE CROHN: UMA
REVISÃO**

THALYTA KAREM FERREIRA ROMANO

**CUITÉ - PB
2018**

THALYTA KAREM FERREIRA ROMANO

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E NÃO
FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE CROHN: UMA
REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes

**CUITÉ – PB
2018**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

| | |
|--------------------------|---|
| R759t | Romano, Thalyta Karem Ferreira Romano. Tratamento farmacológico e não farmacológico da Doença de Crohn: uma revisão. / Thalyta Karem Ferreira Romano. – Cuité: CES, 2018. 60 fl. Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018. Orientadora: Maria Emília da Silva Menezes. 1. Doença inflamatória intestinal. 2. Tratamento medicamentoso. 3. Terapia nutricional. 4. cirurgia na Doença de Crohn I. Título. |
| Biblioteca do CES – UFCG | CDU 616.34 |

THALYTA KAREM FERREIRA ROMANO

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E NÃO
FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE CROHN: UMA
REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes
(Orientadora) – UFCG

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
(Examinador 1) – UFCG
Suplente: Prof.^a Dr.^a Camila Albuquerque Montenegro

Prof.^a Dr.^a Francinalva Dantas de Medeiros
(Examinadora 2) – UFCG
Suplente: Prof.^a Dr.^a Flávia Negromonte Souto Maior

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, sem ele nada do que planejei estaria acontecendo. Aos meus pais, Maria Ferreira Romano e Paulo Romano Neto, que nunca mediram esforços para que eu chegasse até aqui!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** pelo dom da vida, pela fé e fortalecimento nesta jornada, ajudando-me a entender que tudo acontece no Seu tempo e por permitir a realização dos meus sonhos e planos até aqui.

Agradeço aos meus pais, **Maria Ferreira Romano** e **Paulo Romano Neto**, por todo amor, por serem meu alicerce, sempre me apoiando em todas as decisões e proporcionando o sonho de realizar meu curso. Obrigada por tudo, amo muito vocês.

À todos os meus familiares, por incentivarem e apoiarem e estarem sempre presentes em minha vida.

Agradeço à minha irmã **Thayz Paolla**, por todo o companheirismo durante esses anos. Por sempre me impulsionar a ser uma pessoa melhor e me fazer compreender as adversidades da vida. Por ser aquela irmã sempre presente, estando comigo em todos os momentos da minha vida. Amo você.

Agradeço à minha orientadora **Maria Emília da Silva Menezes**, por ser essa excelente discente e pessoa, sempre disposta a ajudar seus alunos. Pela paciência concedida e por ter aceito realizar este trabalho comigo. Com certeza a senhora será sempre lembrada. Obrigada!

Agradeço às minhas amigas de infância, **Isolda Hipólito** e **Anne Caroline**, pela amizade sincera durante esses anos, pelos conselhos e por estarem comigo durante as fases boas e ruins da minha vida.

Agradeço às boas amizades que Cuité me proporcionou, em especial a **Viviane Andrade**, **Taires Marinho**, **Kamylla Lima**, **Thallys Lima**, **Thiago Willame** e tantos outros, pelo companheirismo e por serem pessoas maravilhosas, sempre me ajudando quando eu mais precisei quando estive longe de casa. Por fazerem o papel de irmãos e verdadeiros anjos. Obrigada por tudo!

“Sonhos determinam o que você quer, ação determina o que você conquista”.

(Aldo Novack)

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Metodologia da seleção do material..... | 18 |
| Figura 2. Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos..... | 18 |
| Figura 3. Segmentos do trato gastrointestinal atingidos pela DC..... | 21 |
| Figura 4. Incidência e prevalência combinada das DIIs no mundo..... | 22 |
| Figura 5. Composição e quantidade de bactérias presentes no trato gastrointestinal..... | 27 |
| Figura 6. Mucosa com aspecto de “calçamento de pedras”..... | 27 |
| Figura 7. Paciente apresentando pioderma gangrenoso..... | 30 |
| Figura 8. Estratégias terapêuticas convencionais para a DC..... | 34 |
| Figura 9. Estrutura química dos aminossalicilatos..... | 36 |
| Figura 10. Paciente com desnutrição severa e queda de cabelo por falta de vitaminas..... | 42 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Número de casos notificados das DIIs por regiões..... | 23 |
|---|----|

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1. Número de internações por DIs no Brasil entre os anos de 2010 a 2017..... | 22 |
|--|----|

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Classificação de Montreal..... | 28 |
| Quadro 2. Exemplos de probióticos..... | 44 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINE'S – Anti-inflamatórios não esteroidais

ATG16L1 – Semelhante ao 6 relacionado com autofagia

AZA – Azatioprina

CDAI – Crohn's Disease Activity Index

COX-1 – ciclo-oxigenase 1

COX-2 – ciclo-oxigenase 2

CU – Colite Ulcerativa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

IFN γ – Interferon γ

IL - Interleucina

IRGM – GTPase M relacionada a imunidade

MEI – Manifestações extra intestinais

NOD2 – Domínio de ligação da oligomerização de nucleotídeos 2

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

TAC – Tomografia Axial Computadorizada

TNF – Fator de necrose tumoral

5-ASA – Ácido 5-aminossalicílico

6-MP – 6-mercaptopurina

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 14 |
| 2 OBJETIVOS..... | 16 |
| 2.1 Objetivo geral | 16 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 16 |
| 3. METODOLOGIA | 17 |
| 3.1 Tipo de pesquisa | 17 |
| 3.2 Procedimentos da pesquisa..... | 17 |
| 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 20 |
| 4.1 Doença de Crohn..... | 20 |
| 4.2 Epidemiologia..... | 21 |
| 4.3 Etiopatogenia..... | 23 |
| 4.4 Características clínicas e manifestações..... | 27 |
| 4.5 Complicações | 30 |
| 4.6 Diagnóstico..... | 31 |
| 4.7 Tratamento | 33 |
| 4.7.1 Tratamento farmacológico..... | 33 |
| 4.7.1.1 Aminossalicilatos | 35 |
| 4.7.1.2 Corticosteroides | 37 |
| 4.7.1.3 Antimicrobianos | 38 |
| 4.7.1.4 Imunossupressores | 39 |
| 4.7.1.5 Terapia biológica | 40 |
| 4.7.2 Terapia nutricional..... | 41 |
| 4.7.3 Tratamento cirúrgico..... | 45 |
| 4.8 O papel do farmacêutico nas Doenças Inflamatórias Intestinais..... | 46 |
| 5 CONCLUSÃO | 47 |
| REFERÊNCIAS | |

RESUMO

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica, que pode afetar vários segmentos do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, em que o intestino pode apresentar vários segmentos saudáveis. Acomete ambos os sexos e idades, sendo mais comum entre indivíduos de 20 a 40 anos. Sabe-se que fatores genéticos, imunológicos e ambientais estão envolvidos em sua patogênese. As manifestações clínicas mais comuns são febre, diarreia e dor abdominal. A DC também apresenta manifestações extra intestinais, em que os órgãos mais atingidos são a pele, olhos, fígado e articulações, apresentando também vários tipos de complicações. Para o diagnóstico da DC são necessários, juntamente com o exame físico, as avaliações laboratoriais, endoscopia, exames de imagem e achados histopatológicos. Existem uma variedade de tratamentos, tanto farmacológicos como não farmacológicos, no entanto, não possuem ação curativa. O presente estudo teve por objetivo realizar uma ampla revisão sobre o tratamento farmacológico e não farmacológico da Doença de Crohn, abordando também a patogênese da doença, manifestações clínicas, complicações e diagnóstico. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica sistemática, onde a busca do material foi realizada por meio das bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *SciELO*, *Google Acadêmico* e comitês nacionais e internacionais de saúde, sendo incluídas referências bibliográficas dentre os anos de 2010 a 2018. O estudo demonstrou que a Doença de Crohn vem crescendo mundialmente, sendo importante cada vez mais um estudo sobre essa enfermidade. Sua patogenia ainda não está totalmente esclarecida. Tendo em vista sua variedade de sintomas e características clínicas, o diagnóstico ainda torna-se desafiador, necessitando de um conjunto de procedimentos para chegar a esta patologia. Os medicamentos utilizados dependem da gravidade da doença, no qual mostraram-se eficazes para alguns pacientes, porém, em outros casos, foram mais eficazes quando utilizados em associação. Contudo, muitos fármacos apresentaram uma variedade de efeitos adversos. A terapia nutricional, como a nutrição enteral e parenteral, além da terapêutica com probióticos, também demonstraram eficácia no tratamento, contudo, necessita-se de mais estudos e com um maior número de pacientes para comprovar este efeito. Em pacientes em estado grave, é necessário o tratamento por procedimentos cirúrgicos. Diante do exposto, o farmacêutico torna-se um profissional de saúde essencial na farmacoterapia da DC, visto que pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes através do uso correto dos medicamentos, facilitando à adesão aos mesmos, permitindo que os pacientes utilizem os medicamentos da melhor forma possível.

PALAVRAS-CHAVE: Doença inflamatória intestinal; tratamento medicamentoso; terapia nutricional; cirurgia na Doença de Crohn.

ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that can affect several segments of the gastrointestinal tract, from the mouth to the anus, where the intestine may have several healthy segments. It affects both sexes and ages, being more common among individuals of 20 to 40 years. It is known that genetic, immunological and environmental factors are involved in its pathogenesis. The most common clinical manifestations are fever, diarrhea and abdominal pain. The DC also presents extra intestinal manifestations, in which the most affected organs are the skin, eyes, liver and joints, also presenting several types of complications. For the diagnosis of CD, laboratory evaluations, endoscopy, imaging tests and histopathological findings are required together with physical examination. There are a variety of treatments, both pharmacological and non-pharmacological, however, have no curative action. The objective of the present study was to conduct a comprehensive review of the pharmacological and non-pharmacological treatment of Crohn's disease, addressing also the pathogenesis of the disease, clinical manifestations, complications and diagnosis. This is a systematic bibliographical research, where the search of the material was carried out through the databases Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo, Google Academic and national and international health committees, including bibliographical references between the years 2010 to 2018. The study demonstrated that Crohn's Disease has been growing worldwide, and a study on this disease is increasingly important. Its pathogenesis is not yet fully understood. Considering its variety of symptoms and clinical characteristics, the diagnosis still becomes challenging, requiring a set of procedures to reach this pathology. The drugs used depend on the severity of the disease, in which they were effective for some patients, but in other cases, they were more effective when used in combination. However, many drugs have a variety of adverse effects. Nutritional therapy, such as enteral and parenteral nutrition, as well as probiotic therapy, have also demonstrated efficacy in treatment, however, more studies and a greater number of patients are needed to prove this effect. In severely ill patients, treatment is required by surgical procedures. In view of the above, the pharmacist becomes an essential health professional in DC pharmacotherapy, since it can improve patients' quality of life through the correct use of medications, facilitating their adherence, allowing patients to use best way possible.

KEY-WORDS: Inflammatory bowel disease; drug treatment; nutritional therapy; surgery in Crohn's Disease.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC), juntamente a Colite Ulcerativa (CU), tratam-se de Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), caracterizadas por serem idiopáticas e crônicas, podendo levar a predisposição de câncer colorretal (CAMBUI; NATALI, 2015; DE OLIVEIRA BELÉM; ODA, 2015).

A DC, mais especificamente, é uma enfermidade inflamatória progressiva de causa ainda desconhecida, acometendo predominantemente indivíduos de 20 a 40 anos de idade, de ambos os sexos (FREEMAN, 2014).

Acredita-se que esta doença inflamatória seja de origem multifatorial, abrangendo fatores imunológicos, genéticos, biológicos (microbiota intestinal) e do meio ambiente, fazendo com que a prevalência e incidência desta doença variem de acordo com as características genéticas, culturais, sociais e econômicas do indivíduo (PAPACOSTA et al., 2017).

Entretanto, é sabido que a prevalência da DC é mais elevada em áreas urbanas e afeta principalmente as classes socioeconômicas mais abastadas em todos os continentes (WGO, 2015).

Em relação às características clínicas, a DC apresenta um quadro clínico variável e comum a diversas doenças intestinais, como crises recorrentes de diarreia, febre, fortes dores abdominais, emagrecimento e possível evolução para manifestações extra intestinais (MEI) que incluem artropatia periférica ou axial, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, esclerite, episclerite e uveíte (CAMBUI; NATALI, 2015).

Devido à pluralidade da DC, o diagnóstico torna-se desafiador para a maioria dos profissionais da saúde, uma vez que, não existe um padrão ouro para o diagnóstico, havendo a necessidade, não só do exame clínico, como também de imagem e histopatológico, podendo ainda postergar o descobrimento desta enfermidade ocasionando em maiores prejuízos ao paciente (DE OLIVEIRA BELÉM; ODA, 2015; ROMANO JÚNIOR; ERRANTE, 2016; PAPACOSTA et al., 2017).

Ademais, devido ao desconhecimento da patogenia da DC e demais DIIs, muitas opções terapêuticas tornam-se ineficazes na busca da cura havendo-se, portanto, a necessidade da utilização de medidas farmacológicas e não

farmacológicas como formas paliativas e que permitam retardar o desenvolvimento destas enfermidades (DE OLIVEIRA BELÉM; ODA, 2015).

A portaria 858/02 do Ministério da Saúde garante ao paciente com DC o direito ao tratamento farmacológico gratuito a partir do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo utilizados principalmente aminossalicilatos, imunossupressores, corticosteroides, antimicrobianos e fármacos biológicos, associados à terapia nutricional personalizada. Os pacientes com DC possuem um maior risco de deficiências nutricionais ocasionadas tanto pelo tratamento quanto pela própria doença, tendo a alimentação o papel de restaurar e manter o estado nutricional do doente (ROMANO JÚNIOR; ERRANTE, 2016; OLIVEIRA et al., 2017).

Contudo, quando o paciente não apresenta melhoras a partir da utilização de fármacos e dieta individualizada, há a necessidade da utilização de outras medidas como o tratamento cirúrgico, recomendando para casos graves de DC (PAPACOSTA et al., 2017).

Os medicamentos utilizados para o tratamento da DC, muitas vezes, podem provocar uma variedade de efeitos adversos. Como trata-se de uma doença crônica, os portadores fazem o uso dos medicamentos por um longo período de tempo. O farmacêutico está contribuindo cada vez mais para a melhora do estado de saúde dos pacientes acometidos pela DC, auxiliando no uso racional e correto dos medicamentos e na adesão aos mesmos (BAPTISTA, 2016).

Em virtude do aumento de casos de DC na população, torna-se importante o estudo sobre essa enfermidade e suas terapias, visto que a DC pode ser confundida com várias outras doenças que afetam o trato gastrointestinal devido à similaridade de sinais e sintomas. Por ser uma doença crônica, necessita cada vez mais de um aperfeiçoamento de seu tratamento, para, futuramente, levar à uma possível chance de cura. É necessário tornar os seus sintomas mais conhecidos pela população visando impedir a sua progressão para casos mais graves, uma vez que afeta drasticamente a qualidade de vida do paciente portador.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- ✓ Realizar uma revisão de literatura acerca dos possíveis tratamentos disponíveis para a DC, tanto farmacológicos como não farmacológicos.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Fornecer informações atuais sobre a DC;
- ✓ conhecer as possíveis causas da doença, sintomas e diagnóstico;
- ✓ revisar os principais tratamentos farmacológicos para a DC;
- ✓ identificar terapias além do uso de medicamentos;
- ✓ revisar sobre como o farmacêutico pode atuar frente aos pacientes acometidos pela doença.

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo tratou-se de uma pesquisa bibliográfica sistemática. O método de revisão sistemática da literatura consiste em um movimento que tem base em critérios pré-determinados e evidências científicas consistentes, tendo como fim colaborar com a escolha de estudos e/ou ferramentas para o desenvolvimento de artigos com informações originais (SCHÜTZ; SANT'ANA; SANTOS, 2011).

Uma revisão sistemática requer, como qualquer estudo, uma questão clara, critérios de seleção bem definidos, garantindo a qualidade do estudo e sua reprodutibilidade, e uma conclusão que forneça novas informações com base no conteúdo garimpado (THOMAS et al., 2012).

Estudos assinalam a revisão sistemática como opção não apenas para aglomerar informações, mas acompanhar o curso científico de um período específico, auxiliando na construção de novas diretrizes para a atuação profissional (SENA; DE OLIVEIRA, 2014).

3.2 Procedimentos da pesquisa

O estudo foi realizado através de acesso disponível via *internet* e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Cuité – PB (UFCG).

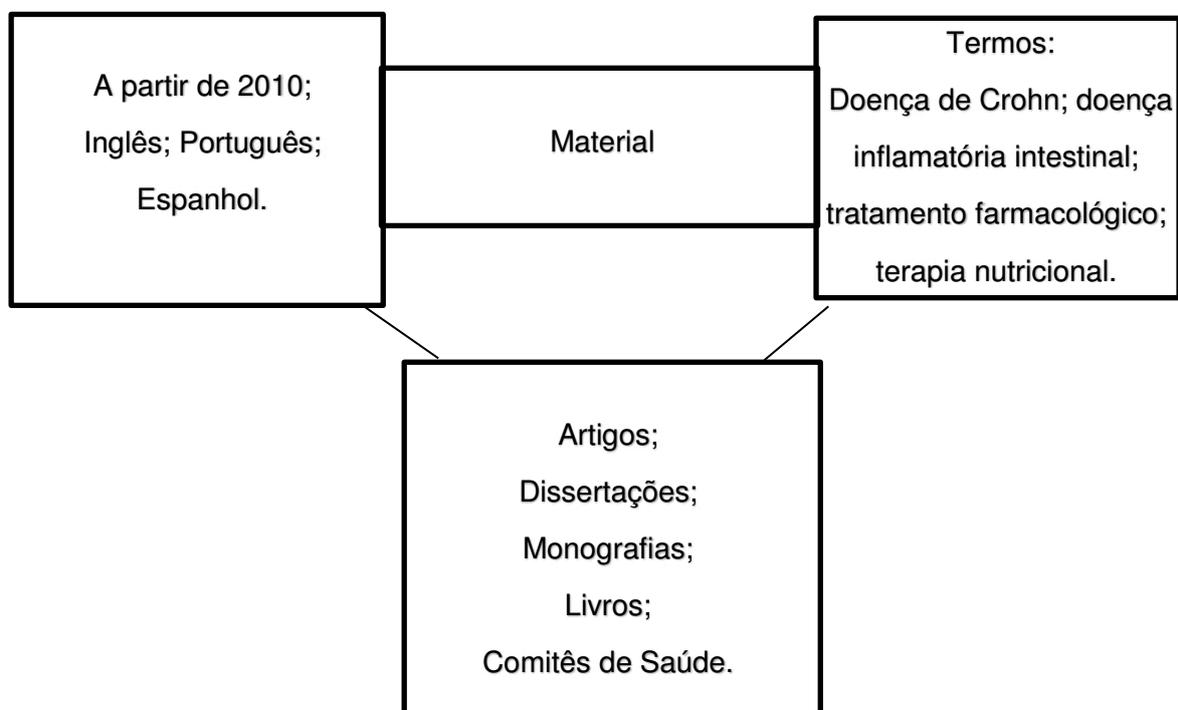
A busca do material ocorreu nos meses de dezembro de 2017 a março de 2018 de forma sistemática, nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde.

Para a busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) e combinações dos mesmos: 1) Doença de Crohn; 2) Doença inflamatória intestinal; 3) Tratamento farmacológico; 4) Terapia nutricional.

Os critérios de inclusão para a elaboração do trabalho foram estudos relacionados à DC, que compreendem patogenia, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento; artigos escritos em português, inglês e espanhol e livros publicados entre os anos de 2010 a 2018. Os critérios de inclusão utilizados no estudo de

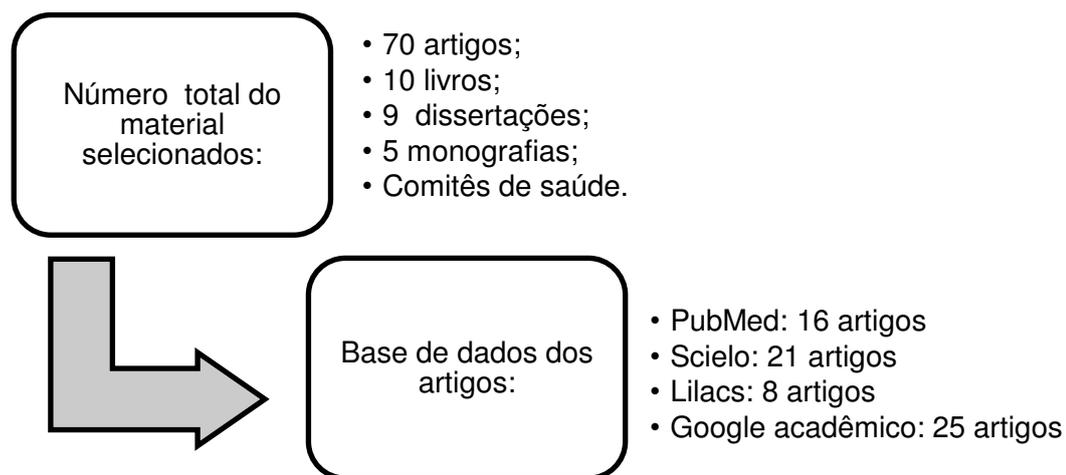
revisão considerando as bases de dados pesquisadas, assim como o número total do material selecionado, encontram-se nas figuras 1 e 2.

Figura 1. Metodologia da seleção do material.



Fonte: Própria autora, 2018.

Figura 2. Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.



Fonte: Própria autora, 2018.

Foram excluídos da pesquisa os estudos que não atenderam ao tempo cronológico delimitado e que não compreendiam os assuntos inerentes à pesquisa.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Doença de Crohn

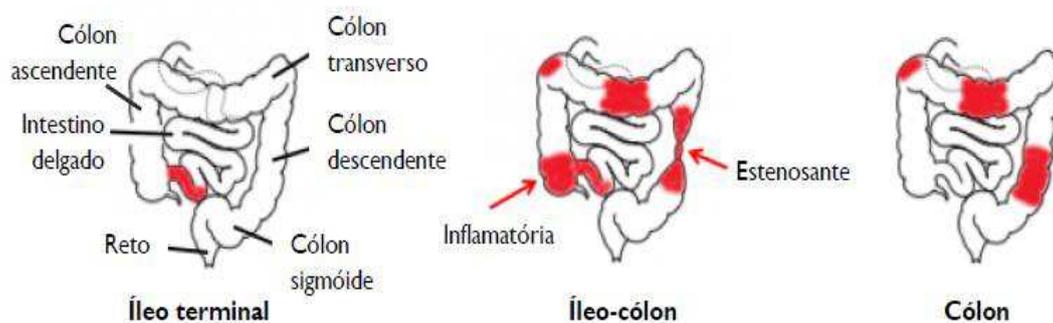
A etiologia do termo DC têm surgido após a publicação de um trabalho de grande destaque sobre doenças inflamatórias intestinais, realizado pelo famoso gastroenterologista Burrill Bernard Crohn (1884-1983), juntamente com alguns colaboradores, no ano de 1932, no qual relataram casos de pacientes portadores da enfermidade. Desta forma, decidiu designar a doença pelo seu sobrenome (CAMPOS, KOTZE; 2013).

A DC, juntamente com a CU, são as duas categorias principais de DIIs existentes. Tais doenças são caracterizadas como enfermidades de origem desconhecida, que afetam o trato gastrointestinal fazendo com que ocorra uma ativação inapropriada do sistema imune mucoso, na qual direciona-se à microbiota intestinal (KUMAR et al., 2010; CRAVO; PALMELA; TORRES, 2015; WGO, 2015).

No início da doença, o intestino caracteriza-se por apresentar uma hipertrofia da mucosa e submucosa, além de exibir danos nas pregas e ulcerações hemorrágicas, que podem evoluir para fístulas (MARTINS, 2017).

Na DC, a inflamação pode atingir qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a boca à zona perianal, onde o intestino inflamado apresenta partes saudáveis intercaladas com os segmentos afetados, caracterizando-se por ser uma lesão descontínua. A doença pode atingir o íleo, o íleo-cólon ou somente o cólon (Figura 3). Pode ser classificada como inflamatória, estenosante (quando manifesta estenoses) e penetrante (apresentando fístulas, abscessos e perfurações). Frequentemente, os segmentos do íleo terminal e cólon são os mais afetados. Todas as camadas da mucosa são atingidas, caracterizando-se como uma doença de lesão transmural (KUMAR et al., 2010; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2013; FELISMINO, 2016).

Figura 3. Segmentos do trato gastrointestinal atingidos pela DC.



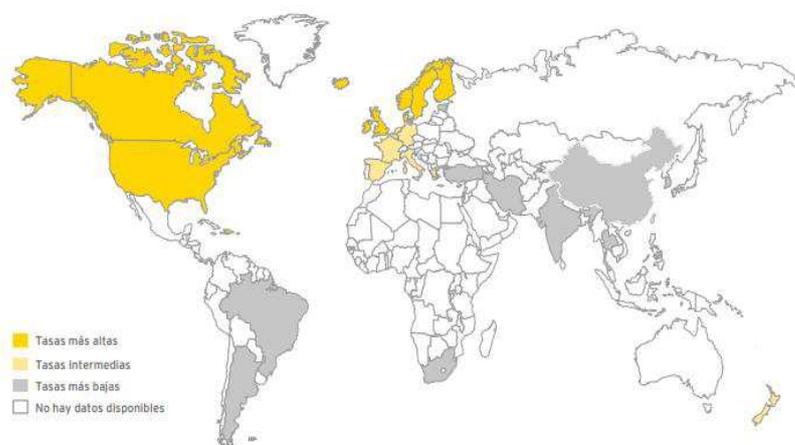
Fonte: QUINTAL, 2016.

A DC atinge, normalmente, indivíduos de 20 a 40 anos de idade, porém pode ocorrer em diversas faixas etárias. Afeta tanto homens quanto mulheres. Apresenta um quadro clínico característico de náuseas, vômitos, perda de peso, dores abdominais e diarreia, além de manifestações extra intestinais. Em geral, as principais áreas de ocorrência desta enfermidade são em países desenvolvidos (SANTOS, 2011; TORRES et al., 2011; MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2013; XAVIER, 2014).

4.2 Epidemiologia

De acordo com a Fundação Ernest; Young (2016), os índices de prevalência e incidência das DIIs variam de acordo com a área geográfica. Os maiores índices estão presentes na Europa Ocidental e na América do Norte. Os países asiáticos, latino-americanos e da Europa oriental são os que apresentam os índices mais baixos (Figura 4).

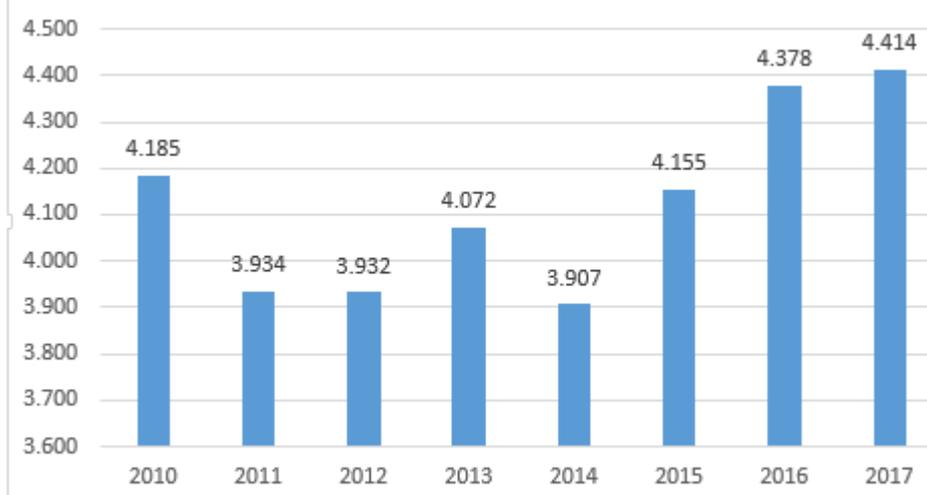
Figura 4. Incidência e prevalência combinada das DIIs no mundo.



Fonte: Fundación Ernst; Young (EY), 2016.

De acordo com o Ministério da Saúde, o número de casos de pacientes internados em virtude do aparecimento das DIIs, ou de suas complicações no Brasil, vem crescendo durante os últimos anos (Gráfico 1).

Gráfico 1. Número de internações por DIIs no Brasil por ano (2010 a 2017).



Fonte: BRASIL, 2018.

No Brasil, a incidência varia de 20 a 100 doentes por 100 mil habitantes, a depender da região. Novos casos foram sendo constatados principalmente nas regiões sul, sudeste e nordeste (Tabela 1). Contudo, questões financeiras

dificultam o desenvolvimento de estudos epidemiológicos em todas as regiões do Brasil (ADORNE, 2016).

Tabela 1. Número de casos notificados das DIIs por regiões.

| Regiões | Nº de casos notificados (2010-2017) |
|---------------------|--|
| Norte | 2.316 |
| Nordeste | 6.905 |
| Centro-oeste | 2.876 |
| Sudeste | 14.806 |
| Sul | 6.884 |

Fonte: BRASIL, 2018.

Nem todos os pacientes que possuem DC são necessariamente notificados em nosso país, resultando em falta de dados epidemiológicos que condizem com a realidade. Desta forma, essa carência de informações acerca das DIIs acaba colaborando para um estado de vulnerabilidade dos pacientes, pois a falta de registros e poucos estudos publicados sobre a doença no Brasil fazem com que ocorra um diagnóstico tardio e consequente aumento da mortalidade dos indivíduos afetados (SANTOS et al., 2017b). As DIIs consistem em um importante problema de saúde pública, uma vez que afetam indivíduos que estão em fases economicamente produtivas, influenciando no trabalho e na qualidade de vida dos mesmos, já que são doenças que não tem cura (CURY; MOSS, 2015).

4.3 Etiopatogenia

Os estudos feitos sobre a etiopatogenia da DC tem-se demonstrado pouco decisivos, mas é evidenciado que os possíveis desencadeadores desta doença envolvam fatores genéticos, estímulos ambientais, microbiota intestinal e fatores imunológicos dos indivíduos afetados, em que a inflamação intestinal ocorre devido à ação da microbiota anormal com a imunidade inata e adaptativa desequilibradas (OBA, 2017; PAPACOSTA et al., 2017).

A suscetibilidade genética para a DC é bastante diversificada, pois inúmeras mutações gênicas identificadas contribuem para que ocorra o aumento

do risco para a doença. Vários estudos epidemiológicos indicam que pares de gêmeos e irmãos tem uma maior probabilidade de desenvolver a doença (BEAUGERIE; SOKOL, 2012).

Com o decorrer dos anos foram sendo identificados os genes que estão envolvidos nas Doenças Inflamatórias Intestinais. Relacionando-se à DC, o primeiro gene mutado envolvido nesta patologia foi identificado, o *NOD2* (domínio de ligação da oligomerização de nucleotídeos 2). A mutação deste gene está associada ao aumento da produção de algumas citocinas pró-inflamatórias. Este gene é considerado um receptor de reconhecimento padrão que se faz presente na superfície dos macrófagos e monócitos. Devido a esta mutação, dentre tantas outras, os pacientes com DC adquirem dificuldade na eliminação e no reconhecimento de produtos bacterianos, ocorrendo, assim, uma deterioração da resposta imunológica e da função da barreira da mucosa intestinal, ampliando a reação inflamatória (ESBERARD, 2012; SANTOS, 2013; OBA, 2017).

Além do *NOD2*, mais dois genes estão relacionados com a patogenia da DC. Estes genes são o *ATG16L1* (semelhante ao 16 relacionado com autofagia) e o *IRGM* (GTPase M relacionada com a imunidade). O *ATG16L1* é fundamental para as respostas da célula hospedeira a bactérias intracelulares e para a homeostase epitelial juntamente com o *IRGM*, que também está implicado na autofagia e eliminação de bactérias intracelulares. Os papéis específicos desses três genes na patogenia da DC ainda não foram definidos. Contudo, pelo fato de estarem relacionados ao reconhecimento e às respostas a patógenos celulares, pode-se justificar a hipótese de que respostas imunes inapropriadas a bactérias luminais são componentes de extrema importância para a patogênese da DC (KUMAR et al., 2010).

Fatores comportamentais também atuam como possíveis agentes causais da DC. Estes fatores incluem o uso do tabaco, a alimentação, a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE'S), a ocorrência de infecções intestinais, o aleitamento materno, alguns tipos de vacinas, o uso de contraceptivos orais, a obesidade, o estresse emocional e psicológico e cirurgia para remoção do apêndice cecal (SANTOS, 2013).

O uso do cigarro é um dos fatores que mais tem influência na patogenia da DC. Fumantes ativos chegam a ter o dobro de recidivas, com períodos de diarreia mais frequentes e dores mais severas quando em comparação com os não

fumantes. Os que possuem envolvimento do íleo apresentam um maior número de admissões hospitalares e uma maior necessidade de procedimentos cirúrgicos. O tabaco promove uma maior susceptibilidade a eventos que levam a inflamação intestinal, com o recrutamento de células inflamatórias para as placas de Peyer e redução da produção de Interleucina 10 (IL-10) e prostaglandinas (COSNES, 2010).

Estudos apontam que o elevado consumo de gorduras totais, assim como de ácidos graxos poli-insaturados (ômega-6) e de carne vermelha também podem estar envolvidos na patogenia da DC. Em contrapartida, o consumo adequado de vegetais e frutas contribui para a diminuição do risco de desenvolvimento da doença (PAPACOSTA et al., 2017).

Alguns alimentos são apontados como indutores da exacerbação dos sintomas da DC. Lactose, sacarose, glúten, sorbitol e manitol, baixa ingestão de frutas, verduras e fibras, consumo de álcool e ingestão insuficiente de vitamina D são evidenciados como desencadeadores para pacientes predispostos à doença (HLAVATY; KRAJCOVICOVA; PAYER; 2015).

A vitamina D tem sido descrita como um novo fator de risco para a DC. Inicialmente, existiam dúvidas se a presença deste hormônio estava relacionada à patogenia ou seria uma consequência das limitações atribuídas à doença, como desnutrição, má absorção, dificuldade de mobilização dos pacientes e pouca exposição solar. Contudo, estudos constataram que pacientes que residiam em regiões mais frias possuíam maior risco para desenvolver DC e CU, culminando com a ideia de que uma menor exposição solar provocaria a doença (WILSON, 2015).

Os AINE'S são evidenciados como fármacos capazes de induzir a inflamação da mucosa intestinal, os quais inibem as prostaglandinas que regulam sua função no processo inflamatório, sendo os possíveis responsáveis pela exacerbação das DIIs. Os contraceptivos orais estão associados a um risco maior de desenvolvimento da doença, pois o estrogênio age como um potencializador imunológico, contribuindo para o aumento da produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) pelos macrófagos (SANTOS, 2011; CABRE; DOMENECH, 2012).

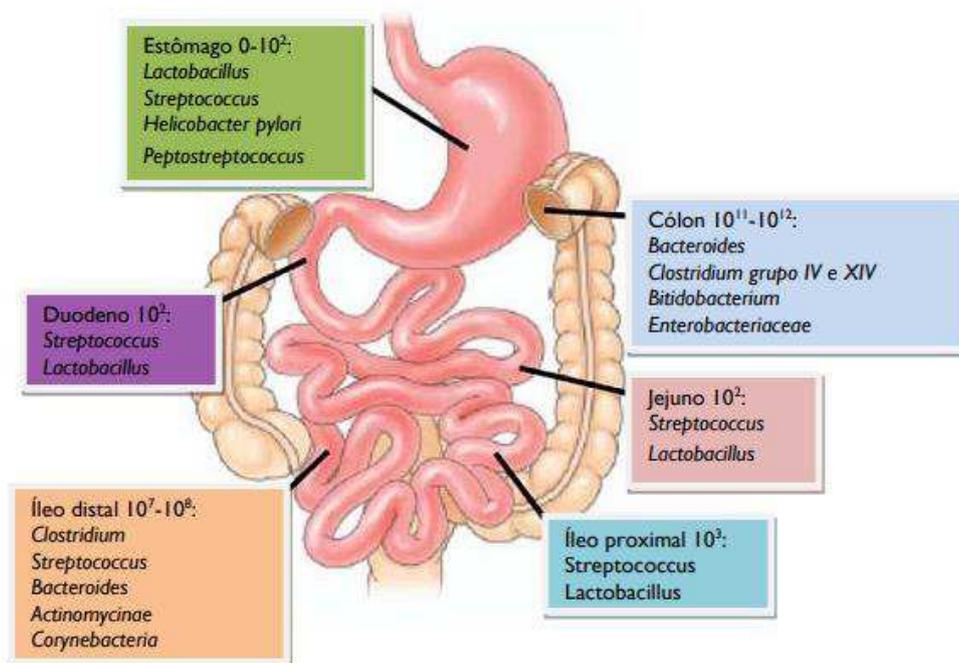
Estudos demonstram que indivíduos que fazem uso de antibióticos com frequência e que iniciam o uso desses medicamentos nos primeiros anos de vida,

estão propensos a desenvolver DIIs ao longo da vida, principalmente a DC (SHAW; BLANCHARD; BERNSTEIN, 2011).

É evidenciado que na DC há um aumento da liberação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, sendo estas: TNF- α , interferon γ (IFN- γ) e IL-12 e IL-17. Com isso, ocorre a perpetuação da inflamação intestinal (ESBERARD, 2012; BARBOSA, 2016). O TNF- α é uma das principais citocinas responsáveis por mediar as respostas imunes características da DC. Atua em várias vias pró-inflamatórias e proliferativas das DIIs, estando presente em concentrações elevadas no sangue, na mucosa e nas fezes dos doentes (LEITE; MATHEUS, 2012).

Diferentes espécies de microrganismos normalmente estão presentes no trato gastrointestinal humano (Figura 5). A microbiota intestinal também está envolvida na patogenia da DC. A hipótese aceita atualmente é de que, no indivíduo portador da DC ocorre uma disbiose, definida como um desequilíbrio da flora bacteriana normal dos indivíduos, que promove uma diminuição do número de bactérias anti-inflamatórias e uma expansão das bactérias com atividade pró-inflamatória, como a *Escherichia coli* (LIVERANI et al., 2016).

Figura 5. Composição e quantidade de bactérias presentes no trato gastrointestinal.



Fonte: Adaptado de SARTOR; MAZMANIAN, 2012.

4.4 Características clínicas e manifestações

As características clínicas da DC são variadas. A doença caracteriza-se pela ulceração e inflamação que acometem toda a espessura da parede intestinal, com o reaparecimento da doença em regiões do intestino anteriormente não-afetadas. Também pode acometer o mesentério e linfonodos adjacentes. A ulceração profunda da mucosa e o espessamento submucoso atribuí à mucosa acometida um aspecto de “calçamento de pedras” (Figura 6) (McPHEE; GANONG, 2011).

Figura 6. Mucosa com aspecto de “calçamento de pedras”.



Fonte: Adaptado de LI et al., 2011.

A DC manifesta-se em três regiões distintas: doença do íleo e ceco, acometendo 40% dos pacientes; doença que se restringe ao intestino delgado (30%) e doença restrita ao cólon (25%). Esta localização refere-se à dor indicada pelo paciente, visto que todos apresentam diarreia com dores abdominais de leve intensidade. Os sintomas relacionados ao acometimento do cólon e reto são: urgência e possível incontinência em consequência da perda de distensibilidade retal. Fezes com maior volume e sem urgência relacionam-se ao acometimento do intestino delgado. Outras ocorrências são úlceras aftoides nos lábios, mucosas e gengivas bucais; aparecimento de massas no quadrante inferior direito do abdome; orifícios fistulosos, rubor e endurecimento na região anal (MARANHÃO; VIEIRA; DE CAMPOS, 2015).

Os aspectos clínicos da DC estão intimamente relacionados com a localização das lesões (que afetam qualquer parte do trato gastrointestinal), com o fenótipo da doença (estenosante ou penetrante), com o agravamento e com as manifestações extra intestinais (VAN ASSCHE, 2010; CHEIFETZ, 2013).

Em virtude da gama de sintomas heterogêneos, em 2005 foi imposta a classificação de Montreal (Tabela 2), com o objetivo de uniformizar a forma de avaliação da doença. Essa modalidade de classificação avalia três tipos de variáveis: idade do diagnóstico, segmento afetado e comportamento da patologia (TORRES et al., 2010).

Quadro 1. Classificação de Montreal

| Variáveis | Classificação |
|--------------------------|--|
| Idade do diagnóstico (A) | A1 ≤ 16 anos |
| | A2 17-40 anos |
| | A3 ≥ 40 anos |
| Localização (L) | L1 íleo terminal |
| | L2 cólon |
| | L3 íleo e cólon |
| | L4 tubo digestivo superior |
| Comportamento (B) | B1 não estenosante e não penetrante |
| | B2 estenosante |
| | B3 penetrante |
| Modificador (P) | B1p não estenosante, não penetrante e doença perianal |
| | B2p estenosante, não penetrante e doença perianal |
| | B3p penetrante e doença perianal |

Estudos realizados em pacientes adultos demonstraram que a localização (L) da doença permanece estável após o diagnóstico. Entretanto, o comportamento (B) pode sofrer mudanças ao longo do tempo, passando de não estenosante e não penetrante para penetrante (surgimento de fístulas) e estenosante (SIDDIQUE et al., 2012).

Quanto à sua atividade, a DC é classificada de acordo com a *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)*, sendo a principal ferramenta para definir a eficácia terapêutica. Engloba oito variáveis, incluindo o número de evacuações líquidas e pastosas, severidade da dor abdominal, bem-estar geral, número de complicações, necessidade de fármacos antidiarreicos, presença de massas abdominais, hematócrito e perda de peso. É atribuído um *score* a cada variável, considerando que a doença está em remissão quando o *score* está abaixo de 150, doença ativa entre 151-450 e doença grave acima de 450 (LAHIFF et al., 2013).

A DC apresenta-se em duas fases, a fase ativa e a silenciosa. Na fase ativa, ocorre a diminuição da quantidade de alimento ingerido pelos pacientes devido à presença de náuseas, cólicas e distensão abdominal, com provável aparecimento de fístulas, diarreia e fadiga. A fase silenciosa engloba o portador com a doença em fase de remissão ou quando ela está controlada através do uso de medicamentos. Essa fase tem uma certa importância para o paciente, visto que a tensão emocional se encontra diminuída, minimizando o provável aparecimento da fase ativa (LEITE; MATHEUS, 2012).

Além dos sintomas intestinais clássicos, os pacientes com DC também podem apresentar manifestações extra intestinais. A pele, os olhos, o fígado e articulações são os órgãos mais acometidos. As manifestações mais comuns são: acometimentos articulares (artrite periférica e acometimento axial, englobando sacroileíte com ou sem espondilite), cutâneas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), oftalmológicas (episclerite, esclerite, uveíte, ceratopatia), hepatobiliares (colangite esclerosante primária, pancreatites agudas e crônicas, colelitíase, abscessos hepáticos, cirrose hepática, reativação da hepatite B) além de outras manifestações como bronquite, nefrolitíase, osteomalácia e tromboembolismo (GRINMAM, 2012).

O pioderma gangrenoso pode vir a manifestar-se de forma agressiva, trazendo problemas psicológicos e sociais ao paciente com DC (Figura 7) (BRASILEIRO FILHO, 2016).

Figura 7. Paciente apresentando pioderma grangrenoso.



Fonte: MARANHÃO; VIEIRA; DE CAMPOS, 2015.

As manifestações da DC além do intestino podem ser mais graves e problemáticas do que as intestinais, podendo acompanhar ou não a atividade clínica da doença. Estão presentes em 25 a 40% dos pacientes (LEVINE; BURAKOFF, 2011).

4.5 Complicações

Denominadas como eventos que agravam o estado clínico do paciente, as complicações decorrentes da DC podem promover um retardo na melhora do tratamento e da qualidade de vida do paciente (QUINTAL, 2016).

Ao decorrer do curso desta doença, pode haver o aparecimento de uma ou mais complicações. Estas resumem-se em perfuração intestinal, formação de fístulas, abscessos, obstrução do intestino delgado, hemorragias, estenoses intestinais, aderências fibrosas, megacólon tóxico, fissuras e carcinoma colorretal, apesar de ser observada uma lenta evolução na maioria dos pacientes. O paciente pode estar predisposto a essas complicações em razão de haver o comprometimento de toda a espessura da parede intestinal (McPHEE; GANONG, 2011; PAPACOSTA et al., 2017).

A inflamação crônica e transmural decorrente da DC pode ocasionar a formação de úlceras em qualquer área do trato gastrointestinal, onde, na maioria dos casos, estas se encontram no íleo terminal, cólon e reto. A depender da gravidade inflamatória, a ulceração pode ser superficial ou em todas as camadas do órgão. Quando profundas, as úlceras podem atingir toda a espessura da

parede intestinal criando fístulas, que são definidas como uma conexão anormal que permitem a comunicação entre segmentos próximos do intestino ou com outros órgãos vizinhos. Essa condição, além de desconfortável, pode expor o paciente a uma variedade de infecções causando risco de vida se não tratadas (SANTOS, 2011).

Também existem complicações extra intestinais, as quais devem ser diferenciadas das manifestações extra intestinais. Estudos mostram que estas complicações podem decorrer do uso de medicamentos utilizados ou da própria doença. Dentre elas estão complicações oculares (glaucoma ou cataratas induzidas pelos corticoides); complicações hepatobiliares (cálculos biliares, fígado gorduroso); complicações renais (nefrite túbulo-intersticial pelos medicamentos); anemia (ferropênica ou por deficiência de vitamina B12); complicações ósseas (osteoporose e fraturas); tromboembolismo venoso; transtornos do humor e ansiedade; presença de fístulas na bexiga, vagina, pele e região perineal; peritonite juntamente com a colite esclerosante e um risco elevado de desenvolvimento de câncer colorretal (MARANHÃO; VIEIRA; DE CAMPOS, 2015; WGO, 2015).

4.6 Diagnóstico

O diagnóstico da DC é encarado como um desafio para os profissionais de saúde em virtude da heterogeneidade de suas manifestações clínicas e etiologia bastante complexa. São necessários vários métodos complementares para a avaliação clínica desta patologia, visto que não existe um exame *Gold Standard* (padrão-ouro) para o diagnóstico da DC. Desta forma, são realizados exames clínicos, juntamente com evidências endoscópicas, exames laboratoriais, radiográficos e achados histopatológicos (SANTOS, 2013; PAPACOSTA et al., 2017).

Indivíduos com 20 a 30 anos de idade, ou entre 50 e 70 anos, que manifestem diarreia crônica (com mais de seis semanas), seguida ou não de sangue, perda de peso, dor abdominal, febre e manifestações extra intestinais são possíveis portadores da DC (SANTOS, 2011; BRASIL, 2017).

A avaliação clínica é realizada com a anamnese do paciente, que envolve a sintomatologia, gravidade e duração da doença. São analisados os sintomas e

duração dos mesmos, se estão ocorrendo manifestações extra intestinais, observando também o histórico familiar do paciente e se faz uso do tabaco. É importante descartar todas as sintomatologias que são comuns a outras patologias que afetam o trato gastrointestinal para um diagnóstico preciso da DC (WGO, 2015).

Os exames laboratoriais irão identificar qualquer evidência de inflamação e infecção. São realizados o hemograma completo do paciente (para avaliação da leucocitose e anemia), velocidade de sedimentação e proteína C reativa (como marcadores de inflamação aguda). A anemia tem como causa as hemorragias intestinais e a leucocitose está relacionada com a infecção do trato gastrointestinal. São analisados o sangue, fezes e urina do paciente (MONAHAN et al., 2010; YE et al., 2015).

Os exames de imagem são primordiais para o diagnóstico da DC, mas não são confirmatórios. Utilizados para observar e analisar o processo inflamatório que ocorre nas zonas afetadas, os mais empregados são ultrassonografia, endoscopia, tomografia axial computadorizada (TAC), raio-X contrastado e ressonância magnética nuclear (RMN) (VAN ASSCHE et al., 2010; FELISMINO, 2016).

As provas endoscópicas com biópsia fornecem informações sobre a presença de úlceras, inflamações, sangramentos e estenoses. A colonoscopia é a principal ferramenta utilizada no diagnóstico da DC, sendo a primeira linha de investigação da doença (RAMESHSHANKER; AREBI, 2012; YE et al., 2015).

Os marcadores sorológicos utilizados para o diagnóstico das DIIs são os anticorpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA) e anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). São utilizados para diferenciar DC de CU. Testes negativos para ANCA e positivos para ASCA são indicativos da DC. A presença destes marcadores tem se tornado importante, visto que os anticorpos ASCA detectam epítomos da espécie *Saccharomyces cerevisiae*, os quais estão com níveis aumentados na DC. Estudos afirmam que o aparecimento destes anticorpos decorre do surgimento de uma resposta anormal do sistema imune contra a microbiota intestinal dos indivíduos geneticamente susceptíveis (LAASS; ROGGENBUCK; CONRAD, 2014; HA; KHALIL, 2015; WGO, 2015).

A análise criteriosa das fezes dos pacientes é de grande valia para a definição do diagnóstico. Estudos mostraram que, em pacientes acometidos pela

DC, há um índice significativamente maior de proteínas fecais. São observados altos níveis de calprotectina, uma proteína derivada dos neutrófilos, resultante da penetração destes neutrófilos na túnica mucosa intestinal. Com isso, essa proteína pode ser um indicador para a suspeita de pacientes com DC (ROSZAK et al., 2015).

4.7 Tratamento

A DC necessita de uma terapêutica específica, uma vez que possui etiologia desconhecida. Entretanto, as medidas empregadas nos dias atuais não têm ação curativa nem alteram o curso natural da doença. Na maioria dos casos, o tratamento apenas alivia os sintomas e previne as complicações (DANI; PASSOS, 2011).

A terapêutica tem como objetivos: induzir a remissão clínica da doença; proporcionar a cicatrização da mucosa intestinal; restabelecer o estado nutricional; diminuir a toxicidade dos medicamentos utilizados; prevenir e tratar as complicações; minimizar as intervenções cirúrgicas; promover uma melhoria na qualidade de vida e reduzir o impacto emocional da doença no paciente e em seus familiares (DANI; PASSOS, 2011; SILVA; MURA, 2013).

As principais formas de tratamento consistem em medidas farmacológicas e não farmacológicas, além do tratamento cirúrgico para as complicações da doença, proporcionando, assim, que o paciente consiga conviver com doença de forma harmoniosa (MONAHAN et al., 2010).

4.7.1 Tratamento farmacológico

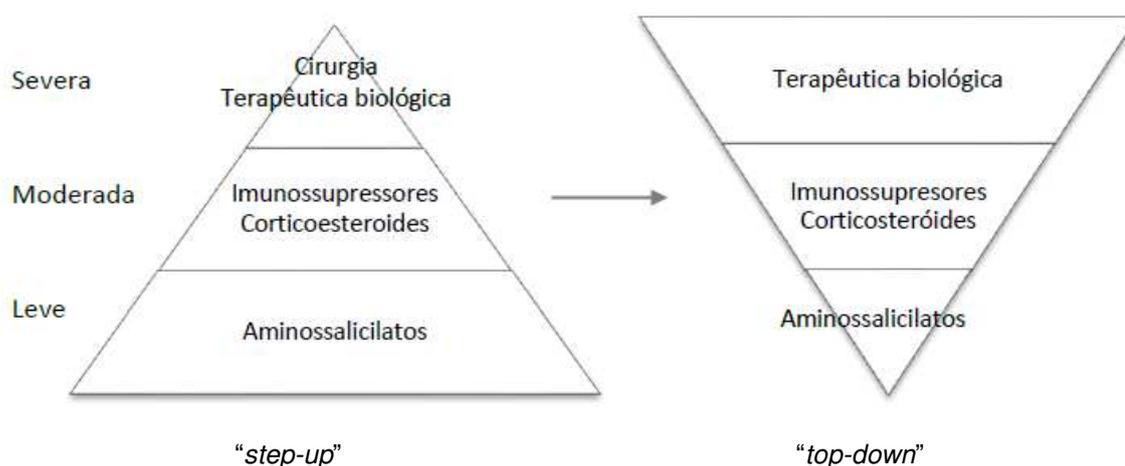
O tratamento farmacológico das DIIs tem como objetivos reduzir o processo inflamatório no período das recaídas e aumentar o período de remissão clínica. A escolha da terapia vai depender do equilíbrio entre a eficácia e efeitos secundários dos medicamentos utilizados. Demanda uma terapia a longo prazo com uma combinação de medicamentos para o controle da doença (WGO, 2015; FELISMINO, 2016).

O regime terapêutico, para ser selecionado, deve levar em consideração a natureza clínica da enfermidade. De acordo com a severidade e extensão da doença, serão determinadas a posologia, dose e forma farmacêutica mais efetivas para cada caso (QUINTAL, 2016).

A farmacoterapia para a DC envolve vários tipos de medicamentos, entre eles estão os aminossalicilatos, corticosteroides, antimicrobianos, imunossupressores e terapia biológica (PAPACOSTA et al., 2017).

Dois tipos de estratégias terapêuticas foram incorporadas para a terapia farmacológica da DC, visando uma abordagem mais rígida e eficaz. A primeira, chamada de “*step-up*”, aborda uma terapêutica sequencial em pirâmide priorizando medicamentos de acordo com a atividade da doença, iniciando pelos fármacos que induzem a remissão e posteriormente os que promovem a manutenção da remissão. Os aminossalicilatos são a primeira opção terapêutica, seguindo pelos corticosteroides, imunossupressores e biológicos. Em contrapartida, a segunda estratégia, chamada de “*top-down*”, na qual utiliza a pirâmide invertida, prioriza uma terapia a longo prazo, onde os fármacos de primeira escolha serão indicados para os doentes que manifestem um quadro clínico severo (Figura 8) (QUINTAL, 2016).

Figura 8. Estratégias terapêuticas convencionais para a DC.



Fonte: QUINTAL, 2016.

A estratégia “*step-up*” é a terapêutica mais empregada na prática clínica. Consiste no acréscimo de fármacos cada vez mais potentes, conseqüentemente, com possibilidade de ocorrer uma maior quantidade de efeitos adversos,

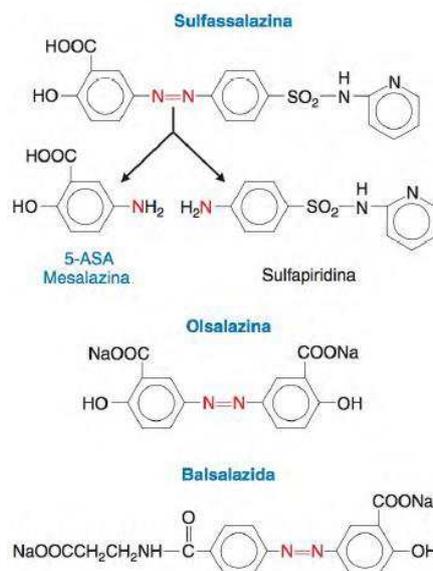
consoante a insuficiência do tratamento com o medicamento anterior. É um escalonamento progressivo de medicamentos cada vez mais eficazes. A estratégia “*top-down*” têm a finalidade de impedir complicações futuras da doença. No entanto, a escolha destas abordagens pelo médico vai depender da resposta do paciente à terapias anteriores, da sua condição clínica e diagnóstico (FRÓES, 2012; CAMPOS et al., 2015).

4.7.1.1 Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos (Figura 9) são medicamentos que contêm a molécula de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina) em sua estrutura, na qual se inserem as propriedades terapêuticas. O mecanismo de ação desta classe de medicamentos ainda não está totalmente esclarecido, no entanto sabe-se que atuam em semelhança com os AINE's, inibindo as enzimas ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e ciclo-oxigenase 2 (COX-2), controlando, assim, o processo inflamatório. Podem ser administrados por via oral ou retal (WGO, 2015; ACOSTA, 2016).

São utilizados nos pacientes com DC de quadro leve a moderado, principalmente quando há um comprometimento colorretal, em virtude de sua capacidade de manter a remissão da doença. Os mais utilizados são sulfassalazina (Azulfim®), mesalazina (Mesacol®), olsalazina (Dipentum®) e balsalazida (Colazal®) (MONAHAN et al., 2010).

Figura 9. Estrutura química dos aminossalicilatos.



Os átomos de N vermelhos indicam a ligação diazo, que é clivada para formar a molécula ativa.

Fonte: BRUNTON et al., 2012.

Desde a década de 50, a sulfassalazina tem sido utilizada como medicamento de primeira linha para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais, tratando-se de um fármaco administrado oralmente (WILSON, 2015; GEDIIB, 2017).

Este medicamento deriva da combinação de uma sulfonamida (sulfapiridina) com um salicilato (5-aminossalicilato). A sulfapiridina é responsável por carrear a porção ativa deste fármaco, a 5-ASA, até o intestino grosso. Está envolvida na redução da inflamação, por eliminar os metabólitos tóxicos do oxigênio, inibindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos e diminuindo a quimiotaxia dos neutrófilos e a consecutiva formação de superóxidos. Afeta o metabolismo normal do ácido fólico, devendo ser suplementado no período pré-concepção. Este medicamento é seguro durante os dois primeiros trimestres da gestação e também na amamentação (SANTOS, 2013; BARBOSA, 2015; GEDIIB, 2017).

A dose a ser administrada de sulfassalazina é de 2 a 6 g/dia. O ácido fólico deve ser prescrito sempre que for feito o uso da sulfassalazina, pois este fármaco pode induzir à anemia microcítica, que é uma das complicações do uso deste medicamento (SOBRADO; LEAL; SOBRADO, 2016).

A mesalazina equivale ao 5-ASA, cuja ação é a mesma da sulfassalazina, mas não possui a atividade antibacteriana da sulfapiridina e tem menos efeitos adversos em virtude de não possuir a sulfonamida. A olsalazina é composta por duas moléculas de 5-ASA ligadas por uma ponte diazo, hidrolisável por bactérias presentes no cólon cuja ação é igual à da mesalazina, já a balsalazida é um ácido 4-aminossalicílico, um pró-fármaco de 5-ASA que também é liberado após a hidrólise da ligação diazo. Olsalazina e balsalazida não estão disponíveis no Brasil (PITHADIA; JAIN, 2011).

Embora amplamente utilizados, os aminossalicilatos podem desencadear vários tipos de efeitos adversos. Frequentemente, os mais descritos são náuseas, diarreia, vômito, cefaleia, dores abdominais, fraqueza, artralgia, mialgia e anormalidade hepáticas. Contudo, apesar de serem fármacos de primeira escolha para o tratamento das DIIs, seu uso ainda é controverso na DC, necessitando de mais ensaios clínicos e pesquisas básicas para determinar o seu real papel frente à patologia (CAMPOS et al., 2015).

4.7.1.2 Corticosteroides

Os corticosteroides são potentes anti-inflamatórios e também imunossupressores, indicados para o tratamento da DC moderada a grave, entretanto não são eficazes no tratamento de manutenção. Tem como objetivos reduzir a atividade da doença, porém não altera a sua evolução natural. Estes medicamentos não devem ser utilizados a longo prazo em consequência da variedade de efeitos adversos que provocam, como: aparecimento de acne grave, insuficiência adrenal, hiperglicemia, cataratas, atrofia e fraqueza muscular, osteoporose, atraso no crescimento em crianças, entre outros (PITHADIA; JAIN, 2011).

Os mais utilizados na DC são a prednisolona e a budesonida. A budesonida é um esteroide sintético que possui uma baixa biodisponibilidade sistêmica, porém possui uma boa atividade de efeito local, diminuindo consideravelmente os efeitos adversos ocasionados pelos corticosteroides, tornando-se uma opção de tratamento viável. É indicada para situações onde a doença afeta o íleo terminal com atividade leve a moderada. A prednisolona tem

mais eficácia em pacientes com pancolite e inflamação grave. É utilizada como terapia de resgate nas exacerbações da doença, com uso restrito, pois permite a manifestação de diversos efeitos secundários como Síndrome de Cushing, hiperglicemia, osteoporose e dificuldade de cicatrização (ARAÚJO, 2013; PAPACOSTA et al., 2017).

A terapia com os corticosteroides tem sido utilizada há muito tempo, sendo o tratamento mais eficaz no que tange às exacerbações agudas das DIIs. Entretanto, a ocorrência de eventos adversos, principalmente por via sistêmica, apresenta-se como um importante empecilho para o seu uso contínuo. Com isso, a utilização de corticosteroides de uso tópico apresenta-se como uma estratégia promissora para a melhora do paciente que necessita destes fármacos (CAMPOS et al., 2015).

4.7.1.3 Antimicrobianos

É evidente que a contagem de bactérias intestinais é maior nos pacientes acometidos pelas DIIs em relação a indivíduos saudáveis. Esse número crescente de bactérias relaciona-se com o aumento da gravidade da doença (THORKILDSEN et al., 2013).

Um conceito que vem crescendo é que geralmente existe um equilíbrio entre a microbiota intestinal, o epitélio da mucosa e respostas imunes do trato gastrointestinal. Ademais, evidências clínicas e experimentais demonstraram que as bactérias do intestino grosso podem reproduzir as inflamações das DIIs. Algumas cepas podem ser pró-inflamatórias (*Bacterioides*) e outras anti-inflamatórias, como os *Lactobacillus*. Desse modo, os antimicrobianos ajudam a controlar a microbiota do intestino grosso nos pacientes com DC (BRUNTON et al., 2012).

Como mecanismo de ação, os antimicrobianos mais utilizados nas DIIs são responsáveis por inibir o crescimento de bactérias patogênicas, assim como atuam reduzindo o número total de bactérias intestinais, sendo indicados, principalmente, para o tratamento de infecções intercorrentes (HOLD et al., 2014).

O uso dos antimicrobianos está principalmente relacionado às exacerbações agudas, megacólon tóxico, abscessos, fístulas, sepse e envolvimento perineal. São utilizados como tratamento adjuvante, juntamente com

outros fármacos, para o tratamento de complicações específicas da DC e para prevenção de situações de pós-operatório (PITHADIA; JAIN, 2011; SCRIBANO; PRANTERA, 2013).

Metronidazol e ciprofloxacina são os antimicrobianos em uso na DC. O metronidazol é o mais empregado, podendo ser substituído pela ciprofloxacina quando os pacientes desenvolvem intolerância ao mesmo. O tratamento com estes fármacos não deve se estender por mais de 16 semanas em razão do aparecimento de efeitos colaterais sistêmicos, limitando o uso destes como terapia de manutenção (SANTOS, 2011; SCRIBANO; PRANTERA, 2013; WGO, 2015).

Vários estudos demonstram a eficácia da ciprofloxacina para o tratamento da DC. Entretanto, não demonstra efeitos significativos relacionados à remissão da doença. Também pode ser utilizada em associação com outros medicamentos (CARRIÈRE; MICHAUD; NGUYEN, 2014).

Contudo, pesquisas comprovam que o uso frequente de antimicrobianos pode aumentar o risco de infecção por *Clostridium difficile*, além de aumentar também a resistência aos mesmos (MANUC; MANUC; DICULESCU, 2016).

4.7.1.4 Imunossupressores

A atividade terapêutica dos imunossupressores ocorre diretamente no sistema imune, possibilitando a supressão da resposta imunológica, reduzindo a inflamação. Os principais medicamentos dessa categoria utilizados na DC são a AZA (azatioprina), 6-MP (6-mercaptopurina), ciclosporina e metotrexato. AZA e 6-MP auxiliam na manutenção de recorrências clínicas e cirúrgicas e no tratamento de fístulas. São fármacos cuja ação é demorada, sendo necessário a espera de 14 a 16 semanas para que ocorram os efeitos terapêuticos desejados (SANTOS, 2011; ITAGAKI et al., 2012).

A ciclosporina é um potente imunossupressor utilizado após transplante de órgãos, com início de ação rápido, também sendo efetiva para situações específicas das DIIs, como em complicações fistulares da DC. Porém, sua eficácia para tratamento de fístulas na DC só foi comprovada pelo seu uso em altas doses. Seus efeitos adversos limitam o uso como primeira opção de tratamento, além de

apresentar uma janela terapêutica estreita e altos níveis de toxicidade sistêmica. Os riscos relacionados ao uso deste fármaco superaram os seus benefícios (BRUNTON et al., 2012; APARÍCIO, 2013).

O metotrexato é eficaz no tratamento da DC aguda e na manutenção dos pacientes que entram em remissão após o uso do mesmo. Pacientes que não toleram a AZA ou 6-MP tem a opção de utilizar o metotrexato. Quando se deseja evitar o uso dos corticosteroides nos pacientes, o metotrexato é uma opção de tratamento. Este medicamento deve ser evitado em mulheres jovens, pois pode afetar a fertilidade, além de causar hepatotoxicidade, sendo necessário um monitoramento dos pacientes no início e durante o tratamento (NIELSEN et al., 2013; WGO, 2015; WILSON, 2015).

Entretanto, a baixa eficácia do metotrexato a longo prazo, associada a necessidade do aumento de dose em alguns pacientes, torna o seu uso reduzido na prática clínica (CAMPOS et al., 2015).

Diante da natureza transmural da DC e do conceito posto atualmente de cicatrização da mucosa, observa-se o uso dos imunossupressores mesmo em formas leves da doença, tendo a AZA de 2 a 3 mg/kg/dia com maior frequência de utilização (FRÓES, 2012).

Contudo, apesar de serem utilizadas há mais de 30 anos, a eficácia de AZA e 6-MP ainda é, atualmente, muito discutida. Com tempo de ação bastante lento, de 12 a 17 semanas para produzir efeitos terapêuticos, estes fármacos não são aconselhados para uso em monoterapia (APARÍCIO, 2013).

4.7.1.5 Terapia biológica

A terapia biológica é adequada para casos em que os pacientes apresentem a forma moderada e grave da DC, no qual não respondem à terapia convencional (aminossalicilatos ou imunossupressores) e quando desenvolvem efeitos adversos graves com estes medicamentos. É utilizada tanto para remissão quanto para manutenção da doença (SOBRADO; LEAL; SOBRADO, 2016). É indicada principalmente para o tratamento de fístulas. Casos de tuberculose latente são descritos na literatura pelo uso destes medicamentos (KOTZE et al., 2013).

Pacientes que obtêm sucesso com a terapia biológica demonstram uma melhora na qualidade de vida com menos fadiga, incapacidade e depressão, necessitando de uma menor quantidade de cirurgias e menores taxas de hospitalizações (LONGO; FAUCI, 2014).

Os medicamentos utilizados atualmente são o infliximab e o adalimumab. São anticorpos monoclonais que atuam no bloqueio do TNF- α , reduzindo a inflamação e induzindo à cicatrização da mucosa intestinal em grande parte dos pacientes, assim como neutralizam o processo inflamatório. O adalimumab neutraliza a função do TNF- α ao ligar-se a este fator, impedindo que ocorra a ligação entre o TNF e seu receptor de superfície celular (PITHADIA; JAIN, 2011; CORTE et al., 2012; FELISMINO, 2016).

O infliximab foi o primeiro fármaco anti-TNF aprovado para a DC, passando por mais de 14 anos de experiência clínica para manejo dos pacientes com a doença. Posteriormente, o adalimumab foi aprovado pelos órgãos reguladores da terapia para DC (SAAB et al., 2015).

De acordo com Felismino (2016), a terapia biológica com os agentes anti-TNF em uso combinado com imunossuppressores se mostrou mais eficaz em comparação com a sua monoterapia para indução da remissão da DC.

Altos custos econômicos estão relacionados com a implantação da terapia biológica, além de um maior risco para reações de hipersensibilidade, infecções graves e neoplasias. Desta forma, o infliximab é considerado como terapêutica de segunda linha, sendo indicado para casos de resistência à terapia inicial recomendada (CAMPOS et al., 2014).

4.7.2 Terapia nutricional

A terapia não farmacológica da DC equivale a uma assistência nutricional adequada, visto que essa patologia está comumente associada à desnutrição, por envolver o trato gastrointestinal e seus efeitos sobre a ingesta alimentar (Figura 10). Essa consequente desnutrição varia desde pequenas alterações nos níveis dos oligoelementos a estados de desnutrição severa, ocasionando em uma grande perda de peso (DONNELLAN; YAN; LAL, 2013; SILVA; MURA, 2013).

Figura 10. Paciente com desnutrição severa e queda de cabelo por falta de vitaminas.



Fonte: Adaptado de CURY; MOSS, 2015.

Estima-se que 20 a 90% dos pacientes com DC apresentam desnutrição proteico-calórica (DPC), verificando-se uma considerável deficiência de vitaminas, minerais e macronutrientes. Alterações inflamatórias no epitélio intestinal e ressecções intestinais são apontadas como fatores responsáveis pela má absorção de nutrientes e vitaminas (A, D, E, K e B12). O tratamento medicamentoso utilizado na DC também apresenta-se como um fator que afeta negativamente o estado nutricional dos pacientes, em virtude da variedade de efeitos colaterais ocasionados por esses fármacos (SANTOS et al., 2017a).

A deficiência da vitamina A, principalmente na fase aguda da DC, pode causar prejuízos à mucosa do trato gastrointestinal, afetando a função imunológica intestinal aumentando a exposição à patógenos intestinais (BASSON, 2012).

A terapia nutricional tem como objetivos evitar e controlar a desnutrição, assim como promover a reposição de macro e micronutrientes. Na maioria dos casos, é utilizada como coadjuvante, sendo combinada com o tratamento clínico ou cirúrgico, porém, em casos específicos, atua como a principal forma de tratamento. Para restaurar e manter o estado nutricional do paciente são utilizados alimentos, suplementos alimentares e de micronutrientes, nutrição enteral e parenteral (MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2013; LIBÂNIO, et al., 2017).

Os pacientes desnutridos, quando necessitam de cirurgia, possuem uma recuperação e cicatrização mais lentas após o procedimento, havendo, assim, um aumento do número e tempo de hospitalizações e de gastos para o sistema de saúde (SANTOS et al., 2015).

Convém ressaltar que não há uma dieta específica para os pacientes com DC. As recomendações nutricionais devem ser feitas de acordo com a

individualidade de cada paciente, dependendo da área do trato gastrointestinal afetada, assim como dos sintomas do paciente e suas deficiências nutricionais (QUINTAL, 2016).

A nutrição enteral é indicada quando os pacientes estão com trato gastrointestinal funcionante, mas que não querem ou não podem se alimentar pela via oral. Proporciona uma melhora dos mecanismos de defesa imunológica e preserva a mucosa intestinal, prevenindo a translocação bacteriana. É utilizada como tratamento básico para inflamação intestinal ativa. Em contrapartida, a nutrição parenteral é fornecida quando os pacientes não toleram a nutrição enteral e quando apresentam o trato intestinal lesado, possuindo obstruções intestinais, hemorragias digestivas alta, entre outros. Contribui para que ocorra um repouso intestinal do tecido inflamado, uma menor estimulação antigênica e o estímulo da síntese de proteínas, auxiliando na renovação celular e na cicatrização da mucosa intestinal. Normalmente é indicada quando os pacientes possuem desnutrição severa (SILVA; MURA, 2013; ALTOMARE et al., 2015; QUINTAL, 2016).

Quando o tratamento com corticosteroides não é viável, a nutrição enteral é indicada como terapia exclusiva para DC em adultos. Nas crianças com a doença, a nutrição enteral é definida como terapia de primeira linha (YAMAMOTO, 2013).

Entretanto, Consensos adotados na América do Norte e Europa não recomendam a nutrição enteral em adultos como terapia primária, mas sim em situações onde o paciente rejeita a terapia com medicamentos ou é utilizada para complementar a sua alimentação. Essa hipótese foi baseada em um estudo em que a eficácia dos corticosteroides foi superior à nutrição enteral como terapia exclusiva para remissão clínica da DC (SANTOS et al., 2015).

A nutrição enteral, realizada especificamente pela sonda, pode ser mantida durante seis a oito semanas. Esse tipo de intervenção promove a recuperação da mucosa intestinal, altera a microbiota, possibilita ganho de peso ao paciente, aumenta os níveis de vitamina D e prolonga o período de remissão da doença (WALL; DAY; GEARRY, 2013).

Na fase pré-operatória e no caso de pacientes com risco elevado de complicações cirúrgicas, a nutrição parenteral é a terapia aconselhável. Ou seja, para indivíduos com perda ponderal mínima de 10% do peso nos últimos 3 a 6

meses, índice de massa corporal com níveis inferiores a 18,5 kg/m² ou albumina sérica menor que 3,0 g/dL (WEDRYCHOWICZ; ZAJAC; TOMASIK, 2016).

Uma outra alternativa está inserida no tratamento dos pacientes com DC: os probióticos (Quadro 1). Estes são microrganismos vivos que proporcionam o equilíbrio da microbiota intestinal, atuando como terapia de manutenção na DC. Quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde. Suas formas mais comuns de apresentação são em produtos lácteos (iogurte e leites fermentados), bem como presentes na composição de alimentos fortificados. Também podem estar inseridos em formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas e sachês contendo bactérias de forma liofilizada. As espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são as mais comumente utilizadas, assim como o fermento *Saccharomyces cerevisiae* e algumas espécies de *Escherichia coli* e *Bacillus* (GUARNER et al., 2011).

Quadro 2. Exemplos de probióticos.

| Cepa (designações alternativas) | Nome de marca |
|--|----------------------------|
| <i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010 | Activia |
| <i>Bifidobacterium</i> subsp. <i>lactis</i> Bp-12 | Chr. Hansen |
| <i>Bifidobacterium breve</i> Yakult | Bifiene |
| <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 | Align |
| <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10) | Howaru Bifido |
| <i>Bifidobacterium longum</i> BB536 | |
| <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 | Mutaflor |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 | |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM | |
| <i>Lactobacillus casei</i> DN- 114001 | Actimel, DanActive |
| <i>Lactobacillus casei</i> CRL431 | |
| <i>Lactobacillus casei</i> F19 | Cultura |
| <i>Lactobacillus casei</i> Shirota | Yakult |
| <i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 | LC1 |
| <i>Lactobacillus plantarum</i> 299V | GoodBelly, ProViva |
| <i>Lactobacillus ruteri</i> DSM 17938 | L. ruteri, Protectis |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> | Vifit and others |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21 | Verum |
| <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118 | |
| <i>Lactococcus lactis</i> L1A | Norrmejerier |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>) Iyo | DiarSafe, Ultralevure, etc |

Fonte: Adaptado de GUARNER et al. (2011).

O uso de probióticos nas doenças inflamatórias intestinais contribui com o tratamento medicamentoso e mantêm a remissão da doença. Sugere-se que seu uso promova uma estimulação positiva do sistema imune, com melhora da

qualidade de vida dos pacientes com DC. Os probióticos concorrem com microrganismos patogênicos potenciais gerando, assim, efeitos benéficos ao paciente (NOVO et al., 2016).

Entretanto, há uma escassez de estudos que esclarecem qual o tipo de probiótico mais eficaz para cada paciente, assim como a dosagem da utilização e a forma farmacêutica (cápsulas, liofilizados, sachês). Muitos gastroenterologistas afirmam que possuem desconhecimento relacionado ao modo correto de utilização dos probióticos nas DIIs, tanto na CU como na DC (AVELINE, 2016).

Bourreille et al. (2013) realizaram um estudo sobre a eficácia do probiótico *S. boulardii* em 165 pacientes portadores da DC em remissão, após o uso de esteroides e aminossalicilatos. Observaram que não houve diferença significativa entre os pacientes que o utilizaram e os que não fizeram o uso, não apresentando, assim, benefícios terapêuticos para os pacientes com a doença. Em contrapartida, Meijer; Dieleman (2011) avaliaram a eficácia do *S. boulardii* e mesalazina (aminossalicilato) para manutenção da remissão na DC e constataram que o grupo que recebeu o probiótico exibiu um tempo maior de remissão da DC, mostrando-se eficaz como terapia.

Diante de vários estudos realizados com os probióticos na DC, foi possível constatar que não há indícios suficientes e concretos que mostrem a eficácia dessa terapia nos indivíduos que a utilizam, sendo necessários estudos com um maior número de pessoas, comprovando benefícios específicos (LEMOS JÚNIOR; DE LEMOS, 2014).

4.7.3 Tratamento cirúrgico

Quando o tratamento convencional não se mostra eficaz na DC, faz-se necessária a realização de procedimentos cirúrgicos, retirando partes do intestino afetadas e reparando as estenoses existentes. Não existe possibilidade de cura com a cirurgia e a doença pode vir a recorrer com 1 a 3 anos (MAHAN; ESCOTT-STUMP; RAYMOND, 2013).

Os objetivos do tratamento cirúrgico são: corrigir as complicações, aliviar os sintomas, prevenir o desenvolvimento de carcinomas, melhorar a qualidade de

vida e retirar os medicamentos com toxicidade conhecida, como exemplo os corticosteroides (DANI; PASSOS, 2011).

Quando possível, deve-se sempre evitar as cirurgias em virtude da taxa de recorrência do processo inflamatório e das possíveis complicações pós-operatórias como a síndrome do intestino curto, podendo agravar o quadro da diarreia e da má absorção (MONAHAN et al., 2010).

Mais de 70% dos pacientes com DC irão necessitar de intervenção cirúrgica. Com isso, uma visão a longo prazo deve ser considerada, com a finalidade de evitar que sejam feitos procedimentos que colocam em risco a função intestinal. Se um segmento do intestino afetado não for responsável por hemorragias, perfuração, obstrução ou doença maligna, este deve ser poupado dos procedimentos cirúrgicos (DA LUZ MOREIRA, 2012).

Dois tipos principais de cirurgias estão em destaque na DC: resseção segmentar do intestino delgado e colectomia abdominal total. A resseção segmentar do intestino delgado consiste na remoção total ou parcial do intestino delgado, onde a resseção é feita a 10 cm acima e abaixo da parte afetada, enquanto que na colectomia abdominal total é feita a resseção de todo o cólon, onde são realizadas anastomoses com distância de 25 cm da borda anal (PAPACOSTA et al., 2017).

4.8 O papel do farmacêutico nas Doenças Inflamatórias Intestinais

A variedade de tratamentos existentes para amenizar e tratar sintomas resultantes das DIIs podem ocasionar efeitos adversos e, os custos com medicamentos e cirurgias, para alguns pacientes, podem não ser satisfatórios, causando uma posterior não adesão à terapia. O profissional farmacêutico contribui para o aconselhamento, permite à adesão do paciente ao tratamento e pode realizar o acompanhamento do paciente com relação ao uso correto e racional dos medicamentos. O farmacêutico deve mostrar ao paciente que, com a adesão à terapia, este pode melhorar a sua qualidade de vida e evitar possíveis complicações e recidivas que possam vir a ocorrer se o paciente não se tratar da forma que deveria (BAPTISTA, 2016).

Os farmacêuticos estão cada vez mais à frente no que tange os cuidados com a saúde e prestação de serviços aos doentes, sendo definido o seu papel na

equipe multidisciplinar para o acompanhamento dos pacientes. O crescente uso de fármacos biológicos e a implementação de novas estratégias terapêuticas para as DIIIs demandam a monitorização destes fármacos, nos quais muitos apresentam uma margem terapêutica estreita e toxicidade específica (BHAT et al., 2015).

A criação de programas estruturados, em alguns países, para cuidados farmacêuticos no tratamento clínico de pacientes em ambulatório, portadores de DIIIs, demonstraram efeitos positivos no acompanhamento desses doentes, proporcionando aos pacientes informações sobre os medicamentos que utilizam, assim como auxiliando na adesão ao tratamento e resolvendo possíveis problemas que possam ocorrer com o uso dos medicamentos (QUINTAL, 2016).

O farmacêutico, ao ser incluído na equipe de cuidados à saúde, reduz o tempo gasto pelos médicos para resolver problemas relacionados aos medicamentos, permitindo que tenham mais tempo para resolver outras questões associadas com o cuidado ao doente. Assim, o farmacêutico auxilia em todas as etapas da farmacoterapia, tendo um importante papel no processo de uso de medicamentos, sendo crucial no processo do uso adequado e eficaz dos medicamentos (BHAT et al., 2015).

O farmacêutico também exerce o papel relacionado a orientações não farmacológicas em pacientes com DC. Deve orientar sobre a importância de manter um estilo de vida saudável, evitar o uso do tabaco e de alimentos que possam piorar seu estado de saúde. Como por exemplo, no tratamento com AZA ou 6-MP, são recomendados o uso de protetor solar no curso da vida e realização de exames dermatológicos periodicamente (RUEMMELE et al., 2014).

5 CONCLUSÃO

Até o momento, no que tange às causas, a DC ainda não possui uma patogenia específica e bem definida, nem mecanismos de ação determinados.

A DC possui sintomatologia de características variadas, tendo em vista que atinge vários segmentos do trato gastrointestinal. Dessa forma, seu diagnóstico envolve várias etapas, incluindo avaliação clínica, exames radiológicos, histopatológicos, endoscópicos e laboratoriais, não existindo, portanto, um exame padrão-ouro.

Os medicamentos utilizados dependem da gravidade em que a doença esteja inserida. Aminossalicilatos, corticosteroides, imunossupressores, fármacos biológicos e antimicrobianos são eficazes na remissão, manutenção e exacerbação dos sintomas. Entretanto, estudos indicam que muitos destes fármacos são mais eficazes se utilizados em associação. Vale ressaltar que a escolha do medicamento leva em consideração a relação risco/benefício para cada paciente, no qual vários medicamentos podem ocasionar uma série de eventos adversos, sendo necessários, cada vez mais, estudos aprofundados e o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e menos perigosos.

A nutrição enteral, parenteral e o uso de probióticos auxiliam no tratamento de pacientes específicos. Porém, a eficácia destas terapias ainda se encontra duvidosa, devido a falta de estudos com um grande número de pacientes. O tratamento cirúrgico se mostrou eficaz em pacientes com doença em estado grave.

Diante disso, a contribuição do farmacêutico, para a melhora da qualidade de vida e do uso de medicamentos corretamente, se torna cada vez mais promissora. Como trata-se de uma doença crônica, muitos pacientes vão necessitar do uso de medicamentos pelo resto de suas vidas, nos quais estes podem acarretar em efeitos adversos graves. Assim, o farmacêutico se mostra essencial para promover uma melhor adesão dos pacientes à terapêutica.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, M.B. Colitis ulcerosa. **Revista de La Educación Superior**, v. 12, n. 5, p. 227-241, mar, 2016.

ADORNE, E. F. **Avaliação do perfil lipídico em pacientes com doença inflamatória intestinal**. 2016. 68 f. Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde) - Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

ALTOMARE, R. et al. Enteral nutrition support to treat malnutrition in inflammatory bowel disease. **Nutrients**, v. 7, n. 4, p. 2125-2133, mar, 2015.

APARÍCIO, A. S. **Doença Inflamatória Intestinal: manutenção clínica e novos tratamentos**. 2013. 30 f. Dissertação (Mestrado em Medicina), Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2013.

ARAÚJO, R. L. **Eficácia dos tratamentos medicamentosos na doença de Crohn**. 2013. 35 f. Monografia (Conclusão do curso de Medicina) – Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

AVELINE, V. A. **Uso de probióticos para manutenção da fase de remissão em pacientes com Doença de Crohn**. 2016. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Nutrição) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

BAPTISTA, F. G. S. **A importância do microbiota intestinal na Doença Inflamatória Intestinal**. 2016. 30 f. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

BARBOSA, B. A. **Fatores ambientais associados ao desenvolvimento de Doença Inflamatória Intestinal**. 2016. 34 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2016.

BARBOSA, G. S. O. **Farmacovigilância na Doença de Crohn**. 2015. 101 f. Dissertação (Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Piauí, 2015.

BASSON, A. Nutrition management in the adult patient with Crohn's disease. **South African Journal of Clinical Nutrition**, v. 25, n. 4, p. 164-172, nov, 2012.

BEAUGERIE, L.; SOKOL, H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 29, p. 3806-3813, aug, 2012.

BHAT, S. et al. The Pharmacist's Role in Biologic Management for IBD in a Health System - Integrated Practice Model. **The American Journal of Pharmacy Benefits**, v. 7, n. 5, p. 215-220, oct, 2015.

BOURREILLE, A. et al. Saccharomyces boulardii does not prevent relapse of Crohn's disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 982-987, aug, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 14, de 28 de novembro de 2017. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn**. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 16 de Maio de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **DATASUS**. 2018. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>>. Acesso em: 20 de Maio de 2018.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

BRUNTON, L. L. et al. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre:AMGH, 2012.

CABRE, E.; DOMENECH, E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 29, p. 3814-3822, aug, 2012.

CAMBUI, Y. R. S.; NATALI, M. R. M. Doenças Inflamatórias Intestinais: Revisão Narrativa da Literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 17, n. 3, p. 116-119, abr, 2015.

CAMPOS, F. G. M. C.; KOTZE, P. G. Burrill Bernard Crohn (1884-1983): O homem por trás da doença. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 26, n. 4, p. 253-255, nov-dez, 2013.

CAMPOS, H. S. et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 2, p. 96-107, feb, 2015.

CAMPOS, T. A. et al. Modificação do tratamento com infliximab na doença de Crohn: experiência de um centro. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 21, n. 2, p. 55-59, jul, 2014.

CARRIÈRE, J.; MICHAUD, D. A.; NGUYEN, H. T. T. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 34, p. 12102-12117, sep, 2014.

CHEIFETZ, A.S. Management of active Crohn disease. **Jama**, v. 309, n. 20, p. 2150-2158, may, 2013.

CORTE, C. et al. When to use biological agents in inflammatory bowel disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 27, n. 7, p. 1141-1149, dec, 2012.

COSNES, J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. **Digestive Diseases**, v. 28, n. 3, p. 411-417, oct, 2010.

CRAVO, M.; PALMELA, C.; TORRES, J. New Trends in Inflammatory Bowel Disease. **Portuguese Journal of Gastroenterology**, Loures, v. 22, n. 3, p. 103-111, mar, 2015.

CURY, D. B.; MOSS, A. C. **Doenças inflamatórias intestinais: Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2015.

DANI, E.; PASSOS, M. C. F. **Gastroenterologia Essencial**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

DA LUZ MOREIRA, A. Tratamento cirúrgico na doença de Crohn. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 11, n. 4, p. 46-51, dez, 2012.

DE OLIVEIRA BELÉM, M. O.; ODA, J. Y. Doenças inflamatórias intestinais: considerações fisiológicas e alternativas terapêuticas. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 19, n. 1, p. 73-79, jan-abr, 2015.

DONNELLAN, C. F.; YANN, L. H.; LAL, S. Nutritional management of Crohn's disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 6, n. 3, p. 231-242, feb, 2013.

ESBERARD, B. Etiopatogenia das doenças inflamatórias intestinais. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 11, n. 4, p. 13-16, out-dez, 2012.

FELISMINO, A. C. P. **Aplicação de fitoterapia como terapêutica coadjuvante e preventiva das doenças inflamatórias intestinais: Colite Ulcerosa e**

Doença de Crohn. 2016. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, 2016.

FREEMAN, H. J. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 1, p. 31-36, jan, 2014.

FRÓES, R. Tratamento convencional na doença inflamatória intestinal. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 11, n. 4, p. 27-32, out-dez, 2012.

Fundación Ernst &Young (EY). Enfermedad Inflamatoria Intestinal: situación actual y retos asistenciales. 2016.

GEBIID (Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil).

Tratamento clínico das DIIs. Disponível em:

<<http://gediib.org.br/Publicacoes/DII/detalhe/40?portal=publico>>. Acesso em: 18 de Maio de 2017.

GRINMAN, A. B. Manifestações Extraintestinais das Doenças Inflamatórias Intestinais. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 11, n. 4, p. 22-26, out-dez, 2012.

GUARNER, F. et al. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, Probióticos e prebióticos. **World Gastroenterology Organisation**, 2011.

HA, F.; KHALIL, H. Crohn's disease: a clinical update. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 8, n. 6, p. 352-359, jul, 2015.

HLAVATY, T.; KRAJCOVICOVA, A.; PAYER, J. Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much?. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 9, n. 2, p. 198-209, nov, 2015.

HOLD, G. L. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years?. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 5, p. 1192-1210, feb, 2014.

ITAGAKI, M. et al. Infliximab-and immunosuppressant-resistant Crohn's disease successfully treated with adsorptive granulocyte apheresis combined with prednisolone. **Case Reports in Gastroenterology**, v. 6, n. 1, p. 118-123, feb, 2012.

KOTZE, P. G. et al. Comparative analysis of adverse events between infliximab and adalimumab in Crohn's disease management: a Brazilian single-centre experience. **Journal Of Coloproctology**, v. 33, n. 1, p. 33-38, mar-apr, 2013.

KUMAR et al. **Robbins & Cotran: Patologia - Bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LAASS, M. W.; ROGGENBUCK, D.; CONRAD, K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 467-471, jan, 2014.

LAHIFF, C. et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 37, n. 8, p. 786-794, feb, 2013.

LEITE, T. O. C.; MATHEUS, M. E. Infliximab para tratamento da Doença de Crohn: da descoberta aos tempos atuais. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 3, p. 298-303, jul, 2012.

LEMOS JÚNIOR, H. P.; DE LEMOS, A. L. A. Efetividade e segurança dos probióticos nas doenças intestinais. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 19, n. 2, p. 77-80, abr, 2014.

LEVINE, J. S.; BURAKOFF, R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 7, n. 4, p. 235-241, apr, 2011.

LI, X. et al. Predictors of clinical and endoscopic findings in differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 56, n. 1, p. 188-196, may, 2011.

LIBÂNIO, J. et al. Doença de Crohn e Probióticos: uma revisão. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição**, v. 8, n. 2, p. 67-73, jul-dez, 2017.

LIVERANI, E. et al. How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 3, p. 1017-1033, jan, 2016.

LONGO, D. L.; FAUCI, A. S. **Gastrenterologia e Hepatologia de Harrison**. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

MANUC, T. E. M.; MANUC, M. M.; DICULESCU, M. M. Recent insights into the molecular pathogenesis of Crohn's disease: a review of emerging therapeutic targets. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 9, p. 59-70, mar, 2016.

MARANHÃO, D. D. A.; VIEIRA, A.; DE CAMPOS, T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 103, n. 1, p. 9-15, jan-fev, 2015.

MARTINS, K. R. **Doenças inflamatórias intestinais na região sudeste do Brasil: um estudo retrospectivo**. 2017. 71 f. Tese (Pós-graduação em Ciências da Saúde), Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

McPHEE, S. J.; GANONG, W. F. **Fisiopatologia da doença**: uma introdução à Medicina Clínica. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.

MEIJER, B. J.; DIELEMAN, L. A. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 45, n. 3, p. 139-144, nov-dec, 2011.

MONAHAN, F. D. et al. **Enfermagem médico-cirúrgica: perspectivas de saúde e doença**. 8. ed. Loures, Portugal: Lusodidacta, 2010.

NIELSEN, O. H. et al. Recent advances using immunomodulators for inflammatory bowel disease. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 6, p. 575-588, feb, 2013.

NOVO, L. M. G. et al. Os efeitos dos probióticos nas infecções recorrentes por *Clostridium difficile*. **Ciência & Inovação**, v. 3, n. 1, p. 40-47, set, 2016.

OBA, J. O que podemos fazer para evitar as doenças inflamatórias intestinais? A importância da microbiota. **International Journal of Nutrology**, v. 10, n. 1, p. 306-312, mar, 2017.

OLIVEIRA, C. et al. Suporte Nutricional na Doença de Crohn. **Acta Portuguesa de Nutrição**, v. 10, n. 7, p. 44-48, set, 2017.

PAPACOSTA, N. C. et al. Doença de Crohn: Um artigo de revisão. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 25-35, jun, 2017.

PITHADIA, A. B.; JAIN, S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). **Pharmacological Reports**, v. 63, n. 3, p. 629-642, maio-jun, 2011.

QUINTAL, J. J. B. **Doença inflamatória intestinal: cuidados farmacêuticos**. 2016. 44 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

RAMESHSHANKER, R.; AREBI, N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. **World Journal of Gastrointestinal Endoscopy**, v. 4, n. 6, p. 201-211, jun, 2012.

ROMANO JÚNIOR, S. C.; ERRANTE, P. R. Doença de Crohn, Diagnóstico e Tratamento. **Atas de Ciências da Saúde**, v. 4, n. 4, p. 31-50, out-dez, 2016.

ROSZAK, D. et al. Determination of faecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in children with inflammatory bowel diseases. **Advances in Medical Sciences**, v. 60, n. 2, p. 246-252, sept, 2015.

RUEMMELE, F. M. et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 10, p. 1179-1207, oct, 2014.

SAAB, M. et al. Impact of anti-TNF agents in postoperative complications in Crohn's disease: a review. **Journal of Coloproctology** v. 35, n. 2, p. 128-134, 2015.

SANTOS, J. C. et al. Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease. **Journal of the Brazilian Medical Association**, v. 63, n. 5, p. 407-413, may, 2017a.

SANTOS, L. A. A. et al. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: uma revisão. **Nutrire**, v. 40, n. 3, p. 383-396, dez, 2015.

SANTOS, R. M. et al. Inflammatory bowel disease: outpatient treatment profile. **Archives of Gastroenterology**, v. 54, n. 2, p. 96-100, apr-jun, 2017b.

SANTOS, S. C. **Doença de Crohn: Uma Abordagem Geral**. 2011. 47 f. Monografia (Especialização) - Curso de Pós-graduação em Análises Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

SANTOS, S. M. R. **Doença de Crohn: Etiopatogenia, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento**. 2013. 91 f. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

SARTOR, R. B.; MAZMANIAN, S. K. Intestinal microbes in inflammatory bowel diseases. **The American Journal of Gastroenterology Supplements**, v. 1, n. 1, p. 15-21, jul, 2012.

SCRIBANO, M. L.; PRANTERA, C. Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 5, p. 648-653, feb, 2013.

SENA, I. G.; DE OLIVEIRA, I. C. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, v. 20, n. 1, p. 395-411, jan-mar, 2014.

SHAW, S. Y.; BLANCHARD, J. F.; BERNSTEIN, C. N. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 106, n. 12, p. 2133-2142, dec, 2011.

SHÜTZ, G. R.; SANT'ANA, A. S. S.; SANTOS, S. G. Política de periódicos nacionais em Educação Física para estudos de revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cineantropometria do Desempenho Humano**, Santa Catarina, v. 13, n. 4, p.313-319, mar, 2011.

SIDDIQUE, I. et al. Clinical epidemiology of Crohn's Disease in Arabs based on the Montreal classification. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 18, n. 9, p. 1689-1697, sept, 2012.

SILVA, S. M. C. S.; MURA, J. D. P. **Tratado de Alimentação, Nutrição & Dietoterapia**. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2013.

SOBRADO, C. W.; LEAL, R. F.; SOBRADO, L. F. Therapies for Crohn's disease: A clinical update. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 3, p. 206-211, jul-sept, 2016.

THOMAS, J. R. et al. **Métodos de Pesquisa em atividade física**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

THORKILDSEN, L. T. et al. Dominant fecal microbiota in newly diagnosed untreated inflammatory bowel disease patients. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2013, n. 2, p. 1-13, aug, 2013.

TORRES, J. A. P. et al. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 31, n. 2, p. 115-119, abr-jun, 2011.

TORRES, U. S. et al. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. **Archives of Gastroenterology**, v. 47, n. 3, p. 279-284, sept, 2010.

VAN ASSCHE, G. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 4, n. 1, p. 63-101, feb, 2010.

WALL, C. L.; DAY, A. S.; GEARRY, R. B. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: A review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 43, p. 7652-7660, nov, 2013.

WEDRYCHOWICZ, A.; ZAJAC, A.; TOMASIK, P. Advances in nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 3, p. 1045-1066, jan, 2016.

WGO – World Gastroenterology Organisation. Doença Inflamatória Intestinal. 2015.

WILSON, T. J. **Estudo do polimorfismo do gene *DEFB1* em pacientes com doença inflamatória intestinal e controles no sul do Brasil**. 2015. 153 f. Tese (Pós-graduação em Medicina). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

XAVIER, J. M. F. **Manifestações hepatobiliares na doença inflamatória intestinal**. 2014. 30 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2014.

YAMAMOTO, T. Nutrition and diet in inflammatory bowel disease. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 29, n. 2, p. 216-221, mar, 2013.

YE, Y. et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 8, n. 12, p. 22529- 22542, dec, 2015.