



**UAAlg**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

***Orientações Terapêuticas para o  
Tratamento da Doença de Crohn***

Philippe Lopes Simão

**Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha

2014

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

*Orientações Terapêuticas para o  
Tratamento da Doença de Crohn*

Philippe Lopes Simão

**Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha

2014

# *Orientações Terapêuticas para o Tratamento da Doença de Crohn*

## **Declaração de autoria de trabalho**

**Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.**

---

**(Philippe Lopes Simão)**

**Copyright © 2014 por Philippe Lopes Simão**

**A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.**

## Agradecimentos

Antes de tudo, ao Professor Doutor João Rocha, que orientou a minha dissertação, pois mostrou total disponibilidade em responder às minhas questões, em ajudar-me com os seus conselhos e em orientar-me ao longo da elaboração deste trabalho.

Aos profissionais dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Leiria e da Farmácia Beato Nuno, por todos os ensinamentos que me proporcionaram, pela bibliografia que me disponibilizaram e por todos os ótimos e divertidos momentos que foram responsáveis durante os meus seis meses de estágio curricular.

Aos meus pais, que me apoiaram e motivaram bastante, não só ao longo deste maravilhoso curso, mas também durante a realização da minha dissertação. Sem eles, não teria conseguido chegar até aqui.

À minha avó e aos meus irmãos, pela paciência que demonstraram e pelo orgulho que sentem por mim. Em especial à minha irmã, que tem Doença de Crohn, e que foi a minha inspiração.

A todos os meus colegas e amigos que partilharam comigo as melhores memórias deste curso, mas um agradecimento especial vai para o Tiago Rosado, que me marcou bastante na minha vida académica e que me marcará na minha vida pessoal e profissional.

A todas as pessoas que, de uma maneira ou de outra, contribuíram para a realização desta dissertação e apoiaram ao longo dos 5 anos da minha vida académica.

À Universidade do Algarve, que contribuiu de forma exemplar para a minha formação.

A todos, os meus mais sinceros agradecimentos.

## Resumo

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória crónica do intestino, de causa desconhecida, mas associada a fatores genéticos, ambientais e imunológicos, que envolve qualquer parte do revestimento do trato gastrointestinal (principalmente, o íleo terminal ou o cólon proximal) e atinge, normalmente, toda a espessura desta parede, o que pode provocar úlceras no seu revestimento interior. Curiosamente, a incidência e a prevalência desta doença são das mais altas no Reino Unido, no norte da Europa e na América do Norte e, por outro lado, ambos os sexos são igualmente afetados.

Dado não haver cura para a Doença de Crohn, o principal objetivo da terapia é induzir e manter a remissão. Quanto aos objetivos secundários, estes incluem a melhoria e minimização dos sintomas, a resolução da inflamação aguda do trato gastrointestinal, a prevenção de recaídas, o tratamento e prevenção de manifestações extraintestinais e, finalmente, a melhoria da qualidade de vida.

Deste modo, as opções de tratamento farmacológico atuais para a Doença de Crohn incluem corticosteroides (como a prednisolona ou o budesonida), aminossalicilatos e seus derivados (a sulfassalazina e a messalazina), os imunossuppressores (como a azatioprina, a 6-mercaptopurina ou o metotrexato), os antibióticos (a ciprofloxacina e o metronidazol, entre outros) e os agentes biológicos (principalmente, o adalimumab, o infliximab e, recentemente aprovado na Europa, o vedolizumab).

As funções dos diferentes tipos de fármacos utilizados são variadas, tais como: a indução da remissão e a sua manutenção, o tratamento de infeções e/ou fístulas relacionadas com a Doença de Crohn, entre outros. Deste modo, as orientações terapêuticas para o tratamento desta doença inflamatória intestinal, baseadas na eficácia e no perfil dos efeitos secundários dos fármacos, incluindo a terapêutica não farmacológica concomitante, são cruciais para uma melhoria na saúde nos doentes com Doença de Crohn.

**Termos-chave:** Doença de Crohn, Trato Gastrointestinal, Inflamação, Tratamento, Indução da Remissão, Manutenção da Remissão.

## Abstract

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease, of unknown cause, but associated with genetic, environmental and immunologic factors, that involves any part of the lining of the gastrointestinal tract (particularly the terminal ileum and proximal colon) and reaches, usually, the entire thickness of this wall, which can cause ulcers on the inside coating. Interestingly, the incidence and prevalence of this disease are the highest in the UK, northern Europe and North America and, on the other hand, both sexes are equally affected.

Since there is no cure for Crohn's disease, the main goal of therapy is to induce and maintain remission. As for the secondary endpoints, these include reduction and improvement of symptoms, resolution of acute inflammation of the gastrointestinal tract, prevention of relapse, treatment and prevention of extraintestinal manifestations, and finally, improved quality of life.

Thus, the current pharmacological treatment options for Crohn's disease include corticosteroids (such as prednisolone or budesonide), aminosalicylates and their derivatives (sulfasalazine and mesalamine), immunomodulators (such as azathioprine, 6-mercaptopurine or methotrexate), antibiotics (ciprofloxacin and metronidazole, among others) and biologic agents (mainly, adalimumab, infliximab and, recently approved in Europe, vedolizumab).

The functions of different types of used drugs are varied, such as the induction of remission and its maintenance, treatment of infections and/or fistulas related to Crohn's disease, among others. Hence, the therapeutic guidelines for the treatment of this inflammatory bowel disease, based on effectiveness and profile of side effects of drugs, including concomitant non-pharmacological therapy, are crucial to improving health in patients with Crohn's disease.

**Keywords:** Crohn's Disease, Gastrointestinal Tract, Inflammation, Treatment, Induction of Remission, Maintenance of Remission.

## Índice

Agradecimentos .....	iv
Resumo.....	v
Abstract .....	vi
1. Perspetiva Histórica .....	1
2. Introdução .....	1
2.1 Definições .....	3
2.1.1 Doença Ativa .....	3
2.1.2 Remissão.....	4
2.1.3 Resposta.....	5
2.1.4 Recaída .....	5
2.1.5 Padrão de recaídas.....	5
2.1.6 Doença refratária a corticosteroides .....	5
2.1.7 Doença sensível a corticosteroides.....	5
2.1.8 Recidiva.....	5
2.1.9 Doença de Crohn localizada .....	6
2.1.10 Doença de Crohn extensa .....	6
2.2 Características clínicas e diagnóstico da Doença de Crohn .....	6
3. Tratamento .....	13
3.1 Terapêutica Farmacológica .....	14
3.1.1 Aminossalicilatos .....	15
3.1.2 Corticosteroides .....	17
3.1.3 Imunossupressores .....	20
3.1.4 Antibióticos.....	28
3.1.5 Agentes biológicos .....	32
3.1.6 Citaferese e Transplante autólogo de células estaminais .....	46
3.1.7 Vacinação .....	47
3.2 Terapêutica não farmacológica .....	48
3.2.1 Terapia Nutricional .....	48
3.2.2 Probióticos .....	50
3.2.3 Aconselhamento farmacêutico.....	51
3.3 Tratamento de acordo com localização e atividade da Doença de Crohn .....	52
3.4 Tratamento de acordo com evolução e comportamento da Doença de Crohn....	57
3.5 Gestão da remissão induzida na Doença de Crohn .....	58

3.6	Cirurgia para o tratamento da Doença de Crohn.....	63
3.6.1	Doença de Crohn no intestino delgado e no íleo terminal.....	64
3.6.2	Doença de Crohn no cólon .....	66
3.6.3	Cirurgia e Medicação .....	68
3.6.4	Tomada de decisão cirúrgica .....	69
3.7	Recidivas pós-operatórias da Doença de Crohn.....	70
3.7.1	Epidemiologia da Doença de Crohn pós-operativa.....	70
3.7.2	Prevenção de recidivas pós-operatórias .....	70
3.7.3	Diagnóstico de recidivas pós-operatórias .....	71
3.7.4	Profilaxia farmacológica .....	71
3.8	Doença de Crohn fistulizante .....	72
3.8.1	Diagnóstico de fístulas perianais .....	73
3.9	Tratamento das manifestações extraintestinais .....	74
4.	Doença de Crohn em crianças e adolescentes .....	76
4.1	Diagnóstico .....	77
4.2	Tratamento .....	77
5.	Doença de Crohn na gravidez .....	81
6.	Doença de Crohn e psicossomática .....	84
7.	Conclusão .....	85
8.	Bibliografia.....	86
9.	Anexos .....	xii
9.1	Anexo I: Propostas terapêuticas em Portugal .....	xii

## Índice de Figuras

Figura 2.1: Mapa da Europa com taxas de incidência em 100000 casos de doentes com Doenças Inflamatórias Intestinais e com idade superior a 15 anos, em 2010.....	3
Figura 3.1: Representação da molécula de sulfassalazina que é composta por uma molécula de messalazina (ácido 5-aminossalicílico) e outra de sulfapiridina, ligadas por uma ligação azo .....	15
Figura 3.2: Metabolização da azatioprina e da 6-mercaptopurina.....	24
Figura 3.3: Estruturas comparativas dos fármacos anti-TNF- $\alpha$ (Infliximab, Adalimumab e Certolizumab Pegol).....	40
Figura 3.4: Algoritmo para o tratamento da Doença de Crohn baseado na gravidade da Doença de Crohn, nos EUA .....	53

## Índice de Tabelas

Tabela 2.1: Classificação da atividade da Doença de Crohn .....	4
Tabela 2.2: Características para o diagnóstico da Doença de Crohn .....	8
Tabela 2.3: Classificação de Montreal para a Doença de Crohn .....	11

## Lista de abreviaturas

6-MP: 6-mercaptopurina

6-TGN: 6-tioguanina

6-TIMP: 6-tioinosina monofosfato

ACCENT I: *A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen*

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AINEs: fármacos anti-inflamatórios não esteroides

ARN: Ácido Ribonucleico

AZA: azatioprina

CDAI: Índice de Atividade da Doença de Crohn

CHARM: *Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance*

CLASSIC-I: *Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease*

DALM: lesões ou massas associadas à displasia

DHA: ácido docosa-hexanóico

ENACT-1: *Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy*

ENACT-2: *Evaluation of Natalizumab As Continuous Therapy*

ENCORE: *Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission*

EPA: ácido eicosapentaenóico

EUA: Estados Unidos da América

GAIN: *Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders*

GWAS: *Genome-Wide Association Study*

HACA: anticorpos antiquméricos humanos

HBI: Índice de Harvey-Bradshaw

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HPRT: hipoxantina guanina fosforibosiltransferase

IFN- $\gamma$ : interferão-gama

IL: interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

LTB<sub>4</sub>: leucotrieno B<sub>4</sub>

MTX: Metotrexato

NCCDS: *National Cooperative Crohn's Disease Study*

NFAT: fator nuclear das células T ativadas

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

TC: Tomografia Computorizada

TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa

TOUCH: *Tysabri Outreach Unified Commitment to Health*

TPMT: tiopurina metiltransferase

## 1. Perspetiva Histórica

Inicialmente, a Doença de Crohn foi descrita por Morgagni, em 1761, ao denominar um doente como *ileal passion*. Depois, no século XIX, o caso de um homem com queixas abdominais crónicas que na autópsia tinha espessamento, inflamação e estenoses do íleo, foi descrito por Combe e Saunders. No entanto, foi já no século XX que Crohn e colaboradores, no seu artigo clássico, definitivamente definiram esta entidade a que se veio a denominar Doença de Crohn. É importante frisar que foi em 1947, com uma dissertação de doutoramento de Maria Rosa, que se começaram a dar os primeiros passos sobre o conhecimento da Doença de Crohn em Portugal. Depois, o interesse começou-se a dirigir para as complicações, estratégias terapêuticas e busca de critérios de diagnóstico, para além do interesse clínico. Assim, a terapêutica com corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores, não só permitiu que novas perspetivas terapêuticas se abrissem na segunda metade do século XX, mas também incentivou a descobertas inovadoras, como a terapia biológica.(1)

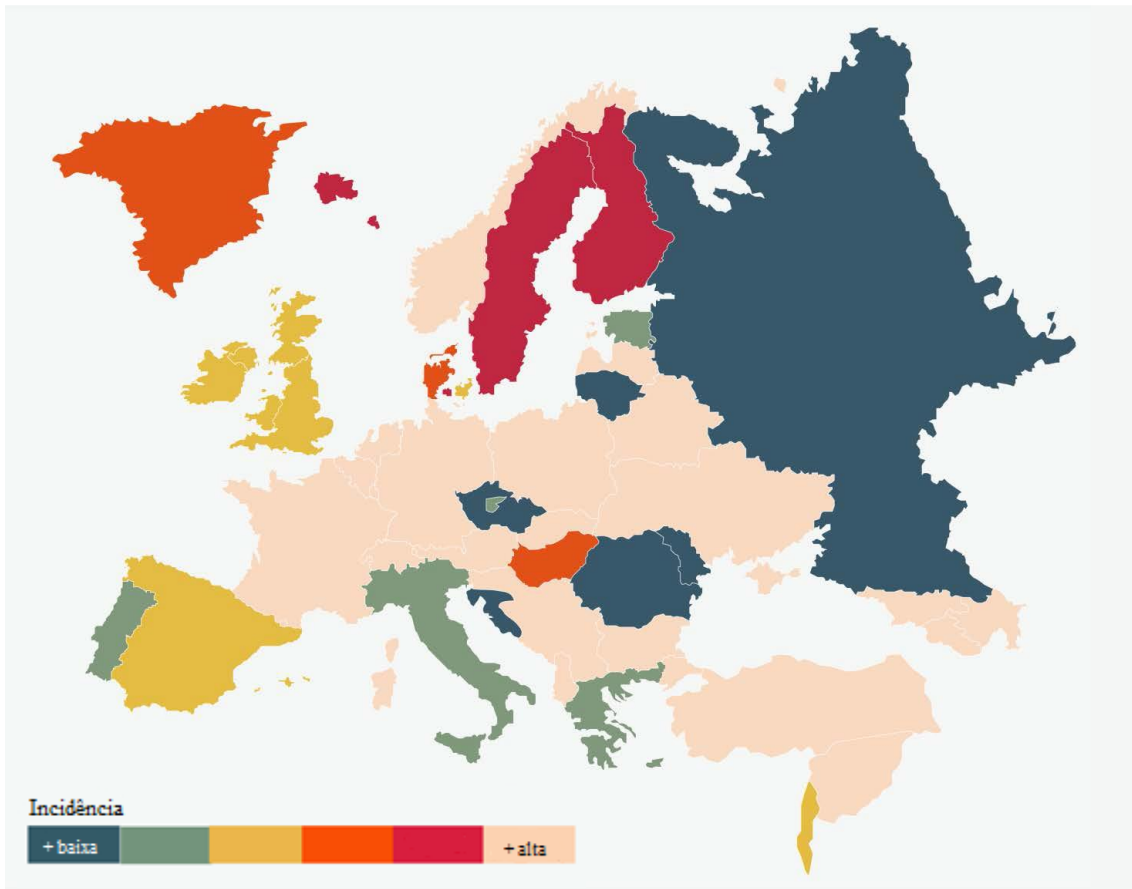
## 2. Introdução

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crónica transmural, ou seja, pode envolver todas as camadas da parede, desde a mucosa até à serosa. A inflamação pode ocorrer em qualquer parte do trato, desde a cavidade oral até ao canal anal em que, na maioria dos casos, o intestino delgado é o mais afetado, nomeadamente, o íleo terminal, ou o cólon proximal (cerca de 50 a 60% dos casos). Para além disso, a inflamação é, normalmente, descontínua ao longo do eixo longitudinal do intestino. Assim, as variações na localização da doença, que se pode alterar ao longo do tempo com envolvimento de segmentos adicionais, são devidas à natureza descontínua da inflamação e, para além da localização da doença, a intensidade da inflamação e a presença ou ausência de complicações locais ou extraintestinais também influenciam a variabilidade clínica. Ora, as exacerbações intermitentes que alternam com os períodos de remissão completa ou relativa caracterizam a Doença de Crohn, na maioria dos casos, portanto, considera-se que estas exacerbações agudas da doença, fístulas, abscessos e estenoses são situações de urgência no contexto desta doença inflamatória.(2–4)

As Doenças Inflamatórias Intestinais são patologias com uma tendência especial para a ativação imunológica e para a inflamação crónica ou recorrente ao nível do trato gastrointestinal (que pode ser limitada à zona intestinal ou pode abranger outros órgãos subjacentes) e compreendem a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa. Esta última doença também é uma patologia crónica e idiopática, cuja reação inflamatória não é um processo transmural (ou seja, está confinada à mucosa e à submucosa), que afeta apenas o reto e que se estende na parte proximal de forma contínua para envolver uma extensão variável do cólon, mas sem envolvimento do intestino delgado, ao contrário da Doença de Crohn. Note-se que a Colite Ulcerosa ocorre comumente em pessoas jovens de 15 a 30 anos, com um pico secundário aos 50 ou 60 anos, no entanto, nenhum grupo etário está livre de ser afetado por esta doença. As exacerbações e as remissões intermitentes caracterizam, clinicamente, a Colite Ulcerosa, cuja apresentação típica depende da extensão da doença. Normalmente, a gravidade dos sintomas está correlacionada com a gravidade da doença, mas as exacerbações agudas da doença, o cólon tóxico, a perfuração cólica, a hemorragia maciça e as lesões estenosantes são consideradas situações de urgência na Colite Ulcerosa.(3,4)

A Doença de Crohn é geralmente diagnosticada durante o final da adolescência ou no início da idade adulta, mas também pode ser observada desde a quinta à oitava década de vida. A incidência e a prevalência da Doença de Crohn são reportadas por serem as mais altas no Reino Unido, norte da Europa e América do Norte, contudo, recentemente, a incidência parece ter aumentado nos países do sul da Europa, Ásia e países em desenvolvimento. Por exemplo, a incidência da doença varia entre 3,1 a 14,6 casos por 100000 pessoas na América do Norte (o que equivale, aproximadamente, entre 10000 a 47000 novos diagnósticos por ano). Na Europa Ocidental, a incidência é cerca de 6,5 doentes e de 3,1 doentes na Europa do Leste, por 100000 pessoas, por ano, como mostra a figura 2.1. Para além disso, 3,6 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa são afetados pelas Doenças Inflamatórias Intestinais. Note-se que a incidência global tem vindo a aumentar em todo o mundo (embora a incidência e prevalência da Doença de Crohn varia geograficamente, como se verificou anteriormente). Alguns dados estatísticos referem que indivíduos americanos caucasianos e africanos são mais propensos a ter Doença de Crohn que os indivíduos hispânicos ou asiáticos e que ambos os sexos são igualmente afetados, contudo estas diferenças étnicas parecem estar a diminuir. É importante frisar que os encargos económicos da doença são relevantes, já que muitos doentes são diagnosticados numa idade relativamente jovem e

o tratamento requer, muitas vezes, introdução de terapia farmacológica e cirúrgica ao longo da vida.(2,5–8)



**Figura 2.1:** Mapa da Europa com taxas de incidência em 100000 casos de doentes com Doenças Inflamatórias Intestinais e com idade superior a 15 anos, em 2010.(8)

## 2.1 Definições

De modo a obter uma melhor perceção dos conceitos tratados ao longo deste trabalho, de seguida encontram-se as definições de algumas das noções mais importantes no diagnóstico e tratamento da Doença de Crohn que aparecem, não só, nos ensaios clínicos realizados a estes doentes, mas também na prática clínica.

**2.1.1 Doença Ativa:** A atividade clínica da doença pode ser agrupada em leve, moderada e grave (cuja classificação encontra-se na Tabela 2.1). A maioria dos ensaios clínicos em doentes com Doença de Crohn ativa recrutam doentes com Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI), explicado mais adiante, maior que 220 pontos, mas este limiar é falível pois, em inúmeros estudos com terapêutica biológica, há uma elevada taxa de resposta em doentes a que é administrado

placebo, logo a tendência é usar níveis de proteína C-reativa (explicado mais adiante) acima de 10 mg/L, juntamente com a pontuação do CDAI.(5)

**Tabela 2.1:** Classificação da atividade da Doença de Crohn<sup>1</sup>.(5)

Leve	Moderada	Grave
Equivalente a um CDAI entre 150 e 220 pontos	Equivalente a um CDAI entre 220 e 450 pontos	Equivalente a um CDAI maior que 450 pontos
<u>Por exemplo:</u> Alimentação inconstante ou menos de 10% de perda de peso; sem sinais de obstrução, febre, desidratação ou sensibilidade da massa abdominal; níveis de proteína C-reativa normalmente aumentados acima do limite superior do intervalo normal.	<u>Por exemplo:</u> Vômitos intermitentes ou mais de 10% de perda de peso; tratamento inefetivo para Doença de Crohn leve; sem obstrução evidente; níveis de proteína C-reativa elevados acima do limite superior do intervalo normal.	<u>Por exemplo:</u> Caquexia, em que o Índice de Massa Corporal (IMC) é inferior a 18 kg/m <sup>2</sup> ou evidência de obstrução ou abscesso; sintomas persistentes apesar do tratamento intensivo; níveis de proteína C-reativa aumentados.

**2.1.2 Remissão:** O critério usado na maioria dos ensaios clínicos quando se seleciona doentes com Doença de Crohn em remissão clínica é um CDAI menor que 150 pontos (o índice biológico de Brignola também pode ser utilizado, apesar de muito raramente, cuja pontuação teria de ser menor que 100 para definir remissão clínica) e para avaliar a manutenção da remissão na Doença de Crohn, o estudo deve ser no mínimo de 12 semanas. Contudo, também se pode considerar, normalmente, que os doentes estão em remissão quando estes respondem a intervenções médicas tradicionais ou a cirurgia e que não apresentem mais sintomas associados à Doença de Crohn.(2,5,9)

<sup>1</sup> Sintomas de obstrução nem sempre são relacionados a uma atividade inflamatória, logo deve-se sempre complementar com testes radiológicos (como será referido mais adiante)

**2.1.3 Resposta:** Uma diminuição de mais de 100 pontos no CDAI (ou em diversos estudos, uma diminuição em mais de 70 pontos no mesmo índice) pode indicar uma resposta clínica.(5,10)

**2.1.4 Recaída:** Este termo é usado para definir um surto de sinais ou sintomas num doente com Doença de Crohn estabelecida e que se mantém em remissão clínica, de forma espontânea ou após tratamento médico. Contudo, na prática clínica, a recaída é preferencialmente confirmada com testes laboratoriais, radiológicos ou endoscópicos. Para efeitos de ensaios clínicos, considera-se recaída um CDAI maior que 150 pontos com um aumento maior que 70 pontos (se a resposta for considerada como uma diminuição de mais de 70 pontos) ou com um aumento maior que 100 pontos (se a resposta clínica for definida como uma diminuição em mais de 100 pontos). Note-se que uma recaída precoce é a denominação do período inferior a 3 meses, arbitrário, mas clinicamente relevante, depois de alcançar a remissão.(5)

**2.1.5 Padrão de recaídas:** As recaídas podem ser raras (uma ou menos por ano), frequentes (2 ou mais por ano) ou contínuas (sintomas de Doença de Crohn ativa persistentes sem um período de remissão).(5)

**2.1.6 Doença refratária a corticosteroides:** Doentes que tenham doença ativa, apesar do uso de prednisolona até 0.75 mg/kg/dia, ao longo de um período de 4 semanas.(5)

**2.1.7 Doença sensível a corticosteroides:** Doentes que ou são incapazes de reduzir os níveis de esteroides abaixo do equivalente a prednisolona 10 mg/dia (ou a budesonida 3 mg/dia) no prazo de 3 meses desde que começaram a terapia com esteroides, sem doença ativa recorrente; ou tenham uma recaída no prazo de 3 meses após pararem a terapia com esteroides.(5)

**2.1.8 Recidiva:** reaparecimento de lesões após a ressecção cirúrgica. A recidiva pode-se classificar em morfológica (aparecimento de novas lesões de Doença de Crohn após ressecção completa da doença macroscópica, normalmente na parte terminal do íleo e/ou na anastomose, detetadas por endoscopia, cirurgia ou

radiologia) ou em clínica (aparecimento de sintomas de Doença de Crohn após a ressecção completa da doença macroscópica; mas estes sintomas podem ser causados por distúrbios de motilidade ou má absorção da bile, e não da Doença de Crohn, o que reforça a necessidade de confirmação de lesões inflamatórias, penetrantes ou fibróticas).(5)

**2.1.9 Doença de Crohn localizada:** doença que afeta menos de 30 cm de toda a extensão do intestino.(5)

**2.1.10 Doença de Crohn extensa:** doença que afeta mais de 100 cm de extensão de qualquer local do trato gastrointestinal (inclui soma de segmentos descontínuos).(5)

## **2.2 Características clínicas e diagnóstico da Doença de Crohn**

Os processos inflamatórios da Doença de Crohn podem afetar significativamente a morbidade. Dependendo da localização, da extensão, do comportamento e da gravidade da doença, bem como das manifestações extraintestinais e da medicação, os sinais e os sintomas podem variar. Os mais comuns incluem dor abdominal, diarreia durante mais de 6 semanas e/ou perda de peso. Outros sinais ou sintomas comuns são movimentos intestinais com ou sem presença de sangue, cólicas, sangue e/ou muco nas fezes, fístulas, fadiga, febre, anorexia, sintomas de gripe, mal-estar e caquexia. É importante frisar que a Doença de Crohn aguda no íleo terminal pode ser confundida com apendicite e que anemia e atraso no crescimento em crianças podem ser sintomas não específicos. Além disso, podem ocorrer, em aproximadamente 35% dos doentes, manifestações extraintestinais (mais comuns se a Doença de Crohn afetar o cólon) como: absorção inadequada de nutrientes (como a má absorção do cálcio, do ácido fólico, da vitamina 12, do ferro e do zinco); amiloidose; artropatias (que envolvem articulações periféricas e axiais, como por exemplo, artrite periférica, sacroileíte e espondilite anquilosante); osteoporose e redução da densidade óssea; manifestações mucocutâneas (como por exemplo eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de *sweet* e estomatite aftosa); distúrbios oculares (por exemplo, episclerite e uveíte); distúrbios hepatobiliares (colangite esclerosante primária ou, também, pericolangite, esteatose hepática, hepatite crónica, cirrose hepática ou formação de cálculos biliares); e tromboembolismo venoso.

Deste modo, ao estabelecer o diagnóstico e a distribuição da doença através de técnicas apropriadas, a escolha do tratamento adequado vai ser influenciada.(2,5,11,12)

O diagnóstico da Doença de Crohn não tem um padrão único disponível pois esta doença inclui uma variedade de fenótipos complexos em termos de idade de início, localização e comportamento da doença. Logo, o diagnóstico é confirmado pela avaliação clínica e pela combinação de investigações endoscópicas, histológicas, radiológicas e/ou bioquímicas (atualmente, os testes genéticos não são recomendados para o diagnóstico de rotina ou tratamento desta doença inflamatória intestinal). Deste modo, existem critérios macroscópicos e microscópicos para estabelecer o diagnóstico da Doença de Crohn. Os critérios macroscópicos incluem exame físico, endoscopia, radiologia e examinação de uma amostra biológica proveniente da cirurgia. Para acesso parcial, os critérios microscópicos incluem inflamação crônica localizada descontínua e irregular, irregularidades descontínuas das criptas acessíveis, arquitetura irregular das vilosidades intestinais e granulomas através de biópsias da mucosa; se o objetivo é o acesso completo aos aspetos macro e microscópicos da doença, descritos na Tabela 2.2, os critérios microscópicos são obtidos através de múltiplas amostras numa cirurgia, incluindo nódulos linfáticos, íleo terminal e apêndice.(5,11)

Sendo assim, uma história completa (como início dos sintomas, medicação concomitante e duração da mesma, intolerâncias alimentares, viagens recentes e historial de apendicectomia) e fatores de risco (como tabagismo, história familiar e gastroenterite recente) devem ser incluídos para o diagnóstico da Doença de Crohn, bem como um exame geral, que inclui bem-estar geral, tensão arterial, temperatura, sensibilidade ou distensão abdominal, inspeção de massas palpáveis, perianais e orais e exame do toque retal (já que o aparecimento da Doença de Crohn antes dos 40 anos, a doença estenosante e a doença perianal são fatores preditivos de um mau prognóstico). Ao suspeitar de Doença de Crohn, para além de ter em conta fatores clínicos, os primeiros procedimentos de diagnóstico são a realização de uma ileocolonosopia e múltiplas biópsias do íleo terminal, bem como de cada segmento do cólon, incluindo o reto, para procurar evidências microscópicas desta doença inflamatória, tais como: estenoses e úlceras profundas que corroeram a camada muscular do intestino ou apenas limitadas à mucosa que se estendem a mais de um terço de um segmento definido do cólon. Concomitantemente, deve ser realizada uma investigação adicional (por exemplo, cápsula endoscópica ou enteroscopia com balão) para examinar a localização e a extensão desta doença inflamatória no trato gastrointestinal superior ou no intestino delgado.(5,13,14)

**Tabela 2.2:** Características para o diagnóstico da Doença de Crohn.(5,15)

Macroscópicas	Microscópicas
Doença ileal <sup>2</sup>	Inflamação transmural <sup>2</sup>
Reto tipicamente poupado	Padrão inflamatório agregado; hiperplasia linfoide transmural <sup>2</sup>
Úlceras lineares profundas e confluentes; <i>aphthoid ulcers</i> (erosões superficiais na mucosa)	Espessamento da submucosa
Fissuras profundas	Fissuras
Fístulas	Sarcoidose (incluindo em nódulos linfáticos) <sup>2</sup>
<i>Fat wrapping</i> (gordura mesentérica rodeia parcialmente o intestino) <sup>2</sup>	Anormalidades do sistema nervoso entérico (hiperplasia de fibras nervosas da submucosa e ganglionite) <sup>2</sup>
<i>Skip lesions</i> (mistura de amostras normais com amostras inflamadas numa biópsia; doença segmentar)	Preservação da mucina no epitélio relativamente inalterada (células caliciformes frequentemente normais)
<i>Cobblestoning</i> (combinação de úlceras transversais e longitudinais na mucosa inflamada)	
Espessamento da parede intestinal <sup>2</sup>	
Estenoses	

Deste modo, enterografia ou enteroclise por tomografia computadorizada (TC) ou por ressonância magnética nuclear (RMN) são técnicas de imagiologia com a maior precisão de diagnóstico para a deteção do envolvimento intestinal e das lesões penetrantes (fístulas, abscessos e conglomerados inflamatórios) na Doença de Crohn, baseadas na espessura da

<sup>2</sup> Características típicas discriminantes para o diagnóstico da Doença de Crohn, em comparação com outros distúrbios.

parede intestinal e no aumento da captação do contraste endovenoso (mas deve-se ter especial atenção a exposição à radiação, pois esta pode provocar aumento do risco de cancro). Assim, endoscopia (como anteriormente referida) e radiologia (assim como outras técnicas menos específicas como a ultrassonografia transabdominal ou a cintigrafia com leucócitos marcados) são técnicas complementares de diagnóstico para definir o local, a extensão e a gravidade da doença para que a terapia ideal seja planeada.(5,14)

Uma das complicações da Doença de Crohn é a displasia, ou seja, uma neoplasia intraepitelial do cólon que é diagnosticada através de múltiplas biópsias (concomitantemente com dados como a idade do doente, o local e a morfologia da lesão). Contudo, apesar da distinção entre adenomas esporádicos e lesões ou massas associadas à displasia (DALM) ser difícil, é importante ter esta diferenciação em conta pois, não só, o tratamento é diferente para cada situação, como também, a gestão do risco de cancro desta doença inflamatória intestinal é crucial.(5)

Clinicamente, a proteína C-reativa é uma das proteínas mais importantes da fase aguda, ou seja, uma elevação da taxa desta proteína pode ser um sinal de inflamação, infeção, necrose tecidual ou neoplasia. Nos casos específicos das Doenças Inflamatórias Intestinais, níveis altos de proteína C-reativa estão muito correlacionados com a quantidade de tecido inflamado, com a atividade clínica da doença, com a inflamação endoscópica, com a inflamação histológica gravemente ativa e com outros marcadores de inflamação, mas não com a atividade radiográfica e, por conseguinte, ao aumento do CDAI, explicado adiante, logo é muito útil para avaliar o risco de recaída do doente. Contudo, uma concentração elevada de proteína C-reativa pode ser devida a causas não inflamatórias tais como: excesso de sais biliares no intestino que provoca diarreia, crescimento bacteriano exponencial, síndrome do intestino irritável, entre outras. Logo, num diagnóstico desta doença inflamatória intestinal, para além de um hemograma completo, incluindo a velocidade de sedimentação (que mede com menos precisão a inflamação na Doença de Crohn mas que aumenta o seu valor com o aumento da atividade da doença), os exames laboratoriais devem incluir os testes à proteína C-reativa, à calprotectina fecal e à lactoferrina (que refletem a migração dos neutrófilos através da parede inflamada do intestino para a mucosa) e, também, testes microbiológicos para diarreia infecciosa, incluindo aqueles para a toxina da bactéria *Clostridium difficile*.(5,16–19)

A patogénese da Doença de Crohn não é totalmente entendida, mas parece estar associada a fatores genéticos, ambientais e imunológicos (atualmente, sabe-se que as

bactérias e a resposta imunológica inata parecem estar intrincadamente envolvidas). As evidências da etiologia genética vêm de estudos de concordância em gêmeos dizigóticos e monozigóticos e de GWAS (*Genome-Wide Association Study*), que definem distintos *loci* suscetíveis para a Doença de Crohn (ou seja, permitem identificar se determinados polimorfismos genéticos estão associados a um risco para o desenvolvimento da doença). Contudo, apenas as variantes do gene NOD2 (também designado CARD15) e a suscetibilidade do haplótipo no cromossoma 5q31 têm sido associadas à localização no íleo e à doença perianal penetrante, respetivamente. Ou seja, as mutações no gene NOD2/CARD15, gene de deteção da microflora, podem levar a um aumento da regulação da produção de citocinas e a um atraso na eliminação bacteriana promovendo, assim, a inflamação; esta mutação ocorre em, aproximadamente, 10 a 15% dos doentes de Crohn. Para reforçar a componente genética da Doença de Crohn, os filhos de pais com Doença de Crohn têm um risco aumentado de desenvolvimento desta doença inflamatória (2 a 3%), em que o risco maior aparece quando ambos os pais têm Doença de Crohn. Além disso, tem sido demonstrado que as regiões desenvolvidas têm uma maior prevalência de indivíduos com Doença de Crohn, comparativamente com regiões em desenvolvimento, cuja diferença pode ser explicada, em parte, pela qualidade de saneamento e higiene pessoal dos países desenvolvidos, a um aumento na consciência da doença, a melhoria do acesso aos cuidados de saúde e procedimentos de diagnóstico ou verdadeiras mudanças no estilo de vida e fatores ambientais como consequência da transição socioeconómica. Outros fatores ambientais associados com a Doença de Crohn são a apendicectomia e o uso de tabaco. Os fumadores têm duas vezes mais probabilidade de desenvolver sintomas do trato gastrointestinal do que os não fumadores e, por outro lado, o tabaco leva a uma qualidade de vida reduzida dos fumadores em comparação aos não fumadores após a cirurgia, apesar do fenótipo da Doença de Crohn mudar ao longo do tempo independentemente do uso do tabaco, pois este último parece não predispor a complicações para doentes submetidos a cirurgia. A ingestão dietética de hidratos de carbono e alimentos que contenham quantidades elevadas de lactose ou frutose podem ser um fator de risco para a Doença de Crohn.(2,5,20–24)

A classificação da Doença de Crohn é importante para diferenciar as características e o comportamento desta doença inflamatória intestinal. Ora, desde o passado, a Doença de Crohn tem sido classificada por fenótipo da doença (classificação de Roma ou Viena, modificada em Montreal), por atividade da doença (principalmente de acordo com o

CDAI) e por resposta à terapia (principalmente esteroides: doença refratária ou sensível a corticosteroides, acima referido).(5,25)

A classificação de Montreal, representada na Tabela 2.3, é considerada o padrão internacional da avaliação fenotípica da Doença de Crohn, em que fica estabelecido que em doentes adultos, a localização da doença permanece estável após o diagnóstico enquanto o fenótipo do comportamento muda continuamente ao longo do tempo, com um número crescente de doentes que evoluem de não estenosante e não penetrante para penetrante (aparecimento de fístulas e/ou abscessos) e estenosante.(5,25,26)

**Tabela 2.3:** Classificação de Montreal para a Doença de Crohn.(25,26)

Idade de diagnóstico ( <b>A</b> )	<b>A1</b>	≤ 16 anos	
	<b>A2</b>	17-40 anos	
	<b>A3</b>	≥ 40 anos	
Localização ( <b>L</b> )	<b>L1</b>	Íleo terminal	<b>L1 + L4</b>
	<b>L2</b>	Cólon	<b>L2 + L4</b>
	<b>L3</b>	Íleo e cólon	<b>L3 + L4</b>
	<b>L4</b>	Trato gastrointestinal superior <sup>3</sup>	----
Comportamento ( <b>B</b> )	<b>B1</b>	Não estenosante / não penetrante	<b>B1p<sup>4</sup></b>
	<b>B2</b>	Estenosante	<b>B2p<sup>4</sup></b>
	<b>B3</b>	Penetrante	<b>B3p<sup>4</sup></b>

O CDAI, desenvolvido em 1976, é muito usado em diversos estudos para avaliar o sucesso da terapia, ou seja, para determinar a gravidade da doença em adultos, que varia entre 0 e 600 pontos. O CDAI avalia 8 variáveis específicas (apreciação subjetiva): número de fezes líquidas, gravidade da dor abdominal, bem-estar geral, número de manifestações extraintestinais ou outras complicações de doença, presença de massa abdominal, níveis de hematócrito, uso de antidiarreicos e peso corporal. Na maioria dos

<sup>3</sup> L4 é um modificador que pode ser adicionado a L1-L3 quando a doença no trato gastrointestinal superior concomitante está presente

<sup>4</sup> 'p' é adicionado a B1-B3 quando a doença perianal concomitante está presente

estudos, níveis de CDAI menores que 150 indicam remissão clínica, e níveis superiores a 450 indicam doença grave. Em comparação, o Índice de Harvey-Bradshaw (HBI), uma versão mais simples da atividade da Doença de Crohn, concentra-se em 5 parâmetros clínicos: bem-estar geral, dor abdominal, massa abdominal, número de fezes líquidas e presença de manifestações extraintestinais ou outras complicações da Doença de Crohn. Os níveis de HBI variam entre 0 e 25 e os inferiores a 5 indicam remissão clínica.(2,5,16,27)

### 3. Tratamento

Atualmente, a maioria dos tratamentos disponíveis são para o tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais para suprimir o sistema imunitário. Doentes com Doença de Crohn ativa são mais propensos a ter um sistema imunológico disfuncional, nos quais o revestimento do lúmen é infiltrado com linfócitos e mastócitos. O mecanismo patogénico da inflamação do intestino começa na alteração da barreira epitelial, continua com o acesso de antigénios luminais à lâmina própria e, por fim, a resposta imunológica é alterada, em que as células epiteliais vão ter uma resposta deficiente a antigénios luminais e vão aumentar a permeabilidade conduzindo a uma resposta efetiva perpetuada com lesão tecidual. As citocinas pró-inflamatórias, tais como o interferão-gama (IFN- $\gamma$ ), as células T CD4<sup>+</sup>, a interleucina-12 (IL-12), IL-4, IL-5, IL-13 ou IL-2 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) podem ser produzidos em excesso, estimulando, assim, uma cascata para ativar o processo inflamatório (por exemplo, o TNF- $\alpha$  e o IFN- $\gamma$  são as citocinas responsáveis pela alteração da permeabilidade epitelial no intestino).(2,28)

Não há cura para a Doença de Crohn, pois como não é conhecida a etiologia precisa desta doença inflamatória, uma terapia causal ainda não está disponível. Deste modo, muitos doentes vivem com uma carga considerável de sinais e sintomas apesar do tratamento, na esperança que a etiologia da doença seja descoberta (ou revelada) e, conseqüentemente, as terapias curativas surjam. Sendo assim, os médicos têm de aconselhar os utentes com base em informações atuais, ao invés de um futuro desconhecido e, para além disso, também é importante que o doente esteja envolvido em todas as decisões terapêuticas (por exemplo: uma opção de tratamento em doentes com Doença de Crohn leve é não ter tratamento ativo porque em diversos ensaios clínicos houve uma considerável percentagem de doentes que entraram em remissão quando receberam apenas placebo). Apesar de uma panóplia de estudos aleatórios, existirão sempre questões que só podem ser respondidas pelo exercício do julgamento, da experiência e da opinião, o que leva a diferenças na prática entre médicos, principalmente entre diferentes países. Portanto, o principal objetivo da terapia é induzir e manter a remissão. Objetivos secundários incluem a prevenção de recaídas, minimizar os sintomas da doença, a resolução da inflamação aguda do trato gastrointestinal, o tratamento e prevenção de manifestações extraintestinais e, finalmente, a melhoria da qualidade de vida.(2,5,29)

O planejamento para um doente com Doença de Crohn deve ter em conta a atividade, o local e o comportamento da doença, como anteriormente referido. Contudo, é mais difícil definir a atividade na Doença de Crohn comparativamente à Colite Ulcerosa, já que alguns sintomas (como diarreia ou dor) podem ser devidos a outras causas que não a doença ativa. Portanto, devem ser sempre consideradas explicações alternativas para sintomas como infecção entérica e/ou abscesso, supercrescimento bacteriano, má absorção de sais biliares, alterações da motilidade ou cálculos biliares (colelitíase ou coledocolitíase), bem como anemia ferropénica que deve ser identificada e tratada, pois pode explicar os sintomas de fadiga ou letargia. Ora, a experiência tem demonstrado que os médicos, frequentemente, não conseguem avaliar corretamente a atividade da Doença de Crohn, logo é benéfico obter provas objetivas da atividade desta doença (como os marcadores inflamatórios ou a colonoscopia) antes de iniciar ou alterar o tratamento para este ser significativamente mais eficaz.(30,31)

Assim, a escolha apropriada da medicação é influenciada pelos seguintes fatores:

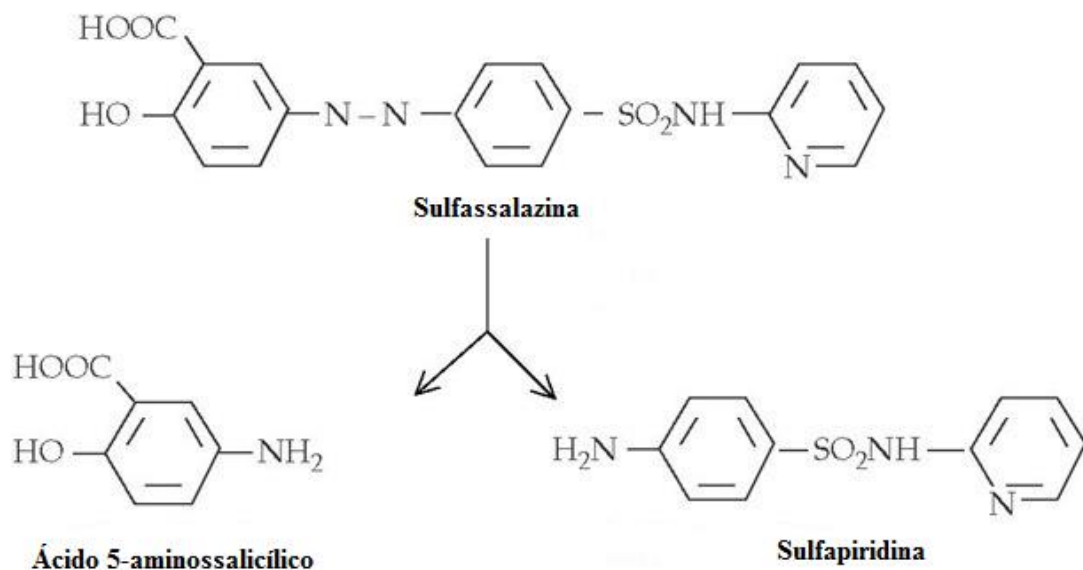
- Balanço entre a potência do fármaco e os potenciais efeitos secundários;(30)
- Resposta ao tratamento anterior (especialmente quando se considera o tratamento de uma recidiva ou tratamento de doença sensível ou refratária a corticosteroides);(30)
- Presença de manifestações extraintestinais ou complicações.(30)

### **3.1 Terapêutica Farmacológica**

As opções de tratamento para a Doença de Crohn incluem agentes anti-inflamatórios intestinais, ou seja, aminossalicilatos (por exemplo, sulfassalazina e messalazina) e corticosteroides para a indução de resposta em doentes com Doença de Crohn leve ou moderada. Por outro lado, os imunossuppressores e os agentes biológicos (que podem ser iniciados se os doentes não responderem às intervenções tradicionais) podem, por exemplo, ser usados para a manutenção da remissão. Os antibióticos têm sido usados para tratar infeções associadas à Doença de Crohn.(2)

### 3.1.1 Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos, incluindo a sulfassalazina e o ácido 5-aminossalicílico (messalazina) são correntemente usados para tratar e induzir a remissão em doentes com Doença de Crohn leve localizada no íleo e/ou no cólon. O primeiro aminossalicilato a ser usado para as Doenças Inflamatórias Intestinais foi a sulfassalazina, que é composto por dois compostos: a sulfapiridina e a messalazina, como mostra a figura 3.1, ligadas por uma ligação azo. Deste modo, quando a sulfassalazina atinge, por exemplo, o cólon, o enzima azoredutase da microbiota colónica cliva a ligação azo, separando o componente sulfapiridina da molécula messalazina. A sulfassalazina, dividida em doses de 3 a 6 g/dia, demonstrou eficácia em induzir a remissão em doentes com Doença de Crohn localizada no cólon, mas não no intestino delgado; enquanto a messalazina, em doses como 3,2 g ou 4 g diariamente, mostrou eficácia na Doença de Crohn localizada no íleo e/ou no cólon.(2,30,32)



**Figura 3.1:** Representação da molécula de sulfassalazina que é composta por uma molécula de messalazina (ácido 5-aminossalicílico) e outra de sulfapiridina, ligadas por uma ligação azo.(33)

Relativamente à manutenção da remissão induzida na Doença de Crohn, várias meta-análises foram feitas. Contudo, a eficácia da messalazina ainda é controversa, devido aos resultados contraditórios observados nas meta-análises. Uma das últimas, que investigou a messalazina para a manutenção da remissão induzida, encontrou uma vantagem terapêutica clinicamente significativa para o tratamento com a messalazina, ou

seja, 39,1%, em comparação com o controle, com  $p = 0,01$ ; contudo, o tratamento com messalazina dependente de pH 7 reduziu significativamente o risco de recaídas, o que não aconteceu com o tratamento com a messalazina de liberação controlada e a messalazina dependente de pH 6, logo a forma farmacêutica de messalazina pode ser um fator que contribui para os resultados controversos das meta-análises feitas anteriormente. A eficácia da sulfassalazina ou da olsalazina ainda não está estabelecida. Deste modo, os aminossalicilatos não são recomendados para a manutenção da remissão induzida na Doença de Crohn.(30,34)

Contudo, a sulfassalazina (devido à molécula sulfapiridina) está associada a vários efeitos adversos, que ocorrem entre 10 a 45% dos doentes, relacionados com a dose. Estes incluem cefaleias, náuseas, dor epigástrica, diarreia, vômitos, anorexia e dispepsia e, em casos raros, podem ocorrer reações idiossincráticas sérias (como o síndrome de *Stevens-Johnson*, pancreatite, agranulocitose ou alveolite), reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade, supressão da medula óssea e mudança na morfologia espermática. Relativamente à messalazina, os efeitos secundários são semelhantes (diarreia, cefaleia, náusea, exantema e trombocitopenia) e a intolerância a esta molécula pode ocorrer em cerca de 15% dos doentes expostos a longo prazo. Contudo, estudos recentes confirmam que o uso de messalazina é seguro, pois o perfil de efeitos adversos é idêntico ao placebo. No entanto, doentes que usem messalazina têm um risco aumentado de insuficiência renal, cuja incidência, apesar de ser rara e idiossincrática, não parece estar relacionada nem com a dose nem com o tipo de messalazina.(2,30,35)

Deste modo, doentes com insuficiência renal pré-existente, com uso concomitante de outros fármacos potencialmente nefrotóxicos ou com outra doença devem ser monitorizados a nível da função renal durante a terapia com os aminossalicilatos. A maioria dos médicos acredita que os níveis de creatinina e o hemograma completo devem ser realizados a cada 3 a 6 meses durante a terapia com estes fármacos, embora não haja nenhuma evidência que favoreça um regime de monitorização em detrimento de outro.(30)

Assim, várias formulações que contêm a molécula de messalazina (sem a molécula de sulfapiridina) foram desenvolvidas para tratamento de Doença de Crohn leve, cujo perfil de efeitos colaterais é mais favorável. Deste modo, a determinação de qual o produto de messalazina deve ser prescrito baseia-se, principalmente, no local da inflamação do trato gastrointestinal, de acordo com o local de onde a substância ativa é libertada.(2,30,36)

Em vários estudos, a messalazina demonstrou um efeito mínimo em induzir resposta clínica, comparativamente ao placebo. Por exemplo, a administração de messalazina 4g/dia em doentes com Doença de Crohn ativa durante 16 semanas mostrou redução na pontuação CDAI, em comparação com os doentes que receberam placebo, mas o significado clínico da magnitude desta diferença não é claro. No entanto, estes estudos apresentavam amostras de pequenas dimensões e baixas dosagens de messalazina (tem sido sugerido que doses mais elevadas de messalazina possam levar a um efeito de dose-resposta). Por conseguinte, nesta fase, não deve ser considerada mais efetiva que o placebo para Doença de Crohn ativa localizada no íleo ou no cólon.(2,30,36)

### 3.1.2 Corticosteroides

Os corticosteroides são eficazes na indução da remissão e redução dos sintomas em doentes com Doença de Crohn ativa moderada ou grave e naqueles com doença leve, nos quais a terapêutica de primeira linha, tais como a sulfassalazina ou a messalazina, têm falhado. No *National Cooperative Crohn's Disease Study* (NCCDS), 569 doentes foram aleatoriamente tratados para um de quatro regimes de tratamento: prednisona 0,5 a 0,75 mg/kg/dia (dose máxima, 60 mg); sulfassalazina 1 g/15 kg; azatioprina 2,5 mg/kg; ou placebo. Neste estudo, a remissão foi definida como uma pontuação CDAI <150. Assim, um total de 47% e 38% (resultados estatisticamente significativos) e 36% (não significativo) dos doentes tratados com prednisona, sulfassalazina ou azatioprina, respetivamente, atingiram remissão contra 26% dos doentes que receberam placebo.(32) Noutro estudo, 83% dos doentes que receberam 1 mg/kg/dia de metilprednisolona, durante 18 semanas, atingiram remissão, em comparação com 38% dos que receberam placebo (note-se que estas taxas elevadas de resposta nos doentes aos quais foram administrados placebo deve-se ao facto da oscilação espontânea da atividade da Doença de Crohn).(2,29,30)

Os corticosteroides comumente prescritos, a curto prazo, são a prednisona, a prednisolona, a hidrocortisona e a metilprednisolona, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios agudos, que devem ser doseados para proporcionar um equivalente de prednisona 40 a 60 mg (para proporcionar uma remissão completa). Noutros estudos clínicos, aproximadamente 45% a 80% dos doentes que receberam prednisona 40 a 60 mg/dia ou prednisolona a 1 mg/kg/dia obtiveram remissão completa, ou seja: regressão total de sintomas clínicos; número de evacuações por dose sem sangue ou pus nas fezes

menor que 2; e uma ausência de dor abdominal, perda de peso, febre e sintomas extraintestinais até 30 dias do início dos corticosteroides.(2)

A budesonida é um glucocorticoide que sofre, essencialmente, o efeito de primeira passagem, que resulta num perfil de toxicidade mais favorável, em comparação com os corticosteroides convencionais. Esta molécula é aprovada para o tratamento e para a indução da remissão clínica da Doença de Crohn ativa ligeira ou moderada que envolve o íleo e/ou o cólon ascendente (recentemente, verificou-se que a budesonida não é eficaz em manter a remissão por mais de 3 meses). A budesonida está disponível como uma cápsula gastrorresistente que contém microgrânulos de libertação prolongada e que vão libertando a substância ativa quando o pH do intestino é superior a 5,5 e que, devido à sua formulação única, têm demonstrado ser eficazes no tratamento da Doença de Crohn ligeira ou moderada no íleo e no cólon proximal. Num estudo, 51% dos doentes com Doença de Crohn ativa (pontuação CDAI >200), localizada no íleo e/ou no cólon, atingiu a remissão (pontuação CDAI <150) durante o tratamento com budesonida 9 mg por dia, em comparação com os doentes que receberam 3 mg/dia de budesonida (33%), 15 mg/dia (43%) ou placebo (20%). Noutro estudo, foi observada uma redução significativa de 121 pontos na pontuação média de CDAI na oitava semana com budesonida 9 mg por dia em comparação com uma diminuição de 21 pontos com placebo ( $p < 0,001$ ); por curiosidade, foi observada uma resposta de remissão imediata logo na segunda semana com budesonida 9 mg/dia ( $p < 0,001$ ). Outro estudo demonstrou taxas de remissão semelhantes entre budesonida a 9 mg/dia e prednisolona a 40 mg/dia, com regimes de tratamento programados durante mais de 10 semanas. O grupo que foi tratado com a prednisolona mostrou uma taxa de remissão maior (56% e 67%) do que o grupo com a budesonida (40% e 53%). No entanto, foram observados mais efeitos colaterais sistémicos com prednisolona, 55%, do que com budesonida, 33% ( $p = 0,003$ ). Ainda noutro estudo, a budesonida demonstrou ser mais eficaz do que a messalazina (cuja posologia foi de 2 gramas, duas vezes por dia) após 16 semanas de tratamento ( $p < 0,001$ ). Uma meta-análise confirmou o benefício terapêutico de 9 mg/dia de budesonida em induzir remissão em doentes com Doença de Crohn ativa no íleo e/ou no cólon, mas menos efetiva que a prednisolona. Assim, a budesonida pode substituir a prednisona ou a prednisolona nos doentes sensíveis a corticosteroides para melhorar a tolerabilidade.(2,30,37–39)

De modo a selecionar entre os corticosteroides tópicos ou sistémicos, a decisão deve ser feita entre a eficácia contra os efeitos secundários, embora o tratamento decisivo da doença ativa, em conjunto com uma estratégia pré-definida para a retirada completa dos

esteroides, possa ser preferido pelo doente. Atualmente, a budesonida é preconizada em relação à prednisolona se a distribuição da Doença de Crohn for apropriada, ou seja, no íleo terminal. A estratégia de redução gradual é recomendável, uma vez que isso ajuda a identificar os doentes que sofrem recaídas rapidamente e, portanto, precisam de terapia adjuvante com tiopurinas (imunossupressores, explicado adiante). É importante frisar que apesar dos esteroides induzirem a remissão na Doença de Crohn ativa, estes são ineficazes em mantê-la, já que aproximadamente 25% a 50% dos doentes podem ter uma recaída depois da dose de corticosteroides ser diminuída ou descontinuada. Logo os corticosteroides, incluindo a budesonida, não são recomendados para a manutenção da remissão induzida na Doença de Crohn (apesar da budesonida poder atrasar uma recaída após a remissão induzida, mas não é eficaz na manutenção da remissão durante 12 meses). Assim, deve ser planeada, inicialmente, uma estratégia de tratamento a longo prazo para manter a remissão induzida por esteroides.(2,30,32,39,40)

Além disso, estes agentes são associados a uma variedade de efeitos adversos, que se podem dividir em três grupos, embora 50% dos doentes não relatem efeitos adversos sobre a prednisolona (a budesonida ainda está associada a efeitos secundários de esteroides numa frequência menor ou semelhante, ou seja, 33% contra 55% de prednisolona, como anteriormente referido, embora menos graves do que esta última molécula):

1. **Efeitos iniciais:** acontecem devido às doses suprafisiológicas utilizadas para induzir a remissão da doença de Crohn ativa e incluem problemas dermatológicos (acne, cara em lua cheia, edema e estrias na pele), sono e distúrbio do humor, dispepsia ou intolerância à glicose;
2. **Efeitos associados ao uso prolongado** (geralmente mais de 12 semanas, mas por vezes menos): incluem catarata subcapsular posterior, osteoporose, osteonecrose da cabeça femoral, miopatia e suscetibilidade à infeção (o que, não só, pode levar a um aumento do risco de sepsia pós-operatória, mas também pode aumentar o risco de infeções graves quando se combinam esteroides com imunossupressores), contudo a budesonida provoca menor redução da densidade mineral óssea do que a prednisolona;
3. **Efeitos durante o abandono da terapêutica:** incluem a insuficiência córtico-suprarrenal / doença de Addison (desde súbita cessação de produção de corticosteroides), uma síndrome de pseudo-reumatismo (com mialgia, artralgia e mal-estar geral, semelhante a uma recrudescência de

Doença de Crohn) ou aumento da pressão intracraniana. Note-se que um abandono completo dos esteroides é facilitado pela introdução precoce de azatioprina, infliximab, terapia nutricional adjuvante ou cirurgia oportuna.(2,18,30,38,41)

Relativamente à monitorização da terapêutica com os corticosteroides, a terapia osteoprotetiva (especialmente bifosfonatos) é considerada aconselhável, se a duração da terapêutica for, provavelmente, mais de 12 semanas, bem como os suplementos de vitamina D e de cálcio (cuja avaliação periódica dos níveis de vitamina D pode ser útil para garantir a adequação da terapia).(30,42)

### **3.1.3 Imunossuppressores**

6-mercaptopurina (6-MP), predominantemente usado como citotóxico, e o seu pró-fármaco, azatioprina (AZA), um imunossupressor, são análogos da purina (tiopurinas) que interferem competitivamente com o metabolismo dos ácidos nucleicos, ou seja, estes antagonistas da purina inibem a síntese de ribonucleótidos, o que vai evitar a proliferação e a atividade das células imunocompetentes (linfócitos B e T). Consequentemente, ambas as moléculas reduzem a proliferação das células e modelam o sistema imunitário, como por exemplo, indução de apoptose de células T através de modelação da sinalização celular (Rac1).(30,43)

Os fármacos azatioprina e 6-mercaptopurina (esta molécula, que se utiliza nos EUA, não é autorizada para uso nas Doenças Inflamatórias Intestinais na Europa) são, normalmente, usados como terapia adjuvante ou como agentes poupadores de esteroides para tratar doentes com Doença de Crohn ativa, refratários e/ou dependentes de esteroides e a doentes com fístulas derivadas desta doença inflamatória. São, portanto, usados como terapia de manutenção após a remissão induzida pelos corticosteroides, por reduzirem a inflamação ao bloquearem o sistema imunitário. Deste modo, os efeitos poupadores de esteroides destes fármacos podem permitir que os doentes dependentes de corticosteroides com Doença de Crohn deixem de os tomar, o que podem levar a uma diminuição dos efeitos adversos causados pelos mesmos. A dose oral mais eficaz da azatioprina varia de 1,5 a 2,5 mg/kg/dia e a dose mais eficaz da 6-mercaptopurina varia entre 0,75 e 1,5 mg/kg/dia. Vários estudos bem controlados e meta-análises demonstraram que estas terapias imunossupressoras são eficazes na manutenção da remissão em doentes com Doença de Crohn leve quiescente. Por exemplo, Candy e

colaboradores compararam azatioprina 2,5 mg/kg/dia e prednisolona 1 mg/kg/dia com prednisolona 1 mg/kg/dia mais placebo.(44) Doentes com doença ativa (CDAI não inferior a 200 ou com diagnóstico endoscópico ou radiológico) foram incluídos na primeira fase do estudo para determinar a eficácia destes esquemas em induzir a remissão (durante 12 semanas). Na segunda fase do ensaio, os doentes continuaram o tratamento com a azatioprina ou o placebo, sem os corticosteroides para determinar a eficácia do imunossupressor na manutenção da remissão (durante 15 meses). Enquanto no fim da primeira fase do estudo não houve diferença estatística na indução de remissão entre os dois grupos (talvez, segundo Candy e colaboradores, porque o tempo de estudo não foi suficiente), na segunda fase do estudo houve uma diferença significativa na manutenção da remissão entre o grupo de azatioprina e o grupo de placebo (42% contra 7%, com  $p = 0,001$ ). É importante frisar que, durante o estudo, não só, houve grandes diminuições da velocidade de sedimentação, da proteína C-reativa e do número leucócitos, mas também, não houve casos de supressão da medula óssea nem de pancreatite clínica (complicação a curto prazo mais comum ao usar os dois imunossupressores referidos anteriormente). Estes resultados são coincidentes com muitos outros estudos de meta-análises em que, por exemplo, uma destas análises indicou que houve uma taxa de manutenção da remissão global de 71% em doentes tratados com a azatioprina, comparativamente com 52% naqueles tratados com o placebo.(43) Por outro lado, outros estudos (que examinaram o efeito poupador de esteroides das tiopurinas) demonstraram, por exemplo, que este efeito foi observado em 87% dos doentes que receberam a azatioprina, comparativamente com 53% que receberam o placebo. Um exemplo de um estudo de comparação entre 6-mercaptopurina e placebo mostrou que, das 55 crianças que foram aleatoriamente tratadas com a 6-mercaptopurina ou com o placebo durante 8 semanas, depois de tratamento sem sucesso com aminossalicilatos, apenas 9% dos que continuaram a terapêutica com 6-mercaptopurina tiveram recaídas durante 18 meses após a indução da remissão (atingida por 89% de ambos os grupos com este imunossupressor), em comparação com 47% do grupo de controlo ( $p = 0,007$ ). Assim, estes dados mostram que a azatioprina, na dose anteriormente referida, é eficaz para a manutenção da remissão da Doença de Crohn e que a introdução precoce da azatioprina pode melhorar a taxa de sucesso; no entanto, nenhum estudo específico foi conduzido para a manutenção da remissão induzida com 6-mercaptopurina mas este fármaco, utilizado a uma dose mais baixa, é considerado equivalente à azatioprina. (2,30)

O uso de azatioprina e 6-mercaptopurina para induzir a remissão em doentes com Doença de Crohn ativa ainda é conflituoso e controverso. Semelhante ao estudo de Candy e colaboradores, o estudo NCCDS não demonstrou nenhuma diferença entre azatioprina 2,5 mg/kg/dia e placebo no final do quarto período do estudo.(32,44) Recentemente, uma meta-análise de Chande e colaboradores sugeriram, num artigo de revisão, que estes agentes não oferecem vantagem, comparando com o placebo, nem para induzir a remissão nem para melhoria clínica na Doença de Crohn ativa.(43) Note-se que, neste mesmo estudo, houve uma diferença estatisticamente significativa na diminuição da administração de corticosteroides (definida como dose de prednisona menor que 10 mg/dia durante a manutenção da remissão) entre azatioprina e placebo. Estes resultados podem-se dever ao facto da indução da remissão ter sido feita por corticosteroides, neste estudo, e não pelos imunossuppressores.(31)

Devido ao início de ação lento destes dois imunossuppressores referidos anteriormente (intervalo de 9 a 26 semanas), estes fármacos não são recomendados para induzir a remissão nem para serem utilizados como terapia única em doentes com Doença de Crohn ativa.(2,30)

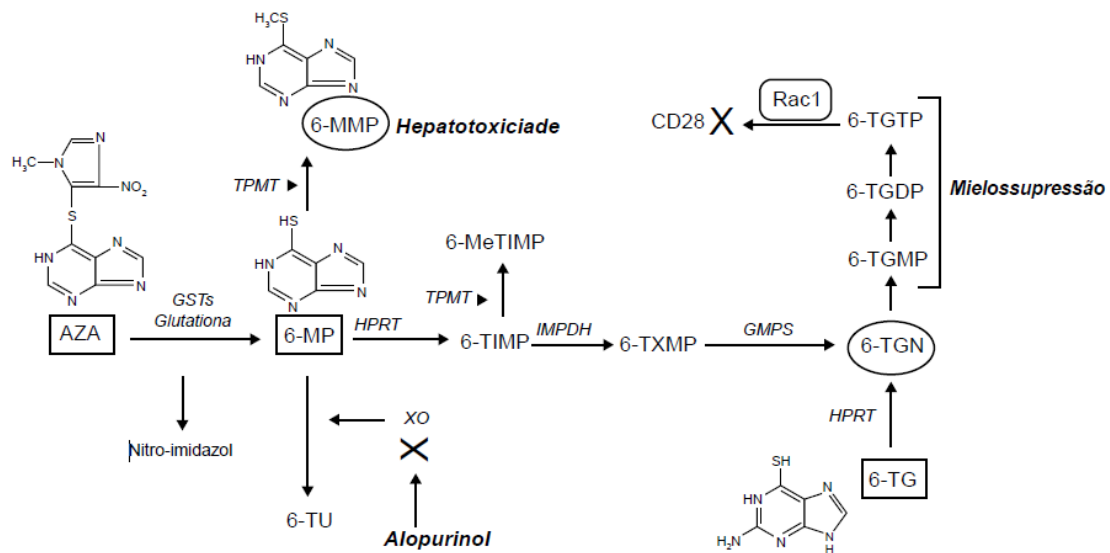
Relativamente aos efeitos adversos destes dois compostos, estes incluem discrasias sanguíneas (como por exemplo, leucopenia ou podem causar coágulos), infeções graves (porque, em alguns casos, estes imunossuppressores inibem a formação de células sanguíneas responsáveis pelo combate às infeções), sintomas gastrointestinais (tal como náusea e dor abdominal), reações de hipersensibilidade, distúrbios dermatológicos, pirexia, cefaleias e neoplasmas. Por outro lado estima-se que cerca de 10% a 30% dos doentes não pode tolerar a azatioprina ou a 6-mercaptopurina. Vários efeitos adversos raros mas potencialmente fatais estão associados com a terapia imunossupressora, em que muitas destas toxicidades estão relacionadas com a dose e incluem supressão da medula óssea, pancreatite, hepatotoxicidade e linfoma. Contudo, a maioria destes efeitos são reversíveis com a descontinuação da terapia. Deste modo, para minimizar os efeitos colaterais, os médicos podem iniciar a terapêutica com uma dose baixa e aumentar até à dose desejada com monitorização frequente através de hemogramas completos e testes de função hepática.(2,18,43)

A resposta terapêutica e os efeitos adversos associados com azatioprina e 6-mercaptopurina estão bastante relacionados com o metabolismo destes agentes. A azatioprina é um pró-fármaco da 6-mercaptopurina que, por sua vez, pode ser metabolizada pelo enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) e originar um metabolito

inativo, 6-metilmercaptapurina (6-MMP). Por outro lado, a 6-mercaptapurina pode ser metabolizada pelo enzima hipoxantina guanina fosforibosiltransferase (HPRT) que vai originar a 6-tioinosina monofosfato (6-TIMP), a qual, em seguida, pode ser metabolizada para o nucleótido 6-tioguanina (6-TGN), que é o metabolito ativo (o esquema está representado na figura 3.2). Pode-se considerar que a uma concentração de 6-TGN maior que  $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrócitos está associada a uma maior resposta terapêutica. Assim, uma deficiência no enzima TPMT (ou níveis baixos) parece ser responsável por algumas toxicidades dependentes da dose e/ou do metabolismo, tais como leucopenia (e conseqüente infecção), trombocitopenia e tendência para tumores malignos. O risco de desenvolvimento de hepatotoxicidade pode estar associado a concentrações de 6-MMP maiores que  $5700 \text{ pmol}/8 \times 10^8$  eritrócitos. Na população em geral, aproximadamente 89% dos indivíduos possuem níveis normais a altos de atividade de TPMT, apenas 11% têm níveis intermédios, mas este enzima TPMT está a faltar em 0,3% da população. Apesar da falta de estudos clínicos que confirmam os benefícios da medição dos níveis de TPMT, de 6-TGN e de 6-MMP, os folhetos informativos dos produtos 6-mercaptapurina e azatioprina recomendam testes genéticos para a deficiência de TPMT com ensaios de mutação do gene que codifica o enzima TPMT ou com ensaios fenotípicos de TPMT antes do início da terapêutica com 6-mercaptapurina ou azatioprina. Note-se que a obtenção destes testes genéticos não deve substituir a frequente monitorização laboratorial quando os regimes de azatioprina ou 6-mercaptapurina são iniciados. Deste modo, alguns estudos sugerem que a 6-TGN pode ser uma alternativa de tratamento às tiopurinas em doentes intolerantes às mesmas, por exemplo, mas não é recomendado devido à elevada frequência de anormalidades hepáticas, muitas vezes irreversíveis.(2,30,43)

No entanto, seria interessante saber se a azatioprina ou a 6-mercaptapurina conseguem induzir a cicatrização da mucosa intestinal, pois observações não controladas preliminares sugeriram que a azatioprina resulta em cura endoscópica da Doença de Crohn ativa. Estudos futuros devem avaliar o tempo de remissão livre de esteroides como um resultado. Os dados disponíveis no encerramento de fístulas em doentes com Doença de Crohn tratadas com a azatioprina ou a 6-mercaptapurina não são adequados para tirar conclusões definitivas sobre a sua eficácia, logo seria pertinente um estudo, controlado por placebo, de terapia com a azatioprina ou a 6-mercaptapurina em doentes com Doença de Crohn fistulizante. Por outro lado, são necessários mais ensaios de alta qualidade a comparar a azatioprina ou a 6-mercaptapurina com os aminossalicilatos ou o metotrexato

para determinar a verdadeira eficácia e segurança comparativas destas intervenções, bem como mais pesquisas para confirmar a superioridade da combinação de azatioprina e infliximab à monoterapia com infliximab. Pesquisas futuras devem também avaliar a eficácia e segurança da utilização da azatioprina e/ou 6-mercaptopurina com outros agentes biológicos.(43)



**Figura 3.2:** Metabolização da azatioprina e da 6-mercaptopurina.(45)

Um método de reduzir a toxicidade sistêmica da messalazina e dos corticosteroides tem sido o de administrar medicamentos por via retal ou por formulações de cápsulas orais de liberação prolongada. Um dos fármacos utilizados pode ser a azatioprina (reduzindo a biodisponibilidade sistêmica se for usada por estas formas farmacêuticas referidas), logo a eficácia destas formulações tópicas de azatioprina também deve ser investigada em doentes com doença de Crohn. (43)

De um modo semelhante às tiopurinas, a administração de 25 mg por semana de metotrexato (MTX), por via intramuscular, é utilizada na indução da remissão na Doença de Crohn ativa e nas recaídas da doença aos doentes refratários e/ou intolerantes às tiopurinas ou aos fármacos anti-TNF. O metotrexato também é utilizado na manutenção da remissão da Doença de Crohn, mas numa dose mais reduzida, 15 mg/semana, reduzindo, assim, a necessidade de administração de corticosteroides. Ou seja, os metabolitos poliglutamatos do metotrexato vão inibir o enzima dihidrofolato redutase, mas o efeito citotóxico não explica o seu efeito anti-inflamatório, contudo a inibição de citocinas e da síntese de eicosanóides com modificação dos níveis de adenosina podem,

provavelmente, contribuir mais para este efeito. Note-se que na Europa, não é autorizada a utilização de metotrexato por via oral, subcutânea ou intramuscular nas Doenças Inflamatórias Intestinais. Feagan e colaboradores compararam 25 mg de metotrexato por via intramuscular, administrado uma vez por semana, comparativamente ao placebo, em doentes com Doença de Crohn ativa que eram dependentes de corticosteroides, durante 16 semanas.(46) Nesse estudo, os doentes também receberam (uma vez por dia) 20 mg de prednisona concomitantemente, cuja dose foi sendo diminuída até ser retirada durante 10 semanas. Os requisitos dos doentes envolvidos eram, não só, ter uma história de insucesso com a administração de prednisona, mas também, que a dose desta não tenha sido inferior a 12,5 mg por um período maior que 3 meses. Sendo assim, este estudo mostrou que um total de 39,4% dos doentes tratados com o metotrexato atingiram remissão clínica (definida com uma pontuação CDAI <150) que, consecutivamente, substituiu na totalidade a terapêutica com prednisona, em comparação com 19,1% dos doentes tratados com placebo ( $p = 0,025$ ). Ora, este estudo ainda continuou para determinar se doses mais baixas de metotrexato eram eficazes para a manutenção da remissão em doentes com Doença de Crohn. Deste modo, doentes com uma pontuação CDAI <150 que não estavam a tomar corticosteroides foram inscritos nesta segunda parte do estudo, com administração de 15 mg por semana de metotrexato por via intramuscular ou placebo durante 40 semanas. O primeiro resultado foi recaída, definida como um aumento maior que 100 pontos no valor de CDAI ou a adição de prednisona e/ou antimetabolito para o regime de tratamento. Contudo, na 40ª semana, os doentes tratados com o metotrexato tiveram uma taxa de manutenção de remissão superior (65%), ao comparar com os doentes administrados com placebo (39%), com  $p = 0,04$ . Em jeito de curiosidade, houve um maior número de recaídas (58%) nos doentes com terapêutica de placebo (e, por isso, foi necessário prednisona para induzir a remissão) do que nos doentes com terapêutica de metotrexato (28%). Esta eficácia do metotrexato, com as dosagens referidas para a indução (25 mg/semana) e para a manutenção (15 mg/semana) da remissão da Doença de Crohn, foi confirmada em revisões sistemáticas e recentes.(2,30,47)

Por outro lado, a administração de metotrexato por via oral e subcutânea também foi avaliada e o resultado na resposta terapêutica foi variável (para além da diminuição dos níveis sanguíneos do fármaco). Deste modo, apenas os injetáveis intramusculares de metotrexato são atualmente recomendados para o tratamento da Doença de Crohn (não aplicável na Europa), para assegurar a quase completa absorção da molécula e a

minimização de ocorrências de náuseas, por exemplo. Assim, tratamento poderá, normalmente, ser iniciado através das vias intramuscular ou subcutânea, dependendo da preferência do doente e uma mudança para a administração oral pode ser tentada para terapia de manutenção com monitorização cuidadosa da resposta clínica. Contudo, podem ocorrer efeitos secundários com o tratamento com o metotrexato, tais como efeitos gastrointestinais (náusea, vômitos, diarreia e estomatite), testes de função hepática anormais (dos quais podem indicar hepatotoxicidade), pneumonia por hipersensibilidade e supressão da medula óssea. O metotrexato tem algumas especificações, como por exemplo, um hemograma e análises da função hepática são aconselháveis antes e durante as primeiras 4 semanas após o início do tratamento e mensalmente (tal como se deve proceder com as tiopurinas); os doentes devem permanecer sob o acompanhamento de especialistas, cuja maioria concorda que a terapia pode ser continuada por mais de um ano; o metotrexato é considerado um agente teratogénico, logo as mulheres grávidas ou que estejam a amamentar devem evitar o uso deste imunossupressor; e é um antagonista do ácido fólico, logo são recomendáveis suplementos desta vitamina hidrossolúvel durante o tratamento.(2,30,46,47)

Relativamente à utilização de outras substâncias ativas para induzir a remissão clínica em doentes com Doença de Crohn, sem usar corticosteroides, a terapia com os imunossupressores, azatioprina e 6-mercaptopurina, não mostra maior eficácia comparativamente a metotrexato, messalazina e sulfassalazina, contudo são necessários mais estudos com maior qualidade para comparar a eficácia e segurança destes dois imunossupressores referidos com aminossalicilatos ou metotrexato.(43)

Outros imunossupressores que podem ter eficácia no tratamento da Doença de Crohn, mas com valor limitado, são os inibidores da calcineurina: a ciclosporina e o tacrolimus, cujo mecanismo de ação resulta da inibição da translocação nuclear do fator nuclear das células T ativadas (NFAT), o que impede o início a jusante da transcrição das citocinas das células T. A substância ativa tacrolimus, que é usada, principalmente, para a prevenção da rejeição de transplantes de órgãos, pode ser eficaz em doentes com Doença de Crohn que são resistentes à terapia (a curto e a longo prazos) com esteroides e nos quais a terapia com infliximab falhou. As doses iniciais recomendadas de tacrolimus variam entre 0,1 e 0,2 mg/kg/dia. Relativamente à terapêutica na doença crónica intestinal a referir, vários estudos retrospectivos demonstraram uma resposta clínica após quatro semanas de tratamento com o tacrolimus, por via oral, entre 65 e 90% dos doentes envolvidos com Doença de Crohn ativa moderada ou grave, que eram sensíveis a

corticosteroides ou em quem a terapia com azatioprina, 6-mercaptopurina ou infliximab falhou. A terapêutica com o tacrolimus é associada a vários efeitos adversos, tais como parestesias, tremores, cefaleias e nefrotoxicidade, logo, para minimizar estes efeitos, é aconselhável uma monitorização terapêutica dos níveis séricos deste medicamento. Deste modo, o tacrolimus pode ser um agente promissor para a Doença de Crohn, no entanto, são necessários outros estudos de acompanhamento a longo prazo para comparar esta substância ativa com outras terapias imunossupressoras e com agentes biológicos (já que a experiência limitada com o tacrolimus é insuficiente para recomendar o seu uso generalizado para a terapia desta doença inflamatória intestinal).(2,30)

A ciclosporina com uma dose de 4 mg/kg/dia tem demonstrado ser eficaz em doentes com Colite Ulcerosa que são resistentes à terapia com esteroides e que precisam de cirurgia; contudo, a eficácia potencial deste imunossupressor, por via oral, para o tratamento da Doença de Crohn ativa está, ainda, sob debate porque o perfil benéfico deste agente deve ser considerado se a ciclosporina for usada para induzir uma resposta clínica ou para manter a remissão. No entanto as recaídas têm ocorrido frequentemente após a descontinuação da terapia, apesar de uma indução inicial de resposta. Além disso, tal como acontece com o tacrolimus, não só, é necessária uma monitorização terapêutica, mas também, há uma panóplia de efeitos secundários potencialmente irreversíveis, incluindo nefrotoxicidade, parestesias e hipertensão. Portanto, a ciclosporina por via oral não é recomendada para o tratamento de Doença de Crohn refratária ou sensível a corticosteroides e deve ser reservada para quando todos os outros agentes falham, mas o uso de ciclosporina intravenosa a curto prazo para induzir a remissão ainda é debatido (porque estudos pequenos demonstraram eficácia da ciclosporina intravenosa, 4 a 5 mg/kg/dia, para a Doença de Crohn com ou sem fístulas). (2,30)

Contudo, tendo em conta os riscos da terapia imunossupressora, apenas os doentes que têm experimentado espontaneamente uma doença grave e/ou incapacitante a médio prazo após o diagnóstico, devem ser encaminhados para uma terapia intensiva precoce. Por exemplo, a presença de lesões perianais (ou outras lesões penetrantes e/ou estenosantes irreversíveis), a localização no íleo e/ou no cólon, a idade jovem no momento de diagnóstico, a presença de sintomas crónicos ativos durante mais de 12 meses, com ou sem hospitalização (dor abdominal intensa, diarreia com dejeções noturnas ou urgência defecatória, febre, artralgia, uveíte dolorosa, fadiga ou pioderma gangrenoso), juntamente com a necessidade de tratar os primeiros sintomas com esteroides (mais de 2 ciclos de corticoterapia e/ou corticodependência) e/ou de cirurgia,

estão associadas a um elevado risco de doença incapacitante no prazo de 5 anos após o diagnóstico. Logo, o tratamento precoce com tiopurinas (imunossuppressores) ou agentes biológicos deve ser considerado. Deste modo, é importante identificar, no diagnóstico, os doentes que são mais propensos a desenvolver doença complicada ou grave, mas são necessários mais estudos para avaliar coletivamente todos os potenciais sinais preditivos em grandes grupos e com características fenotípicas bem definidas da Doença de Crohn.(5,13)

É importante frisar que os doentes com Doença de Crohn não devem ser considerados como doentes com imunocompetência alterada por si só, em análises de rotina, apesar da imunidade inata da mucosa estar enfraquecida. Os diferentes imunossuppressores (tiopurinas e metotrexato), os corticosteroides, os inibidores da calcineurina, os fármacos anti-TNF e outros agentes biológicos, podem alterar a resposta imunitária através de mecanismos diferentes e em diversos graus, mas, atualmente, não há nenhum método de avaliação dos efeitos da imunossupressão sobre o sistema imunológico.(18)

### 3.1.4 Antibióticos

A Doença de Crohn pode ser a consequência de uma resposta anormal do sistema imunitário à flora intestinal, o que justifica a importância terapêutica dos antibióticos. Uma supressão parcial da referida flora pode, não só, reduzir a intensidade de alguns sintomas, como dor e diarreia, o que pode diminuir a pontuação CDAI, mas também, levar a uma diminuição da regulação do sistema imunitário em indivíduos geneticamente suscetíveis com intolerância a bactérias comensais (por exemplo, indivíduos com mutação no gene NOD2/CARD15). Relativamente à localização, se a inflamação da Doença de Crohn se encontrar no cólon, o tratamento com antibióticos pode ser mais suscetível, provavelmente por causa do elevado teor bacteriano desta zona e, por outro lado, considera-se mais eficaz e mais facilmente curável o tratamento no estado inicial da doença. Deste modo, os antibióticos têm sido usados para tratar infeções associadas às Doenças Inflamatórias Intestinais (Colite Ulcerosa ou Doença de Crohn), nomeadamente em doentes com fístulas, abscessos, ressecção pós-cirúrgica associados à Doença de Crohn ou doença perianal. É importante notar que o *Clostridium difficile* é uma das bactérias mais importantes na Doença de Crohn, cujos doentes são tratados com antibióticos sistémicos e frequentemente hospitalizados. No entanto, metronidazol e ciprofloxacina e

são os antibióticos mais estudados e utilizados regularmente para o tratamento na Doença de Crohn (a rifaximina tem sido avaliada para o tratamento desta doença inflamatória intestinal, mas ainda não é recomendada).(2,16,18,20)

Metronidazol é um antibiótico de largo espectro contra bactérias anaeróbias que pode alterar a flora intestinal, tratar microabcessos nos tecidos inflamados ou inibir vários mediadores da resposta inflamatória. Num estudo aleatório, Sutherland e colaboradores avaliaram metronidazol 20 mg/kg ou 10 mg/kg em três doses divididas por dia, em comparação com o placebo, durante 16 semanas, em doentes com Doença de Crohn ativa (CDAI >180 e <450).(48) Contudo, dos 105 doentes, apenas 56 completaram o tratamento. O primeiro resultado foi a alteração na pontuação CDAI, em que os doentes tratados com a maior dose de metronidazol demonstraram uma melhoria significativa em comparação com os doentes que receberam placebo ( $p = 0,002$ ). Os doentes que receberam qualquer dose de metronidazol eram mais propensos a atingir uma pontuação CDAI <150 em comparação com doentes que receberam placebo, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Logo, metronidazol não foi melhor que o placebo a induzir remissão na Doença de Crohn. Por outro lado, doentes cuja doença envolveu os intestinos delgado e grosso, tratados com metronidazol, tiveram uma mudança maior, com significado estatístico ( $p = 0.005$ ), na pontuação CDAI, comparativamente aos doentes tratados com placebo, enquanto a diferença entre doentes tratados com o antibiótico referido e com placebo, cuja patologia envolve apenas o intestino delgado, não foi significativa. Note-se que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os doentes com história de cirurgia ou uso prévio de corticosteroides ou sulfassalazina.(2,30)

Ciprofloxacina pode ter eficácia semelhante à messalazina na Doença de Crohn ativa pois, por exemplo, Colombel e colaboradores compararam a terapêutica com ciprofloxacina (500 mg duas vezes por dia) e messalazina (2 g duas vezes por dia) em doentes com Doença de Crohn leve (pontuação CDAI entre 150 e 300).(49) Neste estudo, os doentes do grupo do antibiótico tiveram uma taxa de remissão completa (56%) muito semelhante à dos doentes do grupo do aminossalicilato (55%), cuja remissão se definiu como completa com uma duração de 6 semanas com uma pontuação CDAI <150 ou uma diminuição nesta pontuação não inferior a 75 pontos.(49)

Os dois antibióticos anteriormente referidos não demonstraram ter maior eficácia que os corticosteroides e os aminossalicilatos para o tratamento da Doença de Crohn leve a moderada. Por exemplo, num ensaio que durou 16 semanas, a resposta ao metronidazol

foi semelhante à sulfassalazina, ou seja, as taxas de remissão foram 25% em cada grupo, sem placebo, contudo os doentes que falharam a terapêutica com a sulfassalazina responderam, posteriormente, ao metronidazol. No entanto, a terapia antimicrobiana em conjunto com os esteroides para induzir a remissão influencia a Doença de Crohn. Por exemplo, um ensaio clínico com 216 doentes mostrou que uma terapia tripla de antibióticos em conjunto com esteroides melhorou a resposta em 16 semanas, ou seja, 66%, em comparação com 56% que tomaram placebo, com  $p = 0,054$ .(50) Sendo assim, os antibióticos só são considerados apropriados para complicações sépticas, sintomas atribuíveis ao crescimento excessivo de bactérias ou doença fistulizante pois, por exemplo, em diversos ensaios abertos, 50% a 80% dos doentes com fístulas drenantes ou com lesões perianais atingiram uma resposta clínica ou uma cura completa com doses elevadas de metronidazol (20 mg/kg/dia) ou ciprofloxacina (1000 mg/dia). Contudo, doses mais elevadas do que o normal podem causar efeitos adversos, o que podem levar a um tratamento descontinuado. Os doentes, normalmente, queixam-se de efeitos reversíveis caso haja descontinuação da terapêutica, associados ao metronidazol, tais como intolerâncias (náuseas, sabor metálico e reação ao álcool) e reação *disulfiram-like*, mas a neuropatia periférica é uma condição rara que pode não cessar com a descontinuação do tratamento. Deste modo, a ciprofloxacina é melhor tolerada em curto prazo, mas também está associada a tendinite e a rutura do tendão de Aquiles, cujos efeitos adversos têm maior probabilidade de aparecerem se, concomitantemente, forem administrados corticosteroides.(2,16,30)

É importante frisar que falta evidência para a eficácia dos antibióticos, em particular dos agentes antituberculosos que também são potencialmente ativos contra as bactérias intestinais, para a manutenção da remissão induzida. Por exemplo: num estudo, anteriormente referido, avaliaram-se doentes com uma terapia tripla de antibióticos em conjunto com esteroides, durante 16 semanas; dos 122 indivíduos que entraram na fase de manutenção, 39% dos que estavam a tomar antibióticos tiveram, pelo menos, uma recaída entre as semanas 16 e 52, em comparação com 56% que estavam a tomar placebo, com  $p = 0,054$ ; na semana 104, os números eram 26% e 43%, respetivamente, com  $p = 0,14$  e durante o ano seguinte, 59% do grupo de antibióticos e 50% do grupo de placebo tiveram recaídas.(30,50)

A rifaximina, outra molécula da classe dos antibióticos, mas de largo espectro (ativa contra bactérias aeróbias e anaeróbias, gram-positivas e gram-negativas), derivada da rifamicina com a absorção fraca no trato gastrointestinal, tem sido avaliada para uso em

doentes com Doenças Inflamatórias Intestinais em vários, mas pequenos, estudos contra bactérias da flora da mucosa intestinal destes doentes, especialmente *Bacteriodes* e *Escherichia coli*, duas das bactérias frequentemente encontradas na referida mucosa. Ora, a rifaximina, para além de inibir o ARN bacteriano e, conseqüentemente, a síntese proteica ao bloquear a atividade enzimática do ARN polimerase ADN dependente (efeito direto), também pode diminuir a adesão das bactérias patogénicas à mucosa intestinal (efeito indireto). Por exemplo, num estudo com 29 doentes foi avaliada a administração de 200 mg de rifaximina, 3 vezes ao dia, durante 16 semanas, para determinar a eficácia deste antibiótico para o tratamento da Doença de Crohn ativa e, após este estudo, verificou-se que 41% dos doentes na 4ª semana e 59% dos doentes na 16ª semana atingiram remissão clínica (definida como CDAI <150 pontos). Prantera e colaboradores realizaram dois estudos, ambos de 12 semanas, em doentes com Doença de Crohn ativa leve a moderada (pontuação CDAI >200 e <400), com grânulos de descargas intestinais intensas de rifaximina, com o objetivo de resistir ao estômago e dissolver-se na zona do duodeno/jejuno para, assim, a maior absorção ser no intestino delgado para maximizar a eficácia terapêutica.(16,20) No primeiro estudo, 83 doentes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com 800 mg de rifaximina, com a seguinte terapêutica de administração: apenas uma vez por dia, duas vezes por dia ou placebo. Os resultados demonstraram que foi observada remissão clínica (pontuação de CDAI ≤150) em 52% e resposta clínica (diminuição da pontuação de CDAI ≥70) em 67% dos doentes que receberam o antibiótico duas vezes diariamente, respetivamente. Contudo os resultados para a remissão e resposta clínicas não foram estatisticamente significativos; mas a taxa de falha, ou seja, a taxa de aumento da pontuação de CDAI ≥100 ou administração de medicação de urgência ou cirurgia, no grupo a que foi administrado placebo foi significativamente maior que aqueles que receberam duas doses de 800 mg de rifaximina diariamente. No segundo estudo, mais recente, foram avaliadas, em 402 doentes, a eficácia e a segurança da administração dos grânulos (referidos anteriormente) de rifaximina, duas vezes por dia, com as seguintes dosagens: 400, 800 e 1200 mg. Concluiu-se que a administração de 800 mg de rifaximina duas vezes diariamente durante 12 semanas, não só, induz a remissão com poucos efeitos secundários em doentes com Doença de Crohn ativa leve a moderada (62% atingiram a remissão, comparando com 43% dos que receberam o placebo, com  $p = 0.005$ ), mas também mantém a remissão clínica durante, no mínimo, 24 semanas (cujo resultado foi observado em 45%, comparando com 29% do grupo de placebo, com  $p = 0.02$ ). É importante frisar que doses

maiores que 1200 mg de rifaximina não devem ser necessárias, pois no estudo mais recente de Prantero e colaboradores, a taxa de efeitos adversos com esta dosagem foi significativamente alta e a percentagem de remissão clínica não foi estatisticamente significativa. Relativamente a estes efeitos, os mais comuns são flatulência, dor abdominal, diarreia, vômitos, náuseas, tonturas, cefaleia, pirexia e urticária.(2,51)

### **3.1.5 Agentes biológicos**

O tratamento da Doença de Crohn tem melhorado significativamente nas últimas décadas pois cada vez há mais investigação sobre a imunopatogénese das doenças inflamatórias intestinais. Com o aparecimento dos agentes biológicos (proteínas geneticamente modificadas e fabricadas em células vivas), existem mais opções disponíveis para o tratamento disponíveis para doentes com Doença de Crohn. Deste modo, estes agentes são vulgarmente recomendados quando os tratamentos convencionais falham, mas a relação risco-benefício deve ser avaliada antes de iniciar qualquer um destes agentes pois, por exemplo, estes anticorpos devem ser usados com cuidado em doentes com sintomas obstrutivos.(2,30)

Fármacos anti-TNF- $\alpha$  são anticorpos monoclonais que neutralizam o processo inflamatório da mucosa gastrointestinal por inibição do TNF- $\alpha$ . Este fator, que tem uma elevada afinidade ao fármaco anti-TNF- $\alpha$ , é uma citocina proinflamatória potente, que está envolvida nas reações de fase aguda da inflamação sistémica, e é frequentemente encontrada em percentagem elevada nas fezes, na mucosa e no sangue dos doentes com Doença de Crohn, logo possui um papel importante na patogénese desta doença inflamatória intestinal e noutras doenças inflamatórias (como por exemplo, artrite reumatoide, psoríase e artrite psoriática). Contudo, o tratamento com proteínas exógenas, por serem altamente imunogénicas, podem levar ao desenvolvimento de anticorpos contra estes polímeros. Tanto a incidência como a consequência do desenvolvimento de anticorpos podem variar bastante em função de diversos fatores. A estrutura e as propriedades farmacológicas, a dose e a posologia do produto, a via de administração, as características individuais (genéticas) e da doença, o uso de medicação concomitante e o tipo de análises usadas para a deteção de anticorpos podem contribuir para a incidência da síntese destes mesmos. Para além disso, as consequências do desenvolvimento destes anticorpos anti-fármacos biológicos dependem da quantidade, da especificidade e do

isotipo dos anticorpos, da dose do agente terapêutico administrado e da função do alvo terapêutico deste mesmo agente.(2,52,53)

Todas as terapias anti-TNF disponíveis atualmente parecem ter perfis de eficácia e de efeitos adversos semelhantes, por isso a escolha depende da disponibilidade, via de administração, preferência do doente, custos e orientações terapêuticas nacionais. Logo, a perda de resposta à terapia anti-TNF (cuja falta de resposta primária pode ser determinada dentro das primeiras 12 semanas) deve levar à reavaliação da atividade da doença, à exclusão de complicações e à discussão de opções cirúrgicas com o doente. Deste modo, para a Doença de Crohn ativa, a redução do intervalo entre as doses ou o aumento da dose são estratégias adequadas antes de mudar para outro agente, ou seja, *switch*. Esta última estratégia (*switch*) é eficaz, mas reduz futuras opções terapêuticas. Quanto à intolerância a qualquer agente biológico, especialmente se for grave, a mudança (*switch*) para um fármaco alternativo anti-TNF é apropriado. Ora, alguns doentes respondem a uma terceira terapia anti-TNF, logo esta pode ser uma opção adequada, embora as opções cirúrgicas também devam ser consideradas e discutidas. Os benefícios potenciais de iniciar uma terapia anti-TNF devem estar em equilíbrio com os riscos da mesma, tendo em conta que os doentes irão receber uma terapia de manutenção a longo prazo.(30)

O primeiro fármaco anti-TNF- $\alpha$  aprovado nos EUA para a Doença de Crohn foi o infliximab e já é comercializado tanto nos EUA, como na Europa para o tratamento desta doença inflamatória intestinal. Este anticorpo monoclonal quimérico IgG<sub>1</sub> é constituído por 75% de componentes de ratinho e 25% de humano, logo mantém, desta forma, a especificidade e afinidade do anticorpo monoclonal do ratinho, mas com resposta imunitária significativamente reduzida, ao comparar com a resposta da imunoglobulina do ratinho no humano. O infliximab é indicado para a indução e manutenção da remissão clínica em doentes com Doença de Crohn ativa moderada ou grave que não tenham respondido aos tratamentos tradicionais, incluindo doentes com fístulas drenantes (para além disso, a abordagem *top-down* tem mostrado ser eficaz na cicatrização da mucosa). Atualmente, o infliximab por via endovenosa é frequentemente iniciado com 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e, na mesma dose, a cada 8 semanas em regime de manutenção, que tem mostrado uma diminuição do risco de imunogenicidade e de reações à infusão (explicado mais adiante).(2,30,52–54)

Um estudo controlado por placebo avaliou 108 doentes com Doença de Crohn moderada ou grave que não responderam aos tratamentos convencionais

(aminossalicilatos, corticosteroides e/ou imunossuppressores), cuja avaliação consistia numa resposta clínica na 4ª semana, definida como uma diminuição não inferior a 70 pontos no CDAI, em comparação com os valores basais.(55) Deste modo, um total de 81% dos doentes que receberam 5 mg/kg do anticorpo monoclonal obtiveram uma resposta clínica em comparação com 17% dos doentes que receberam placebo ( $p < 0,001$ ). No entanto, apenas 48% dos doentes tratados com infliximab apresentaram uma resposta clínica na 12ª semana. Assim, embora tenha sido demonstrado que o infliximab é eficaz em induzir a remissão em doentes com doença de Crohn ativa, uma dose única não parece sustentar a resposta clínica.(2)

Deste modo, doses repetidas de infliximab foram avaliadas em *A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen* (ACCENT I), para avaliar o benefício do tratamento de manutenção com a referida molécula em doentes com Doença de Crohn ativa que responderam a uma única infusão deste agente biológico.(10) Dos 573 doentes envolvidos, 335 (58%) responderam (ou seja, reduziram 70 pontos ou mais e diminuiram 25% ou mais da pontuação inicial de CDAI) a uma dose inicial de infliximab 5 mg/kg por via endovenosa na segunda semana. Depois, estes doentes que responderam à terapêutica foram divididos, aleatoriamente, em três grupos até à 46ª semana: o primeiro grupo para receber uma infusão de placebo (terapêutica de manutenção episódica); o segundo grupo para receber infliximab 5 mg/kg nas 2ª e 6ª semana e a cada 8 semanas seguintes; o terceiro grupo para receber infliximab 5 mg/kg nas 2ª e 6ª semanas e infliximab 10 mg/kg a cada 8 semanas seguintes. Deste modo, à semana 30, foi atingida a remissão clínica (pontuação de CDAI  $< 150$ ) em 21%, 39%, e 45% dos doentes nos grupos 1, 2 e 3, respetivamente ( $p = 0.0002$ ). É de notar que, na semana 54, foi observado que os grupos 2 e 3 demoraram 38 semanas e mais de 54 semanas (em média) a perder resposta, respetivamente, em comparação com as 19 semanas do grupo que recebeu o placebo ( $p = 0.002$  e  $p = 0.0002$ ). Ainda na semana 54, um total de 29% dos grupos que receberam a infusão de infliximab que tinham atingido remissão clínica não estavam a tomar corticosteroides, comparativamente aos 9% dos doentes tratados com placebo ( $p = 0.04$ ). Logo, se a terapêutica com infliximab se mantiver a cada 8 semanas, os doentes com Doença de Crohn que responderam a uma infusão única deste fármaco anti-TNF- $\alpha$  são mais propensos a estar em remissão clínica nas 30ª e 54ª semanas, a fim de descontinuar os corticosteroides e manter esta resposta durante um longo período de tempo. É importante notar que os doentes com tratamento programado (ou seja, que receberam infliximab) tiveram menos internamentos

relacionados com a Doença de Crohn e menos cirurgias em comparação com os doentes que receberam a terapêutica de manutenção episódica (placebo).(10)

No entanto, a falta de remissão clínica sustentada pode estar associada ao desenvolvimento de anticorpos anti-infliximab, também conhecidos como anticorpos anti-químéricos humanos (HACA). Ora, infusões esporádicas de infliximab são mais propensas em produzir HACA's do que a terapia de manutenção regular após a indução da remissão em três doses iniciais (tal como refere o estudo ACCENT I), o que pode aumentar o risco de desenvolvimento de reações de hipersensibilidade e, conseqüentemente, resultar numa diminuição da resposta terapêutica. Hanauer e colaboradores avaliaram os dados do estudo ACCENT I para descobrir a possível relação entre o desenvolvimento de anticorpos e as taxas de remissão clínica e para determinar a segurança e a eficácia de infusões de infliximab repetidas em doentes com Doença de Crohn moderada ou grave.(52) Em adição ao estudo ACCENT, os doentes que tinham respondido inicialmente mas pioraram a partir da semana 14 podiam aumentar a dose de infliximab em 5mg/kg no grupo respetivo. Deste modo, durante as 72 semanas deste estudo, foram detetados 30%, 10% e 7% nos grupos 1, 2 e 3, respetivamente, com  $p < 0,0001$  (correspondentes ao estudo ACCENT I). Por outro lado, doentes que receberam terapia imunossupressora (azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato), juntamente com infliximab, sintetizaram uma quantidade muito inferior de anticorpos anti-infliximab, tiveram um maior benefício clínico e reduziram a incidência de reações de infusão (10%), comparativamente aos 18% que receberam monoterapia de infliximab ( $p = 0.02$ ). No entanto, apenas 12% das reações à infusão de infliximab (qualquer efeito adverso durante ou na hora seguinte à infusão) foi associada aos anticorpos sintetizados e não houve aumento de reações sérias à infusão (as que necessitavam de hospitalização ou que resultavam em incapacidade significativa) nem de reações *serum sickness-like* (mialgias, artralgias, pirexia e/ou prurido). Deste modo, o uso episódico ou intermitente de infliximab é um tratamento menos benéfico que está associado a um aumento da síntese de HACA's, logo o uso concomitante de imunossupressores numa terapia de manutenção é vantajoso, mas tem de se ponderar o uso destes últimos fármacos referidos para contrariar o potencial aumento de toxicidade, especialmente na manutenção da remissão. Contudo, são necessários mais estudos para avaliar a interação entre estes e outros antimetabolitos e o infliximab, relativamente à formação e eficácia dos anticorpos, como por exemplo com o pré-tratamento com corticosteroides.(2,10,43)

Evidências crescentes sugerem que a terapia intensiva precoce na Doença de Crohn com imunossuppressores e/ou agentes biológicos está associada a um aumento da probabilidade de cicatrização da mucosa intestinal (ou seja, desaparecimento das úlceras) e remissão sustentada sem esteroides, como é o caso, por exemplo, da combinação de azatioprina com infliximab, que é mais eficaz que apenas infliximab (apesar da terapia apenas com azatioprina ser bastante menos eficaz que apenas com infliximab, para os fins referidos anteriormente). Outro ensaio, por exemplo, comparou, em 508 doentes, infliximab, com e sem azatioprina, e azatioprina isoladamente, em que infliximab 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e, depois, de 8 em 8 semanas com azatioprina (2,5 mg/kg) foi mais eficaz (57%) que apenas infliximab (45%) para a indução da remissão livre de esteroides após 26 semanas ( $p < 0,05$ ).<sup>(31)</sup> Por outro lado, para confirmar os dados anteriormente referidos, a monoterapia com azatioprina foi a terapia menos eficaz (30% de remissão livre de esteroides após 26 semanas, com  $p < 0,01$ , contra ambos os regimes baseados em infliximab). Para além disso, esta combinação parece ter uma taxa de efeitos secundários semelhante à taxa da monoterapia com infliximab, logo este imunossupressor pode ter um papel importante na terapia adjuvante de infliximab.<sup>(5,30,43)</sup>

Outro agente biológico utilizado para o tratamento da Doença de Crohn é o adalimumab, uma imunoglobulina G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>), um anticorpo monoclonal recombinante totalmente humanizado, que liga com alta afinidade e especificidade ao TNF- $\alpha$ , logo vai modelar respostas biológicas induzidas ou reguladas por este fator. O adalimumab, na Europa, tem sido utilizado para o tratamento de doentes com artrite idiopática juvenil, artrite reumatoide, artrite psoriática, colite ulcerosa, espondilite anquilosante e psoríase (em Portugal, o adalimumab só está autorizado para a Doença de Crohn e artrite idiopática juvenil). Este fármaco anti-TNF também está aprovado para induzir e manter a remissão clínica em doentes com Doença de Crohn ativa moderada ou grave, nos quais os tratamentos tradicionais falharam, ou por falta de resposta ou por intolerância. Esta nova molécula também pode ser utilizada em doentes que já não respondem ao infliximab ou naqueles que desenvolveram efeitos adversos graves.<sup>(2,56)</sup>

A dose de indução de adalimumab foi identificada no estudo *Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease* (CLASSIC-I).<sup>(53)</sup> Neste estudo, os doentes que receberam 160 mg de adalimumab por via subcutânea na semana 0 e 80 mg na 2<sup>a</sup> semana, não só, eram mais propensos a estar em remissão na 4<sup>a</sup> semana (pontuação de CDAI <150) do que aqueles a que foi administrado placebo (36% e 12%, respetivamente, com  $p = 0.001$ ), mas também, tinham

maior probabilidade de atingir resposta clínica em 4 semanas. Outro estudo, *Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance* (CHARM), avaliou a eficácia e a segurança do adalimumab na manutenção da resposta e da remissão depois de um regime de administração de 80 mg de adalimumab na semana 0 e 40 mg na 2ª semana.(56) Como resultados, observou-se que um total de 58% dos 854 doentes inscritos que tiveram uma resposta clínica (diminuição na pontuação CDAI não inferior a 70 pontos na 4ª semana) continuaram, aleatoriamente, a terapêutica com 40 mg de adalimumab ou por semana, ou a cada duas semanas ou com placebo, num total de 56 semanas. Consequentemente, foi observada remissão clínica (mais uma vez definida como uma pontuação de CDAI <150) em 47%, 40%, e 17% dos doentes envolvidos, respetivamente, na 26ª semana ( $p < 0,001$ ), e em 41%, 36%, e 12% dos doentes, respetivamente, na 56ª semana ( $p < 0,001$ ), mas entre as terapêuticas de adalimumab uma vez por semana ou a cada duas semanas não houve diferença estatisticamente significativa na sua eficácia. Note-se que adalimumab também manteve grandes taxas de resposta clínica, interrupção do uso de corticosteroides e encerramento de todas as fístulas drenantes em ambas as terapêuticas, comparativamente com placebo ( $p < 0,05$ ) nas semanas 26 e 56. Para confirmar estes últimos dados, um ensaio recente explorou a eficácia de adalimumab para induzir a cicatrização da mucosa intestinal.(54) Este ensaio clínico indicou que, apesar não ter havido benefício para a cicatrização da mucosa nas primeiras 12 semanas no grupo que recebeu adalimumab em comparação com placebo, adalimumab foi significativamente mais eficaz um ano após o início da terapêutica no desaparecimento das úlceras, relativamente ao placebo ( $p < 0,001$ ). Em ambos os estudos (CLASSIC-I e CHARM) o agente biológico, adalimumab, foi bem tolerado, com perfis de segurança semelhantes e consistentes e demonstrou ser uma boa opção terapêutica para autoadministração para induzir e manter remissão em doentes com Doença de Crohn ativa a moderada.(2)

Por outro lado, foi necessário avaliar a eficácia adalimumab-infliximab. Ora, o estudo *Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders* (GAIN) avaliou 325 doentes para determinar se uma dose de indução de adalimumab (160 mg/80 mg nas semanas 0 e 2), comparativamente ao placebo, era eficaz em induzir a remissão na 4ª semana em doentes com Doença de Crohn ativa moderada a grave que não toleraram ou tinham perdido a resposta ao infliximab.(57) Dos 301 doentes que completaram o ensaio de 4 semanas, 21% e 52% dos doentes tratados com adalimumab atingiram remissão (CDAI <150 pontos) e resposta clínica (diminuição de 70 pontos ou mais na pontuação

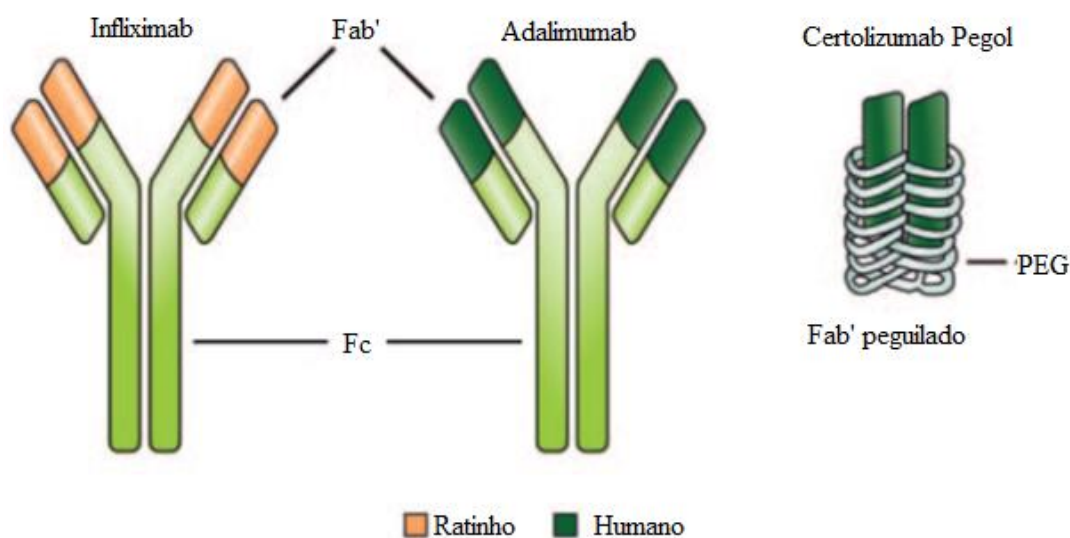
CDAI), respetivamente, em comparação com 7% e 34% dos doentes tratados com placebo, respetivamente ( $p < 0,001$ ). Vários estudos têm demonstrado que o adalimumab é eficaz para o tratamento da Doença de Crohn; no entanto, os doentes que foram previamente tratados com infliximab podem ter probabilidade de ter uma taxa de remissão inferior (ou seja, sugerem que uma proporção de doentes com perda de resposta a um primeiro fármaco anti-TNF pode desenvolver uma verdadeira resistência contra esta classe de agentes), já que no estudo CHARM, os doentes que não tinham recebido infliximab anteriormente demonstraram uma taxa de remissão superior em comparação com os doentes que receberam este agente biológico nas 12 semanas antes deste estudo, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. Logo, o adalimumab (e, também, o certolizumab pegol ou o vedolizumab) é uma opção viável de tratamento pois induz remissão em adultos com Doença de Crohn que não conseguem tolerar ou que não respondem à terapêutica com infliximab.(2,30,56)

Em Portugal, segundo a norma 068/2011 de 30/12/2011, da Direção-Geral da Saúde, os anticorpos anti-TNF (infliximab e adalimumab) estão indicados para o tratamento da Doença de Crohn moderada ou grave em doentes que não tenham respondido a imunossuppressores e/ou corticosteroides (terapia convencional), que tenham tido intolerância ou que apresentem contraindicações a estes fármacos.(58) Deste modo, para uma terapêutica de indução, é recomendada a administração de 5 mg/kg de infliximab às 0, 2 e 6 semanas por via endovenosa ou 160/80/40 mg de adalimumab por via subcutânea de 2 em 2 semanas. De seguida, para uma terapêutica de manutenção da remissão, durante, pelo menos, um ano nos respondedores à terapêutica de indução, é recomendada a administração de 5 mg/kg de infliximab de 8 em 8 semanas ou 40 mg de adalimumab de 2 em 2 semanas. Relativamente à manutenção da remissão, a combinação de tiopurinas com fármacos anti-TNF é a estratégia mais eficaz, logo esta deve ser indicada para todos os doentes que estejam a receber terapia biológica, exceto os que são intolerantes às tiopurinas e, de acordo com a gravidade e com os fatores de prognóstico da doença, os doentes jovens do sexo masculino (devido ao risco de linfoma hepatosplénico de células T) e os doentes jovens com serologia do vírus Epstein-Barr negativa (devido ao risco de síndrome hematofagocítica), nos quais a monoterapia com anti-TNF pode ser aconselhada, após discussão dos riscos envolvidos. Quanto à duração da manutenção, pode-se considerar a possibilidade de suspender o fármaco anti-TNF em doentes assintomáticos e com evidência clínica, biológica, endoscópica e/ou radiológica de doença inativa, com um ano de terapêutica anti-TNF, cuja terapêutica combinada

(fármaco biológico e imunossupressor) durou, pelo menos, seis meses. Por outro lado, para os doentes com Doença de Crohn anal fistulizante ativa, a terapêutica recomendada é infliximab, caso os doentes não tenham respondido à terapia convencional (antibióticos e imunossupressores), mas para a Doença de Crohn penetrante anal e complexa, a terapêutica com anticorpos anti-TNF concomitantemente com colocação de *Setons* (explicado mais adiante), pode ser a terapêutica de primeira linha.(58)

O certolizumab pegol ou CDP870 (certolizumab) é um fragmento Fab' de anticorpo peguado (conjugado com polietilenoglicol) e humanizado anti-TNF, administrado através da via subcutânea numa dose de 400 ou 200 mg. A estrutura está representada na figura 3.3. Num ensaio clínico de determinação da dose, 292 doentes com Doença de Crohn ativa moderada ou grave receberam placebo, 100 mg, 200 mg ou 400 mg de certolizumab nas semanas 0, 4 e 8.(59) Ora, na 2ª semana, 33,3% dos doentes que receberam 400 mg de certolizumab atingiram uma resposta clínica (definida como uma diminuição não inferior a 100 no CDAI), ao comparar com 15% que receberam placebo ( $p = 0,01$ ), em que as taxas de resposta foram superiores nos doentes com valores basais de proteína C-reativa acima de 10 mg/L. Noutro estudo, 662 doentes com doença ativa moderada ou grave receberam, aleatoriamente, 400 mg de certolizumab ou placebo nas semanas 0, 2 e 4 e depois a cada quatro semanas até à semana 24; a resposta clínica na 6ª semana foi de 37% para certolizumab e 26% para placebo ( $p < 0,05$ ) e, por conseguinte, a resposta em ambas as semanas 6 e 26 foi observada em 22% dos doentes que receberam certolizumab e em 12% dos doentes do grupo de placebo ( $p = 0,05$ ), ou seja, certolizumab foi mais eficaz em induzir remissão clínica na semana 4 e na semana 26, mas não em outros momentos.(30) Recentemente, um ensaio clínico estudou a eficácia do certolizumab em doentes que já foram tratados anteriormente com infliximab mas que ou perderam a resposta ou se tornaram intolerantes com infliximab.(60) Deste modo, dos 539 doentes que receberam certolizumab nas semanas 0, 2 e 4, 39,2% atingiu remissão clínica; por outro lado, dos 329 doentes que, de seguida, foram escolhidos aleatoriamente para receberem 400 mg de certolizumab a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas, ao longo de 24 semanas, as taxas de remissão clínica foram de 30,4% e de 29,2%, respetivamente (note-se que, apesar de todos os doentes participantes do estudo estarem a receber o fármaco ativo, em ambas as terapias de indução e de manutenção, o estudo ainda indica que certolizumab pegol é eficaz numa proporção de doentes com insucesso secundário ao infliximab). Relativamente à cicatrização da mucosa intestinal, dados de outro ensaio clínico, incluindo 89 doentes com doença de Crohn ativa com lesões ulcerativas na

mucosa, sugerem que certolizumab induz cicatrização da mucosa intestinal, desde a 10<sup>a</sup> semana, durante 54 semanas, pois o número de úlceras profundas diminuiu.(61,62)



**Figura 3.3:** Estruturas comparativas dos fármacos anti-TNF- $\alpha$  (Infiximab, Adalimumab e Certolizumab Pegol).(61)

Deste modo, os resultados entre os estudos apresentados sobre a administração de infliximab e de adalimumab em doentes com Doença de Crohn e recentes meta-análises de todos os ensaios clínicos controlados com fármacos anti-TNF indicaram que adalimumab, infliximab e certolizumab pegol (na Europa, incluindo Portugal, apenas é usado para a Artrite Reumatoide, exceto na Suíça e nos EUA que é utilizado no tratamento da Doença de Crohn) são eficazes, não só, para a indução, mas também, para a manutenção da remissão em doentes com doença de Crohn ativa moderada ou grave. Assim, podem existir diferenças aparentes na eficácia entre os fármacos anti-TNF, como referido anteriormente, que podem ser devidas à capacidade do infliximab e do adalimumab induzirem a apoptose de células T, daí os efeitos anti-inflamatórios potentes (por exemplo, outras terapias anti-TNF mais recentes, como o anticorpo monoclonal humanizado IgG<sub>4</sub> CDP571, têm demonstrado eficácia apenas num subgrupo de doentes, apesar da falta de efeitos pró-apoptóticos). Em nota de sumário de terapia dos fármacos anti-TNF, as vias de administração (que têm efeitos secundários inerentes, logo estes são fatores que determinam a escolha do fármaco por parte do doente) são endovenosa para o infliximab (que podem resultar em reações de infusão potencialmente severas) e subcutânea para o adalimumab e o certolizumab (que podem resultar em reações dolorosas ao local de injeção, por exemplo).(30,53)

Relativamente aos efeitos secundários associados à terapia anti-TNF na Doença de Crohn, a maioria destes podem ser considerados efeitos de classe e o tratamento com estes fármacos continua a ser relativamente segura, se for utilizada para indicações apropriadas. As reações à perfusão com o infliximab (durante as primeiras 2 horas ou logo após a infusão) são raras, como por exemplo, ardor e dor neste local, e as soluções a estas reações são ou abrandar o ritmo de infusão ou o tratamento com anti-histamínicos, paracetamol e, por vezes, corticosteroides. Também foram relatadas reações anafiláticas, reação tardia da dor e rigidez nas articulações, febre, mialgia e mal-estar (especialmente se houver um intervalo superior a um ano após uma infusão), logo, nestas circunstâncias, o pré-tratamento com hidrocortisona é aconselhável, mas a perda de resposta ao longo do tempo é comum. A infeção é a principal preocupação com o uso de fármacos anti-TNF na Doença de Crohn. Deste modo, sepsia ativa (tal como um abscesso) é uma contraindicação absoluta, dado o risco de septicemia grave. No geral, alguns estudos relatam uma mortalidade anual até 1% e os riscos podem ser maiores em idosos. Assim, antes do início do tratamento, todos os doentes devem ser analisados para descobrir se possuem alguma infeção (principalmente para a tuberculose latente), insuficiência cardíaca grave, histórico de doença desmielinizante ou neurite ótica, abscesso perianal ou abdominal e histórico de linfoma (pois todos estes distúrbios são contraindicações à terapia anti-TNF). Para além disso, também deve haver uma monitorização meticulosa para, assim, diminuir a carga de efeitos adversos associados à terapia anti-TNF e à utilização de imunossuppressores em geral.(2,18,30,53,56)

Deste modo, deve-se ter particular atenção às infeções oportunistas como uma complicação da terapia anti-TNF. Estas infeções são, normalmente, progressivas por um microrganismo que tem, ou não, capacidade patogénica limitada em circunstâncias normais, mas que é capaz de causar doença grave, como resultado do efeito de predisposição de uma outra doença ou do seu tratamento (por exemplo, pneumonia, tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose). Doentes com febre, tosse, sintomas sistémicos ou outra doença inexplicável devem ser avaliados para infeções oportunistas como a tuberculose ou infeções fúngicas, se possível com aconselhamento de um especialista de doenças infecciosas. Por exemplo, foi avaliada a reativação ou o desenvolvimento de tuberculose em 24/100000 doentes com terapia anti-TNF para a artrite reumatoide, em comparação com 6/100000 que não receberam este tratamento. Por outro lado, a combinação a longo prazo de esteroides, azatioprina ou 6-mercaptopurina e terapia anti-TNF é melhor ser evitada em jovens, pois, para além de aumentar o risco de

infecções oportunistas, aumenta também o risco de linfoma hepatosplênico de células T. É importante frisar que o risco teórico de doenças linfoproliferativas ou malignidade, tendo em conta a função do TNF- $\alpha$  endógeno na supressão do tumor, não foi confirmado com a farmacovigilância após a comercialização dos fármacos anti-TNF, mas o acompanhamento nos ensaios clínicos é curto e uma recente meta-análise de todos os ensaios clínicos com fármacos anti-TNF nas Doenças Inflamatórias Intestinais sugeriu um aumento do risco de linfoma comparável à de tiopurinas.(18,30)

O natalizumab, um inibidor seletivo da molécula de adesão dos leucócitos, inibindo, assim, a sua migração para o tecido inflamatório do intestino e, conseqüentemente, reduzindo a inflamação, é o primeiro fármaco da sua classe a demonstrar eficácia no tratamento da Doença de Crohn (contudo na Europa, é utilizado, atualmente, para o tratamento de manutenção da esclerose múltipla, outra doença inflamatória). Este agente biológico, administrado por via endovenosa, é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG<sub>4</sub>, que tem uma afinidade para as integrinas  $\alpha_4\beta_1$  e  $\alpha_4\beta_7$  (que são específicas no cérebro e no intestino, respetivamente), modulando a migração dos leucócitos a estes tecidos. Estas integrinas específicas (glicoproteínas) são encontradas na superfície de leucócitos para estes aderirem ao endotélio vascular, os quais, quando estimulados, induzem um processo inflamatório, logo o natalizumab pode ser eficaz na inibição da cascata de inflamação no trato gastrointestinal em doentes com Doença de Crohn ativa e pode ser menos imunogénico que os anticorpos quiméricos. Contudo, convencionou-se que o natalizumab é utilizado para o tratamento desta doença moderada ou grave em doentes com evidências de inflamação no trato cujas terapias convencionais, incluindo os fármacos anti-TNF- $\alpha$ , falharam e para doentes que não têm sido capazes de tolerar estas últimas terapias.(2,17,63)

Os três seguintes estudos, *Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy* (ENACT-1), *Evaluation of Natalizumab As Continuous Therapy* (ENACT-2) e *Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission* (ENCORE), foram desenvolvidos para determinar a eficácia de natalizumab para a indução e manutenção de resposta.(17,63) O estudo ENACT-1 não mostrou uma diferença significativa na taxa de indução de resposta clínica (redução não inferior a 70 pontos na pontuação CDAI) nem na taxa de remissão (pontuação CDAI <150), na 10ª semana, entre os 905 doentes com Doença de Crohn ativa moderada ou grave que receberam, por via endovenosa, 300 mg de natalizumab nas semanas 0, 4 e 8 e doentes que receberam placebo (taxa de indução de resposta clínica: 56% ao comparar com 49% de placebo; taxa de remissão: 37% e 30%

de placebo). Em contraste, numa análise de subgrupo, doentes com níveis de proteína C-reativa elevada (mais de 2,87 mg/L) demonstraram taxas de resposta e de remissão significativamente mais elevadas com tratamento com o natalizumab que com placebo. Para complementar esta observação, no estudo ENCORE, os 509 doentes eram obrigados a ter um nível de proteína C-reativa maior que 2,87 mg/L, cujos protocolos eram semelhantes aos do estudo ENACT-1. Este estudo demonstrou uma diferença estatística nas resposta clínica e remissão mantidas nas semanas 8 a 12 entre os doentes tratados com o natalizumab (48% e 26%, respetivamente), ao comparar com os tratados com placebo (32% e 16%, respetivamente;  $p < 0,002$ ). É importante frisar que os doentes com exposição prévia a infliximab responderam igualmente bem. Relativamente aos 339 doentes do estudo clínico ENACT-2 que atingiram uma resposta ou tinham entrado em remissão no estudo ENACT-1, foi-se observando a fase de manutenção inserida no mesmo estudo. Deste modo, os doentes receberam, aleatoriamente, 300 mg de natalizumab por via endovenosa ou placebo a cada 4 semanas até à 56ª semana e, depois, foram acompanhados até a 60ª semana, em que se consideraram dois pontos de observação: perda de resposta (aumento de, pelo menos, 70 pontos no CDAI e uma pontuação de CDAI superior a 220 ou a necessidade de intervenção médica ou cirúrgica após 12 semanas) e diminuição da remissão (aumento de 150 pontos no CDAI ou a necessidade de intervenção médica ou cirúrgica na 12ª semana). Ora, na 36ª semana, 61% dos doentes responderam positivamente ao natalizumab, em comparação com 28% dos doentes no grupo do placebo ( $p < 0,001$ ), bem como uma alta taxa de remissão sustentada que ocorreu entre os doentes tratados com o natalizumab (44%) e os doentes tratados com placebo (26%;  $p = 0,003$ ), cujos resultados continuaram estatisticamente significativos até à 60ª semana.(2)

Quanto aos efeitos adversos comuns associados ao tratamento com o natalizumab, estes incluem cefaleia, fadiga, dor abdominal, nasofaringite, tontura, reações relacionadas com a infusão deste agente biológico, artralgia, infeções do trato urinário e erupção cutânea mas, em ensaios clínicos, a maioria destes efeitos secundários relatados aconteceram com uma frequência relativamente baixa. Contudo, as reações mais graves associadas ao natalizumab incluem reações de hipersensibilidade, infeções graves e hepatotoxicidade clinicamente significativa.(2,17,63)

Apesar dos resultados promissores para a manutenção da remissão na Doença de Crohn, o tratamento com o natalizumab não foi aprovado na Europa, em parte, devido a casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Esta infeção viral oportunista rara e

frequentemente fatal é provocada pelo vírus JC (um poliomavírus humano), que progride rapidamente quando a sintomatologia é desencadeada e que atinge o cérebro e a espinal medula, o que pode levar à morte ou deficiência grave (já que há uma redução na vigilância imunitária no sistema nervoso central, e conseqüentemente, um aumento do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva). Note-se que a taxa de incidência tem sido estimada entre 0,09 e 11 por 1000 doentes, com maior risco de ser associado com o uso prolongado de natalizumab, com o uso prévio de imunossuppressores e evidências de infecção pelo vírus JC. O natalizumab, que foi originalmente aprovado nos EUA em novembro de 2004 para o tratamento de doentes com formas reincidentes de esclerose múltipla, foi retirado do mercado em fevereiro de 2005, depois de três doentes desenvolverem leucoencefalopatia multifocal progressiva, incluindo um doente com Doença de Crohn, em que dois destes dois casos resultaram em morte. Por conseguinte, a partir de junho de 2006, o natalizumab foi reintroduzido no mercado no âmbito de um plano de monitorização rigoroso chamado *TOUCH Prescribing Program (Crohn's Disease –Tysabri Outreach Unified Commitment to Health)*, que foi projetado para ajudar a garantir a utilização segura do medicamento.(64) Deste modo, todos os doentes, profissionais de saúde, farmácias e centros de infusão americanos devem estar inscritos neste programa de prescrição para, não só, aprender acerca dos riscos associados à terapia com o natalizumab, mas também, prescrever, distribuir ou infundir o natalizumab.(65) Os profissionais de saúde devem avaliar a resposta dos doentes após 3 meses de terapia com o natalizumab e, caso não haja melhoria, o agente deve ser interrompido. Os doentes que estão a tomar corticosteroides devem começar a sua redução durante o tratamento com o natalizumab e se os corticosteroides não poderem ser totalmente descontinuados dentro de seis meses, a terapêutica com o natalizumab deve ser interrompida. É, também, importante frisar que o natalizumab não deve ser utilizado em combinação com agentes imunossuppressores ou fármacos anti-TNF- $\alpha$ .(2,7,30,63)

Recentemente (em 2014), foi aprovado na Europa um novo medicamento biológico com propriedades imunossupressoras: o vedolizumab.(66) Esta molécula é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG<sub>1</sub> que se liga especificamente à integrina  $\alpha_4\beta_7$ , que é expressa, principalmente, em linfócitos T adjuvantes alojados no intestino, mas não no cérebro, logo, vai modular o tráfico de linfócitos que normalmente migram para o intestino ao inibir a adesão destas células ao endotélio vascular e, conseqüentemente, reduzir a inflamação. Ora, no ensaio clínico controlado por placebo em doentes com Doença de Crohn ativa que não tinham tido resposta ou eram intolerantes a

corticosteroides, imunossuppressores ou fármacos anti-TNF, avaliou-se a terapia com 300 mg, por via endovenosa, de vedolizumab em doentes adultos.(67) Nas semanas 0 e 2, os doentes foram aleatoriamente designados para receber o vedolizumab ou placebo e, na 6ª semana, verificou-se que 14,5% dos doentes que receberam o anticorpo entraram em remissão, ao comparar com 6,8% dos que receberam placebo ( $p = 0.02$ ). De seguida, para estudar a manutenção da remissão, os doentes que responderam ao vedolizumab mantiveram-se em remissão clínica a cada 8 semanas (39%) ou a cada 4 semanas (36,4%), depois de terem sido aleatoriamente designados para receber o placebo ou o vedolizumab, em comparação com 21,6% destinados ao placebo ( $p < 0,001$  e  $p = 0,004$ , respetivamente). Relativamente aos efeitos indesejáveis, segundo os dois ensaios clínicos controlados por placebo em doentes com Doença de Crohn, o vedolizumab não tem qualquer contagem elevada de células sanguíneas (neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B adjuvantes e T citotóxicos adjuvantes, linfócitos T adjuvantes da memória, monócitos ou células assassinas naturais no sangue periférico) nem tem proporcionado a leucocitose, mas nos doentes que receberam o vedolizumab, este foi associado a uma maior proporção de nasofaringite, náuseas, cefaleia, dor abdominal, artralgia, pirexia, fadiga, tosse, eventos adversos graves e infeções do trato respiratório superior, ao comparar com o placebo. Contudo, o perfil de segurança de vedolizumab parece razoável, possivelmente porque ele tem uma seletividade para os tecidos do intestino e, por exemplo, entre cerca de 3000 doentes expostos a este anticorpo, numa média de 18,8 meses, não foi reportado qualquer caso de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Também é importante notar que, até à data, não houve casos reportados em doentes tratados com vedolizumab, mas este anticorpo está atualmente a ser avaliado num ensaio clínico de fase III para determinar a sua segurança a longo prazo e deverá ser concluído em março de 2016. Assim, o vedolizumab é indicado para o tratamento dos adultos com Doença de Crohn ativa moderada ou grave que deixaram de responder, que apresentaram uma resposta inadequada, ou que demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou ao fármaco anti-TNF. Deste modo, a utilização do vedolizumab em doentes com Doença de Crohn deve ser uma solução ao natalizumab, que tem sido limitado pelo desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva em alguns doentes, pois o vedolizumab é seletivo e não se liga à integrina  $\alpha_4\text{-}\beta_1$  (que se encontra no cérebro), como o natalizumab (não atravessando, assim, a barreira hemeatoencefálica) e, para além disso, tem menos efeitos secundários que este último anticorpo monoclonal.(7,68)

Outras terapias biológicas estão a ser avaliadas para a Doença de Crohn. Agentes que inibem a adesão a moléculas seletivas, como MLN-02 ou alicaforsen (oligonucleótido *antisense* para inibir a produção da proteína humana ICAM1, que é uma proteína de adesão), não têm mostrado benefício para a Doença de Crohn ativa nas doses usadas nos ensaios clínicos. Recentemente, têm sido estudados dados de eficácia em outros fármacos anti-TNF (oncept e golimumab) e em anticorpos monoclonais contra IFN- $\gamma$  (fontolizumab), contra IL-12/23 *p40* (ustekinumab e ABT-874), contra IL-6 (tocilizumab), contra o recetor CD3 (visilizumab), contra CD4 (cM-T412) ou contra CD20 (rituximab). Por outro lado, verificou-se que o tratamento por administração parentérica de IL-10 e IL-11, citocinas anti-inflamatórias, é ineficaz (estas citocinas, incluindo o interferão- $\beta$  devem ser mais estudadas). Outras terapias biológicas a serem estudadas são abatacept (utilizado para o tratamento da Artrite Reumatoide, é uma proteína de fusão entre a região Fc' da IgG<sub>1</sub> com CTLA-4); filgrastim (fator estimulador das colónias de granulócitos, que é um fator de crescimento de glóbulos brancos); sargramostim (fator estimulador das colónias de granulócitos macrófagos); ou somatropina (hormona de crescimento). No entanto, têm sido estabelecidas a eficácia e a segurança de outras inovações na terapêutica, tais como vercirnon (ou CCX282-B), administrado por via oral, que é uma quimiocina específica antagonista do recetor CCR9 que regula a migração e a ativação de células inflamatórias no intestino.(69) O transplante de células estaminais mesenquimais, já que são células imunossupressoras, também tem sido estudado para o possível tratamento da Doença de Crohn (até à data existem ensaios clínicos em todo o mundo que estão a testar a eficácia destas células para o tratamento da doença).(30,68,70,71)

### 3.1.6 Citaferese e Transplante autólogo de células estaminais

A eficácia da citaferese (terapia de circulação extracorporeal que remove células sanguíneas ativadas) foi inicialmente estudada em 28 doentes que estavam em remissão clínica induzida por esteroides, em que após 18 meses, a taxa de recaídas foi de 83% no grupo de citaferese e 62% no grupo de controlo, mas sem significado estatístico. No entanto, num estudo de um caso, um doente do sexo masculino de 21 anos, com Doença de Crohn ativa grave, com abscessos assépticos subcutâneos (um fenótipo de dermatose neutrofílica, que pode ser uma complicação extraintestinal da Doença de Crohn) e com terapêutica oral de prednisolona 30 mg/dia, na admissão ao estudo, o seu CDAI era de

355 e o nível de proteína C-reativa era de 11,2 mg/dL.(72) Após 5 sessões de citafereze, a pontuação CDAI diminuiu para 170 e os níveis de proteína C-reativa reduziram para 5,0 mg/dL, sem febre. De seguida, a citafereze foi reiniciada em sessões semanalmente e, não só, a pontuação CDAI diminuiu para níveis abaixo dos 150 pontos, mas também, as lesões da pele ficaram cicatrizadas. Logo, pode estar aqui uma alternativa terapêutica quando, na biópsia, são revelados infiltrados de neutrófilos. Contudo, nenhum estudo está disponível para a manutenção da remissão induzida na Doença de Crohn.(30)

Vários estudos foram realizados acerca do transplante autólogo de células hematopoéticas estaminais na Doença de Crohn grave refratária a terapia convencional, incluindo terapia anti-TNF (estão em curso ensaios clínicos de monitorização a longo prazo desta terapêutica) e a maioria mostrou resultados semelhantes. Por exemplo, num ensaio clínico, onze dos 12 doentes entraram em remissão sustentada e, depois de um período de acompanhamento médio de 18 meses, apenas um doente teve uma recidiva. Num estudo mais recente, os doentes estiveram em remissão, sob tratamento, 5 e 6 anos após o transplante. O procedimento foi bem tolerado, logo esta terapia parece ser segura e pode ser uma estratégia alternativa para os doentes com Doença de Crohn com doença grave e resistente à terapia.(30,73)

### **3.1.7 Vacinação**

No diagnóstico da Doença de Crohn, deverá ser concluída uma lista de verificações padronizada e adaptada às condições locais, que inclui uma análise ao risco de infeções oportunistas, tais como: tuberculose, varicela, sarampo, hepatite B, hepatite C, hepatite A ou infeções causadas pelo vírus Epstein-Barr, pelo herpes simples ou pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Por outro lado, o histórico de vacinação deve ser documentado no momento do diagnóstico, bem como a regularização da imunização atualizada periodicamente. Esta última deve incluir, para além das vacinas de rotina (como aquelas contra o tétano, a difteria e a poliomielite), a vacina contra o vírus da varicela (vírus varicela zóster), contra o papilomavírus humano, contra a gripe (uma vez por ano), contra a hepatite B e antipneumocócica. Note-se que a vacinação deve ser administrada antes de qualquer terapia que vá interferir com o sistema imunitário e, no caso da terapêutica anti-TNF, os doentes que tenham recebido vacinas com agentes vivos atenuados não devem receber esta terapêutica nos três meses posteriores à vacinação.(18,58)

## **3.2 Terapêutica não farmacológica**

### **3.2.1 Terapia Nutricional**

Relativamente à patogênese da Doença de Crohn, para além dos fatores ambientais, da microflora do hospedeiro, da predisposição genética e da autoimunidade anormal à parede do intestino, também se podem considerar as alergias alimentares e outras reações imunológicas (já que a permeabilidade da parede intestinal às moléculas do alimento e aos fragmentos de células aumenta nos estados inflamatórios, o que vai permitir uma maior interação entre estes e o sistema imunológico do hospedeiro). Contudo, as intolerâncias alimentares, específicas ou inespecíficas, ocorrem mais que duas vezes em pessoas com Doença de Crohn que na população em geral (exceto a intolerância à lactose, cujos padrões de ocorrência variam mais) e são devidas à localização e às manifestações da Doença de Crohn. Para além disso, esta doença pode ter outras complicações relacionadas com a nutrição como anemia devido à pouca ingestão alimentar, obstruções gastrointestinais parciais, má absorção, diarreia (que pode diminuir significativamente os níveis de zinco, potássio e selénio), vômitos, náuseas, trânsito gastrointestinal alterado, secreções aumentadas, aversões alimentares, falha no crescimento, perda de peso, entre outras. Deste modo, os doentes com Doença de Crohn têm várias formas de desnutrição e, provavelmente, para toda a vida, logo, em cada fase da doença, deve-se ter em consideração a terapia nutricional (através de suplementos dietéticos, micronutrientes e/ou nutrição entérica ou parentérica), para que restaurar e manter o estado nutricional do doente seja o objetivo primário.(4)

Assim, as exacerbações e as remissões da Doença de Crohn podem ser alteradas com a dieta (com os nutrientes específicos) e outros meios de suporte. Por exemplo, para diminuir a carga antigénica ou reduzir as populações microbianas no cólon, o uso de dietas líquidas de poucos resíduos e baixo teor de fibras tem mostrado ser eficaz. Apesar das necessidades de energia dos doentes com Doença de Crohn não serem grandemente aumentadas (exceto quando o objetivo é ganhar peso), as exigências das proteínas podem ser aumentadas em 50% durante a Doença de Crohn ativa e, para além disso, as vitaminas e os minerais podem ser úteis para a manutenção da remissão da doença. Deste modo, nas exacerbações agudas ou graves da Doença de Crohn, uma dieta de resíduo mínimo que limita açúcares e fibras em excesso e pouco absorvidos ou hiperosmolares, bem como cafeína, pode ser usada para reduzir, inicialmente, a diarreia ou a obstrução intestinal, em

que neste último caso, as fibras têm que ser limitadas em partículas menores para conseguir atravessar o lúmen estreito (mas sempre ajustada individualmente para o doente). Outras das soluções para restaurar a ingestão sem provocar sintomas são as refeições pequenas e frequentes, já que as quantidades pequenas de suplementos isotônicos, líquidos ou orais, são melhor toleradas. Em casos de má absorção de gordura, a suplementação com alimentos com triglicéridos de cadeia média, não só, valoriza a adição de calorias, mas também, serve como um veículo para nutrientes lipossolúveis. Por exemplo, a modificação das dietas orais e das fórmulas nutricionais com ácidos gordos ômega-3, aminoácidos específicos (como a glutamina), antioxidantes e prebióticos (oligossacáridos, fibras fermentáveis e amidos resistentes que servem de combustível para a flora intestinal, atenuando o processo inflamatório) ou probióticos (para modificar a flora microbiana intestinal) podem ser estratégias adjuvantes para a terapêutica na Doença de Crohn. Em suma, dado que as intolerâncias alimentares são comuns nestes doentes e que os alimentos não devem ser incriminados pois estes variam entre os doentes, o aconselhamento é simplesmente a eliminação dos alimentos que, supostamente, são responsáveis pela intolerância.(4)

Até agora o número de estudos de terapia nutricional para Doença de Crohn ativa em doentes adultos não é suficiente para conclusões terapêuticas fidedignas; no entanto, dietas elementares ou poliméricas parecem menos eficazes que os corticosteroides. Numa revisão sistemática ao comparar a terapia entérica (fornecimento das necessidades nutricionais individuais a partir de uma fórmula líquida por via oral ou através de um tubo de alimentação, que é normalmente fornecida para 6 a 8 semanas e depois a dieta usual é reintroduzida gradualmente) com prednisolona, os ensaios clínicos mostraram uma maior eficácia na terapia com esteroides e não houve diferença de eficácia entre dietas elementares e poliméricas. Deste modo, deverá ser estabelecida uma distinção entre o tratamento primário para induzir a remissão e a terapia adjuvante para apoiar a nutrição. Mas, ao contrário do tratamento da Doença de Crohn pediátrica ou adolescente (em que a nutrição entérica exclusiva é bem estabelecida como uma terapêutica de primeira linha em vez de terapia com corticosteroides para tratar a doença ativa em crianças), a terapia entérica é apenas considerada apropriada para o tratamento adjuvante de apoio nutricional e não para a terapia primária em adultos (geralmente é adequada para induzir a remissão apenas para os doentes que recusam outra terapia medicamentosa, mas não é recomendada para a doença refratária ou sensível a corticosteroides). No entanto, não há nenhuma evidência suficiente para suportar que a suplementação nutricional entérica é

eficaz para a manutenção da remissão da Doença de Crohn, mas ainda é importante não subestimar o papel da nutrição como tratamento de suporte nestes doentes, mesmo que também haja poucas evidências para apoiar a sua utilização como terapia primária para induzir a remissão. Por outro lado, a nutrição parentérica pode ser uma terapia adjuvante apropriada para as fístulas complexas da Doença de Crohn.(30,74)

As preparações que contêm ácidos gordos ómega-3, incluindo o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosa-hexanóico (DHA), podem ter propriedades anti-inflamatórias ao reduzir a produção de leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>). Romano e colaboradores também relataram um estudo, durante um ano, em 38 crianças com Doença de Crohn em remissão no início do estudo, com as seguintes terapêuticas: messalazina (50 mg/kg/dia) e ácidos gordos ómega-3 em cápsulas gastrorresistentes (1,2 g/dia de EPA e 0,6 g/dia de DHA) ou placebo idêntico.(75) Assim, foi encontrada uma elevada taxa de recaídas no grupo que recebeu placebo (95%) em comparação com 61% dos que receberam os ácidos gordos ( $p < 0,001$ ). Recentemente, numa revisão de vários estudos (que incluíram 1039 doentes), houve um benefício significativo na terapia com ácidos gordos ómega-3 para manter a remissão, em que 39% dos doentes que receberam esta terapia tiveram recaídas em 12 meses, ao comparar com 47% dos doentes que receberam placebo ( $p = 0,03$ ), no entanto, os estudos foram muito heterogêneos, logo, os ácidos gordos ómega-3 são, provavelmente, ineficazes para a manutenção da remissão da Doença de Crohn.(76) Apesar de nenhum efeito adverso grave ter sido registado, houve uma taxa significativamente maior de diarreia e sintomas do trato gastrointestinal superior no grupo de tratamento com ácidos gordos ómega-3. Deste modo, para a manutenção da remissão induzida na Doença de Crohn, a eficácia destes ácidos gordos permanece controversa devido aos resultados contraditórios da literatura, o que não suporta o uso dos ácidos gordos ómega-3.(76)

### 3.2.2 Probióticos

Existem diversos ensaios clínicos para avaliar a eficácia dos probióticos, incluindo *E. coli* Nissle 1917, *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus* GG para a manutenção da remissão induzida na Doença de Crohn. Numa meta-análise recente, demonstrou-se que não houve eficácia dos probióticos em manter a remissão induzida cirúrgica ou medicamente e em prevenir recidivas clínicas ou morfológicas na Doença de Crohn, já que não houve aumento estatisticamente significativo da *E. coli* Nissle 1917 ou

*Lactobacillus* GG, ao comparar com o placebo, para reduzir o risco de recaídas.(77) Deste modo, não há nenhuma evidência suficiente para sugerir que os probióticos são benéficos para a manutenção da remissão da doença de Crohn (mas, por exemplo, sugere-se utilizar preparações probióticas que contêm uma mistura de *Lactobacillus* GG com *E. coli* Nissle 1917 ou *Saccharomyces boulardii*).(30)

### 3.2.3 Aconselhamento farmacêutico

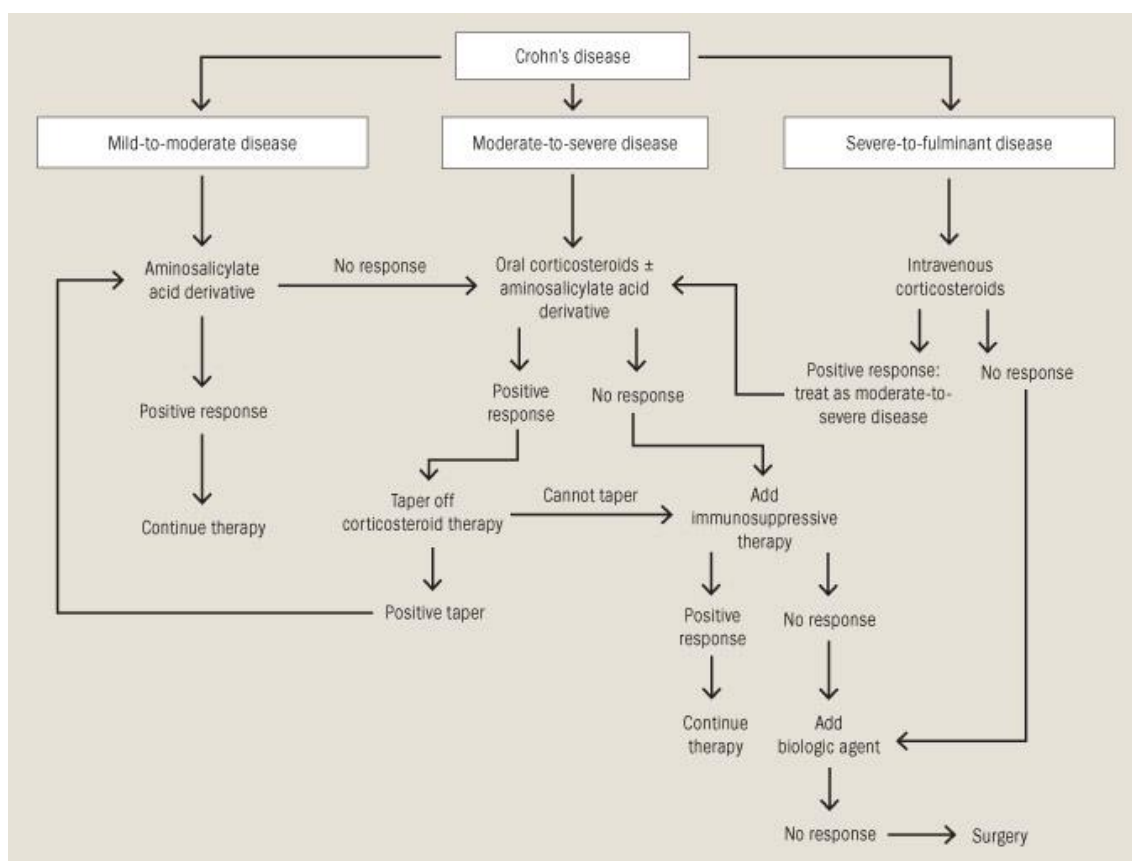
Ao longo de todo o percurso da Doença de Crohn, o farmacêutico tem um papel importante no acompanhamento deste doente, não só para o seguimento farmacoterapêutico e/ou farmacovigilância, mas também para uma educação eficaz ao doente com Doença de Crohn, para aumentar a adesão à terapêutica e o uso racional dos medicamentos. Quanto à farmacovigilância, os biofármacos são sujeitos a monitorização adicional e têm um plano de gestão de risco específico para que haja uma rápida identificação de nova informação de segurança. Assim, para além do farmacêutico ter o dever de aconselhar acerca das terapias acima descritas, deve, também, encorajar hábitos de vida saudáveis ao doente (vida ativa, alimentação saudável, cessação tabágica e evitação de alimentos que piorem o estado de saúde do doente). Por exemplo, na terapêutica com tiopurinas, ou seja, azatioprina ou 6-mercaptopurina, são recomendados a proteção solar ao longo da vida e exames dermatológicos periódicos.(78)

Ora, os dados sobre o efeito da Doença de Crohn sobre a função sexual são conflituosos, pois um efeito negativo sobre a função sexual está associado ao humor, contudo a atividade da doença também está implicada. Na mulher com Doença de Crohn, podem haver mais efeitos negativos, tais como: dor na penetração, libido baixo e alterações menstruais. Mas, tanto nos homens, como nas mulheres, a função sexual parece ser preservada ou até aumentada após a cirurgia. Por outro lado, não há dados que sustentem um efeito de Doença de Crohn sobre a eficácia dos contraceptivos orais, mas estes agravam a atividade desta doença inflamatória intestinal. A Doença de Crohn é uma condição trombofílica, apesar do efeito ser modesto. No entanto, os contraceptivos orais colocam doentes com condições trombofílicas (como a Doença de Crohn e o tabagismo) num risco maior de tromboembolismo venoso, apesar de a contraceção ser altamente eficaz e segura na prevenção da gravidez indesejada. Assim numa mulher com Doença de Crohn, deve-se ponderar, com uma decisão clínica, sobre o uso de contraceptivos orais. Por exemplo, podia-se considerar, nestas situações, o uso de sistemas de libertação

vaginal, sob a forma de anel flexível, ou sistemas de absorção transdérmica (um dos efeitos benéficos destes sistemas é o fato de que a absorção intestinal neste caso não estaria envolvida e, conseqüentemente, os problemas relacionados com a absorção eram ultrapassados, ou seja, talvez a eficácia de contraceção não fosse diminuída, em relação aos contraceptivos orais).(24)

### **3.3 Tratamento de acordo com localização e atividade da Doença de Crohn**

As recomendações de tratamento para a gestão da Doença de Crohn são semelhantes nos EUA, na Ásia e na Europa, cujas diretrizes têm evoluído ao longo dos anos para incluir agentes biológicos. Atualmente existe um debate sobre qual a abordagem a ser usada para gerir o tratamento em doentes com Doença de Crohn: *top-down* ou *step-up*. Ou seja, a terapia *top-down* usa, por exemplo, agentes biológicos com ou sem tratamento imunossupressor como regimes de primeira linha (trata-se de um tratamento decisivo com um agente potente numa fase inicial) e, recentemente, deve ser considerada como a terapêutica de primeira linha preferível para doentes que sofrem dos sintomas da doença ativa grave e para aqueles com fatores de prognóstico reservado. A terapia *step-up* usa, por exemplo, aminossalicilatos como o tratamento inicial (ou início com esteroides tópicos passando, de seguida, para os sistémicos), seguido de agentes imunossupressores e, só depois, por agentes biológicos (que, atualmente na prática clínica, é a abordagem mais adequada para os doentes que não sofrem de doença grave ou complicada, baseada numa monitorização terapêutica apertada). Deste modo, a substância ativa de escolha para o tratamento da Doença de Crohn é baseada, não só, na eficácia, perfil de efeitos secundários, familiaridade e pontos de vista do doente, mas também na gravidade, no comportamento e na localização da doença, bem como nos alvos específicos do trato gastrointestinal. As orientações terapêuticas que se seguem são baseadas em abordagens europeias, em que os esquemas com as propostas de estratégias terapêuticas dos diversos tipos de Doença de Crohn em Portugal se encontram no anexo I.(79) A figura 3.4 mostra, resumidamente, um algoritmo para o tratamento desta doença inflamatória intestinal nos EUA.(2,5,30,80,81)



**Figura 3.4:** Algoritmo para o tratamento da Doença de Crohn baseado na gravidade da Doença de Crohn, nos EUA.(2)

### Doença de Crohn ativa leve localizada no íleo terminal

Estes doentes são, geralmente, de ambulatório, ou seja, são capazes de tolerar uma dieta sólida e experienciam apenas dor abdominal leve ou cólicas, sem sintomas de gripe, nem perda significativa de peso, nem desidratação. O tratamento geralmente é baseado na localização da doença no trato gastrointestinal, onde reside a principal diferença entre as moléculas utilizadas.(2)

Deste modo, o tratamento preferido para esta situação é a administração de 9 mg de budesonida diariamente para induzir a remissão (que, em relação à prednisolona, tem menos efeitos secundários para este tipo de atividade da doença, apesar do budesonida ser significativamente menos efetivo que os esteroides convencionais para indução da remissão, principalmente em doentes com doença grave). Para além disso, o benefício da messalazina, também usada neste tipo de doentes, é limitado. Um estudo recente comparou budesonida com messalazina em doentes com atividade leve na Doença de Crohn e, em ambos os tratamentos, não houve diferença estatística na eficácia, apesar do primeiro fármaco ter mostrado ser um pouco mais eficaz que o segundo.(37) Por outro

lado, os antibióticos, com ou sem messalazina, não podem ser recomendados porque os efeitos adversos são comuns, no entanto, o metronidazol e a ciprofloxacina têm um papel importante no tratamento de fístulas e abscessos associados à Doença de Crohn. A terapia nutricional também não deve ser recomendada, já que é muitas vezes mal tolerada por adultos, embora existam vários casos ou pequenos estudos que têm demonstrado que estes tratamentos são modestamente eficazes. Note-se que a falta de tratamento pode ser uma opção para alguns doentes com sintomas leves.(2,29,30,38)

### **Doença de Crohn ativa moderada localizada no íleo terminal**

Os doentes que continuam a apresentar sintomas, apesar de serem tratados com aminossalicilatos ou outras substâncias ativas vulgarmente usadas para a doença ligeira, são considerados como possuidores da doença de grau moderado. Estes doentes normalmente apresentam perda de peso significativa, febre e dor abdominal, com ou sem cólicas. Não é raro observar anormalidades nas análises clínicas destes doentes, como níveis de hematócrito diminuídos e de leucócitos elevados.(2)

Assim, a terapêutica recomendada para o tratamento da Doença de Crohn ativa moderada localizada no íleo terminal deve ser de budesonida 9 mg por dia ou corticosteroides sistémicos, como a prednisolona (cuja dose é ajustada à resposta terapêutica ao longo de um determinado período de semanas), para induzir a remissão. Os antibióticos devem ser adicionados se houver complicações sépticas (ou seja, se aparecerem uma infeção ativa ou um abscesso, por exemplo). Os imunossuppressores (azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato) em combinação com esteroides também são uma boa opção, já que a proporção de doentes com efeitos adversos em estudos que comparam esteroides com estes imunossuppressores é semelhante. A terapia anti-TNF deve ser considerada (estudos recentes mostram que a combinação de infliximab com azatioprina é mais eficaz que apenas infliximab) como uma alternativa para os doentes com evidências objetivas de doença ativa, que tenham tido, previamente, doença refratária ou sensível a corticosteroides ou que não tenham respondido aos tratamentos convencionais, a fim de diminuir a exposição aos corticosteroides nesta doença inflamatória intestinal devido à completa falta de eficácia na manutenção da remissão. Neste tipo de atividade da Doença de Crohn, os riscos devem ser cuidadosamente considerados e discutidos com os doentes.(2,30,31,38,39,82)

### **Doença de Crohn ativa grave localizada no íleo terminal**

Aqui estão incluídos os doentes que continuam a apresentar sintomas associados à Doença de Crohn, apesar da introdução de corticosteroides, tais como perda de peso, febre significativa, desidratação, dor abdominal significativa e cólicas, com ou sem obstipação.(2)

Estes doentes devem ser iniciados a ser tratados com corticosteroides sistémicos (prednisolona ou hidrocortisona por via endovenosa). Contudo, para os que têm recaídas, a terapia anti-TNF, com ou sem imunossuppressores, é uma opção apropriada para doentes com evidências objetivas de Doença de Crohn ativa, principalmente para os doentes que não respondem à terapia inicial. Para alguns doentes que têm pouca frequência de recaídas da doença, o reinício com esteroides e imunossuppressores pode ser adequado, em que a hospitalização pode ser necessária para que os corticosteroides sejam administrados, por via endovenosa, e para que o intestino possa descansar. No entanto, a cirurgia é uma alternativa razoável para alguns doentes (para aqueles com obstrução intestinal ou com um abscesso que requer drenagem, por exemplo), logo pode ser considerada e discutida.(2,30,31)

### **Doença de Crohn ativa no cólon**

Este tipo de atividade deve ser tratado com 4 g de sulfassalazina, se for apenas doença ativa leve (pois apesar de ser efetiva na doença localizada no cólon, a elevada incidência de efeitos secundários leva a esta falta de recomendação), ou com corticosteroides sistémicos, como a prednisolona e equivalentes (o budesonida, na sua formulação atual, não tem efeito terapêutico significativo no cólon). Para aqueles com doença ativa leve que têm uma recaída, os imunossuppressores são uma boa opção como agentes poupadores de esteroides. Para os doentes que têm recaídas, a terapia anti-TNF, com ou sem imunossuppressores, é uma opção apropriada para aqueles que apresentam provas objetivas de doença ativa moderada ou grave (porque já não é aceitável para os doentes que estes sejam submetidos a terapias recorrentes com esteroides quando os agentes biológicos são eficazes em induzir e manter a remissão clínica sem esteroides). Contudo, para alguns doentes que têm um reduzido número de recaídas, pode ser adequado reiniciar a terapia com esteroides e um imunossupressor. Note-se que antes de iniciar um imunossupressor ou a terapia anti-TNF, as opções cirúrgicas devem ser

consideradas e discutidas para, por exemplo, controlar os sintomas no cólon pois, ocasionalmente, a doença ativa localizada no cólon é severa e agressiva, muitas vezes em combinação com sepsia perianal.(30,32)

### **Doença de Crohn ativa extensa no intestino delgado**

Este tipo de atividade de doença deve ser tratado com corticosteroides sistêmicos e com imunossuppressores (tiopurinas, como a azatioprina e a 6-mercaptopurina, ou metotrexato para obter o efeito poupador de esteroides precocemente). É importante frisar que doentes com características clínicas que sugerem um prognóstico pobre parecem ser, atualmente, os mais adequados para introdução precoce dos imunossuppressores (acima referidos) e/ou da terapia anti-TNF pois há maior eficácia para estes mesmos. Para doentes que tenham tido recaídas, a melhor opção é a terapia anti-TNF com ou sem azatioprina, caso haja evidências objetivas de doença ativa moderada a grave. Por outro lado, um suporte nutricional adjuvante é apropriado, já que a carga inflamatória é maior na Doença de Crohn extensa (mais de 100 cm do intestino delgado envolvidos) que na doença localizada (menos de 30 cm envolvidos), o que resulta em deficiências nutricionais, logo pode ser considerada como terapia primária se a atividade da Doença de Crohn for leve. As opções cirúrgicas devem ser consideradas e discutidas num estado precoce desta doença, ou para prevenir recidivas ou porque neste tipo de doentes os riscos de ressecção cirúrgica podem criar a síndrome do intestino curto, por exemplo.(30,56,83)

### **Doença de Crohn ativa esofágica e gastroduodenal**

A inflamação do trato gastrointestinal superior na Doença de Crohn está a ser cada vez mais diagnosticada devido à crescente utilização da endoscopia neste local. Podem não haver sintomas específicos desta localização e, apesar da classificação de Montreal identificar o envolvimento no trato gastrointestinal superior como um subgrupo independente das outras localizações da Doença de Crohn, não há consenso sobre o que qualifica um envolvimento significante. Apesar da falta de ensaios com terapias individuais, a Doença de Crohn nestes locais está associada a um pior prognóstico.(30)

Esta doença inflamatória intestinal esofágica ou gastroduodenal pode ser melhor tratada com um inibidor da bomba de prótons e, se necessário, concomitantemente com corticosteroides sistêmicos e imunossuppressores (tiopurinas ou metotrexato). A terapia

anti-TNF é uma alternativa para doença grave ou refratária. Por outro lado, caso haja sintomas obstrutivos, a dilatação ou a cirurgia são uma escolha terapêutica apropriada.(30,84,85)

### **3.4 Tratamento de acordo com evolução e comportamento da Doença de Crohn**

Ora, tal como referido nos ensaios supracitados, nota-se uma crescente preocupação em alterar o padrão do futuro da doença, por exemplo, ao introduzir uma terapia precoce com imunossuppressores ou agentes biológicos em doentes com um prognóstico reservado. Contudo, tem sido difícil identificar fatores de risco fiáveis que predizem a evolução pobre da doença ou, por outro lado, características clínicas do diagnóstico que são associadas ao seguimento da doença durante os 5 anos que se seguem, como por exemplo, idade jovem, necessidade inicial de terapia com esteroides, presença de doença perianal, localização no íleo e/ou no cólon ou presença de lesões no trato gastrointestinal superior (estas características têm sido confirmadas de forma independente em alguns estudos). Deste modo, esta informação deve ser dada ao doente para que as decisões terapêuticas sejam feitas de forma eficaz e segura, pois estas diferem entre doentes tanto no início como na recaída, dependendo do padrão de recaídas e de resposta prévia à terapia, como por exemplo os doentes com doença refratária a corticosteroides.(30,86,87)

#### **Tratamento de recaída em comparação com a doença diagnosticada recentemente**

O tratamento inicial da recaída dever ser baseado nas terapias previamente bem-sucedidas. Por exemplo, é essencial assegurar que o tratamento com o primeiro fármaco é otimizado perante uma falência aos agentes biológicos em que, no caso do infliximab, o aumento da dose ou a redução do intervalo das administrações permitem recuperar a resposta na maioria dos doentes e, relativamente ao adalimumab, os doentes deverão passar de terapêutica quinzenal para semanal. No entanto, devem-se considerar outros fatores, tais como: preferências do doente (efeitos secundários, velocidade necessária de resposta, conveniência, entre outras), tempo para a recaída, terapia concomitante (se a recaída ocorreu durante o tratamento com imunossuppressores, por exemplo) e adesão à terapêutica.(13,30)

### **Recaída precoce**

Qualquer doente com uma recaída precoce (período arbitrário menor de 3 meses, como anteriormente definido) deve ser iniciado com um imunossupressor para reduzir o risco de mais uma recaída. Contudo, as opiniões sobre se usam o mesmo tratamento para induzir remissão com conseqüente desmame mais lento ou se usam uma terapia de indução mais potente ainda continuam divididas. No entanto, continua a ser importante confirmar a atividade da Doença de Crohn como causa dos sintomas recorrentes, apesar de não ser necessário reavaliar a distribuição da doença (a não ser que esta altere o tratamento médico ou cirúrgico). Os doentes que tenham recaída de atividade moderada ou grave devem ser considerados para uma terapia anti-TNF pois o infliximab é mais efetivo que azatioprina em doentes com Doença de Crohn que não tenham tido tratamento durante, no máximo, 2 anos. Note-se que a combinação de infliximab com azatioprina tem uma vantagem significativa e que todos os fármacos anti-TNF são mais efetivos quando são introduzidos numa fase inicial, como acima referido.(30,31,43)

### **Doença de Crohn refratária a corticosteroides**

Os doentes com evidências objetivas de doença ativa refratária aos esteroides devem ser tratados com terapia anti-TNF, com ou sem imunossupressores, ou seja, azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato. Note-se que, na maioria dos doentes que receberam medicamentos biológicos, a imunossupressão não deve ser continuada pela simples razão de diminuir a produção de anticorpos anti-fármacos-TNF, devido à falta de eficácia e segurança comprovadas. É também possível que a combinação de esteroides com fármacos anti-TNF (como o infliximab) e imunossupressores (como o metotrexato) possam melhorar os resultados. As opções cirúrgicas também devem ser consideradas e discutidas num estado inicial, cujo momento depende da severidade dos sintomas e da carga inflamatória, por exemplo. É importante frisar que a terapia nutricional é um suporte adjuvante apropriado, mas não exclusivo.(30,88)

### **3.5 Gestão da remissão induzida na Doença de Crohn**

Tendo em vista os efeitos adversos do fumo do cigarro sobre o progresso da Doença de Crohn, deve-se desencorajar fumar em todos os doentes, pois a cessação tabágica pode

melhorar esta evolução da doença. Apesar de, segundo um estudo recente como anteriormente referido, o uso do tabaco não parecer predispor a complicações para doentes submetidos a cirurgia, a qualidade de vida dos fumadores em comparação aos não-fumadores após a cirurgia é reduzida e os dados de estudos observacionais mostram que o tabagismo aumenta a necessidade de esteroides e imunossuppressores.(23,30)

O requisito absoluto e a escolha da medicação para a prevenção de recaídas em doentes com remissão induzida devem ter em conta três fatores principais:

1. Evolução da doença (apresentação inicial, frequência e gravidade dos sinais e sintomas);
2. Extensão da doença (Doença de Crohn localizada ou extensa);
3. Eficácia e tolerância dos tratamentos previamente usados para a indução da remissão ou manutenção.(30)

Outros fatores, como a presença de sinais biológicos ou endoscópicos da inflamação e do potencial de complicações também devem ser considerados. Além disso, podem haver outras restrições (logísticas, sociais ou financeiras) que têm impacto sobre as opções de tratamento e, também muito importante, os doentes devem ser instigados a participar no processo de tomada de decisão (para uma maior adesão à terapêutica). Por outro lado, os doentes em remissão devem ser avaliados clinicamente com frequência. Apesar da monitorização dos níveis de proteína C-reativa seja realizada ininterruptamente, as consequências para ajustar a terapêutica ainda não estão claras. Alguns estudos também recomendam radiografia ou endoscopia, mas a repetição destes procedimentos não é recomendável para ser considerada de rotina, mas apenas em situações específicas.(30)

Assim, tendo em conta os dados anteriores, os medicamentos cuja eficácia para manter a remissão induzida na Doença de Crohn está bem estabelecida são a azatioprina, o infliximab e o adalimumab, mas há também um nível razoável de evidências para o metotrexato, o certolizumab e o natalizumab. No entanto, a eficácia da messalazina e de ácidos gordos ómega-3 permanece controversa, devido a resultados inconsistentes. Não há provas suficientes para apoiar o uso de suplemento nutricional entérico, *S. boulardii*, *E. coli* Nissle 1917, citafereze e transplante autólogo de células estaminais. No entanto, as evidências disponíveis mostram que a ciclosporina, agentes antimicrobianos, CDP571, e *Lactobacillus* GG são ineficazes.(30)

### **Primeira apresentação da Doença de Crohn localizada**

Após a primeira apresentação, se a remissão for obtida com o uso de esteroides, deve-se considerar como terapêutica uma das tiopurinas ou metotrexato (imunossuppressores), devido ao elevado risco de recaída e de dependência a esteroides e à elevada taxa de sucesso quando azatioprina é introduzida no início da manutenção da remissão da doença. Ora, a 6-mercaptopurina, entre 1 e 1,5 mg/kg/dia, pode ser utilizada em doentes com intolerância à azatioprina, exceto em casos de pancreatite e citopenia. O metotrexato é uma alternativa, especialmente para doentes com intolerância às tiopurinas. Não há nenhuma evidência consistente da eficácia da messalazina por via oral (pois resultados de meta-análises são inconsistentes). A falta de tratamento de manutenção pode ser uma opção para alguns doentes (nomeadamente após o primeiro conjunto de sintomas e sinais que caracterizam uma recaída).(2,30)

### **Recaída da Doença de Crohn localizada**

Se um doente tem uma recaída, a intensificação gradual do tratamento de manutenção pode ser considerada, mas a azatioprina deve ser apreciada para a terapêutica. Os esteroides não devem ser utilizados para manter a remissão. Estes, incluindo o budesonida, não são eficazes para a manutenção da remissão, e o uso a longo prazo de corticosteroides está associado a efeitos secundários inaceitáveis, particularmente osteoporose. Por exemplo, o budesonida aumenta o tempo para a recaída, mas não é eficaz na manutenção da remissão na Doença de Crohn, especialmente quando usada por mais de três meses após a indução da remissão; e a perda de massa óssea é menor, mas ainda é significativa. A cirurgia deve ser sempre considerada como uma opção na doença localizada.(2,30,39)

### **Recaída da Doença de Crohn extensa**

A azatioprina é recomendada para a manutenção da remissão em doentes com Doença de Crohn extensa (tendo em conta os riscos de recaída e a maior taxa de sucesso quando este imunossupressor é introduzido no início).(30)

### **Doença de Crohn sensível a corticosteroides**

Os doentes que são dependentes de corticosteroides devem ser tratados com o metotrexato ou com as tiopurinas, com ou sem terapia biológica, mas o tratamento de combinação com infliximab e azatioprina é mais eficaz do que apenas infliximab para manter a remissão livre de esteroides numa fase inicial da doença. A introdução precoce de fármacos anti-TNF, principalmente nos doentes sensíveis a corticosteroides, também é uma abordagem muito eficaz para poupar esteroides, mas a seleção de doentes adequados para esta terapia biológica depende das características clínicas e da resposta prévia a outras terapias médicas. No entanto, as opções cirúrgicas também devem ser consideradas e discutidas (por exemplo, ressecção do íleo é uma alternativa para aqueles com doença localizada, dependendo de outras características da doença).(30,31,36,43)

### **Recaída durante o tratamento com azatioprina**

Os doentes que receberam azatioprina ou 6-mercaptopurina e que tenham uma recaída, enquanto estão em fase de manutenção da Doença de Crohn, devem ser avaliados para uma possível adesão ao tratamento e/ou para a sua dose otimizada, ou seja, uma dosagem superior a 2.5 mg/kg/dia (para a azatioprina) ou superior a 1.5 mg/kg (para a 6-mercaptopurina), até ocorrer leucopenia ou de acordo com as concentrações de 6-TGN. No entanto, pode-se considerar uma mudança da sua terapia de manutenção para o metotrexato ou para a terapia anti-TNF. A cirurgia deve ser sempre considerada como uma opção na doença localizada.(30)

### **Manutenção depois da indução da remissão com terapia anti-TNF**

Se a remissão foi alcançada com um fármaco anti-TNF, deve-se continuar a terapia anti-TNF regular como manutenção, pois os doentes com estratégia de tratamento agendada com infliximab regular, por exemplo, parecem ter melhores resultados clínicos, em comparação com doentes numa estratégia episódica. A azatioprina pode ser considerada em combinação com a terapia anti-TNF ou pode ser uma opção como monoterapia se o primeiro contacto for com tiopurinas. É importante frisar que a terapia imunossupressora concomitante, ou seja, tiopurinas ou metotrexato com fármacos anti-TNF, não está associada a uma melhor eficácia clínica em doentes que tenham falhado

estes imunossuppressores. Contudo, a combinação de infliximab com azatioprina é de maior eficácia na obtenção e manutenção de remissão sem esteroides, ao comparar com a monoterapia com infliximab ou com azatioprina em doentes que nunca tenham tido contacto com nenhuma destas terapias.(30,43)

### **Duração do tratamento de manutenção**

Para os doentes em remissão com azatioprina como tratamento de manutenção, pode-se considerar uma interrupção na terapêutica depois de quatro anos de remissão. Um estudo que comparou o abandono da terapêutica com azatioprina com a sua continuação em doentes nesta terapêutica por mais de 3,5 anos descobriu que as taxas de recaída após 18 meses foram de 21% e 8%, respetivamente. Recentemente, foi feita uma avaliação a longo prazo deste tipo de doentes, em que o tempo médio de monitorização após a interrupção de azatioprina foi de 54 meses.(89) Ora, 32 de 66 doentes tiveram uma recaída e as probabilidades cumulativas de recaída nos primeiro, terceiro e quinto anos foram de 14%, 53% e 63%, respetivamente. Contudo, entre os 32 doentes reincidentes, 23 foram novamente tratados com azatioprina e todos, exceto um, atingiram remissão bem sucedida. É importante frisar que, apesar da terapia com tiopurinas estar associada a um risco aumentado de linfoma não-Hodgkin, a azatioprina resulta num aumento da expectativa de vida com qualidade, principalmente em doentes jovens que têm o menor risco de linfoma e a maior expectativa de vida na ausência de morte relacionada com Doença de Crohn. Deste modo, os benefícios do tratamento excedem um aumento no risco de linfoma (confirmado pelos estudos mais extremos). Sendo assim, devem-se discutir os benefícios e os riscos de continuação da azatioprina, individualmente, com os doentes.(30)

Por outro lado, não podem ser dadas recomendações para a duração do tratamento com metotrexato ou fármacos anti-TNF, embora o uso prolongado desses medicamentos possa ser considerado, se necessário. Por exemplo, doentes com Doença de Crohn, que tomam metotrexato com monitorização a longo prazo, não demonstraram um aumento do risco de hepatotoxicidade grave, como sugerido anteriormente em outras doenças. Contudo em alguns ensaios clínicos, a interrupção da terapêutica com metotrexato mantida durante vários anos com este fármaco foi associada a uma elevada proporção de recaída. A questão de saber se o tratamento com fármacos anti-TNF pode ser interrompida com segurança depois de um período de remissão prolongada é de grande interesse para

os doentes e médicos. Sendo assim, recentemente, foram apresentados os resultados de um estudo realizado para avaliar o risco de recaída após a interrupção do tratamento com infliximab em doentes em manutenção combinada com a terapia imunossupressora.(90) Assim, 115 doentes com Doença de Crohn tratados, durante pelo menos um ano, com um programa específico de infliximab combinado com azatioprina ou metotrexato e em remissão estável sem esteroides (por pelo menos 6 meses) foram prospectivamente recrutados para o estudo. Depois a terapia com infliximab foi retirada e, após a última infusão, a terapia imunossupressora foi mantida numa dose estável. Deste modo, depois de um período médio de monitorização de 28 meses, foram observadas 52 recaídas; contudo o retratamento com infliximab foi bem tolerada e induziu remissão em 88% destes últimos doentes. É importante frisar que doentes com baixo risco de recaída podem ser identificados através de uma combinação de marcadores biológicos e endoscópicos. Deste modo, em doentes com remissão endoscópica e com biomarcadores normais poder-se-á ponderar suspender os agentes biológicos. Contudo, tal como a azatioprina, também se devem discutir os potenciais riscos e os benefícios com o doente.(13,30,47)

### **3.6 Cirurgia para o tratamento da Doença de Crohn**

O tratamento cirúrgico da Doença de Crohn mudou consideravelmente na última década, como resultado da evolução da terapia médica. Os cuidados desta doença inflamatória intestinal estão, agora principalmente, nas mãos de gastroenterologistas, o que os obriga a entender o valor da cirurgia em termos de alívio dos sintomas e equilíbrio destes contra os riscos do procedimento, de modo a que possa ser oferecida a melhor terapia no momento ideal. Assim, a cirurgia e a terapêutica medicamentosa devem ser consideradas como tratamentos complementares para a Doença de Crohn (tradicionalmente). Contudo, isto pode mudar porque os fármacos estão a evoluir rapidamente e o alívio sintomático dos sintomas pode ser obtido por tratamento médico secundário ou terciário e, deste modo, a cirurgia pode então ser remetida para o tratamento de último recurso. É importante reconhecer que esta possui um risco implícito pois os doentes que são submetidos à cirurgia vão ter uma doença mais complicada e são mais suscetíveis de estar em risco de complicações sépticas.(30)

Existem várias evidências científicas de que a ressecção extensa não é necessária e pode ser potencialmente prejudicial. Por conseguinte, a tendência é deixar de tratar o intestino doente e lidar apenas com a parte do intestino responsável pelos sintomas que

invocaram o tratamento cirúrgico. Assim, o risco de síndrome do intestino curto, devido à extensa ressecção intestinal, é provavelmente muito menor com esta estratégia. Quando os doentes com Doença de Crohn acabam com incapacidade intestinal, esta é normalmente uma consequência de várias operações dentro de um curto período de tempo, depois da primeira operação ter falhado devido a complicações sépticas, ou outras, em vez de operações ao longo de vários anos para as recidivas da doença.(30)

### **3.6.1 Doença de Crohn no intestino delgado e no íleo terminal**

#### **Doença localizada no íleo e/ou no ceco (íleo terminal)**

Os doentes que se enquadram nesta doença com sintomas obstrutivos, mas sem qualquer evidência significativa de inflamação ativa, por exemplo, avaliada por níveis de proteína C-reativa, devem ser tratados através de cirurgia. Note-se que, na Doença de Crohn localizada no íleo terminal, a primeira cirurgia deve ser considerada como a primeira escolha para doentes com sintomas obstrutivos refratários após o tratamento farmacológico inicial com esteroides. Contudo, os doentes com Doença de Crohn que afeta um máximo de 30 cm do íleo e/ou do ceco e com sintomas apreciáveis (CDAI >220), mas sem obstrução iminente, respondem bem ao tratamento com esteroides, no entanto, este grupo de doentes quase sempre requer cirurgia durante a evolução da doença. Após a ressecção, estudos de longo prazo demonstraram que 50% dos doentes podem nunca exigir uma cirurgia adicional (ou seja, podem não ter os sintomas da mesma gravidade novamente). Em contrapartida não há estudos de acompanhamento a longo prazo (superiores a 15 anos) dos resultados do tratamento farmacológico, logo, não se sabe se existem diferenças da qualidade de vida dos doentes tratados com terapêutica farmacológica em oposição à cirúrgica, com esta longa duração de acompanhamento. Se, no entanto, o doente teve alguma ressecção no íleo terminal e ocorreu estenose da anastomose (ou seja, se após a remoção cirúrgica da parte do intestino afetada, os extremos do intestino se uniram para restaurar a continuidade intestinal e, depois, este canal orgânico restringiu-se), a dilatação endoscópica pode ser uma boa opção antes de se iniciar uma ressecção intestinal.(19,30,91)

### **Abcesso concomitante**

A Doença de Crohn ativa do intestino delgado com um abcesso abdominal concomitante deve ser, preferencialmente, controlada com antibióticos, drenagem ampla (para abscessos de grandes dimensões ou recidivantes) ou por punção (para dimensões reduzidas, apesar de poder não resultar com alguns abscessos), seguida por ressecção, se necessário. Se existirem sintomas obstrutivos, é aconselhável a drenagem por punção e a ressecção; caso não haja sintomas obstrutivos, deve-se considerar a drenagem seguida de tratamento farmacológico, dependendo da situação clínica.(30,92)

### **Estenosoplastia**

A estenosoplastia (ou seja, uma técnica cirúrgica em que a área constringida é alargada sem remover qualquer segmento do intestino delgado, em que o cirurgião abre o intestino delgado ao longo da área de estrangulamento e depois fecha o corte transversalmente) é uma alternativa segura à cirurgia de ressecção da Doença de Crohn no jejunum e no íleo, incluindo recidivas no íleo e/ou no cólon, com resultados semelhantes a curto e a longo prazo. A estenosoplastia convencional é aconselhável quando o comprimento da estenose é menor que 10 cm, mas não é aconselhável quando existem várias estenoses num segmento curto e onde o comprimento do intestino é suficiente para evitar o síndrome do intestino curto (aqui é preferível a ressecção). No entanto, na Doença de Crohn extensa, com segmentos intestinais longos constringidos, onde a ressecção comprometeria o comprimento efetivo do intestino delgado (bem como levaria a conseqüentes deficiências nutricionais graves), pode-se tentar a estenosoplastia não convencional (como a estenosoplastia isoperistáltica).(30,92)

### **Técnica anastomótica**

Existem evidências de que uma anastomose ampla latero-lateral é a técnica preferida pois relaciona-se com uma melhor evolução da Doença de Crohn, apesar de não afetar a taxa de recidivas.(30,92) Por exemplo, uma meta-análise mostrou que, das 712 anastomoses em 661 doentes, a anastomose ampla latero-lateral, após a ressecção no íleo e/ou no cólon para a Doença de Crohn, foi associada a uma diminuição da taxa de fístulas e de complicações pós-operatórias gerais.(93)

### **Ileíte coincidente**

A ileíte terminal que se assemelha à Doença de Crohn, encontrada através de uma laparotomia ou laparoscopia por suspeita de apendicite, não deve ser rotineiramente submetida a ressecção, já que é praticamente impossível diferenciar entre Doença de Crohn ou enterite infecciosa (por exemplo, por espécies *Yersinia*). Só quando a história do doente indica sintomas obstrutivos por mais do que alguns dias ou o intestino proximal está dilatado e a parede do intestino inflamado parece típica da Doença de Crohn com *fat wrapping* (como referido na Tabela 2.2), apenas um cirurgião experiente é que justifica a realização de uma ressecção primária.(30)

### **Ressecção laparoscópica**

A laparoscopia deve ser preferível para ressecções no íleo e/ou no cólon na Doença de Crohn, já que está disponível especialização adequada. Vários estudos, durante os últimos anos, têm mostrado que a ressecção laparoscópica leva a uma cicatriz menor e a outros benefícios, nomeadamente: recuperação mais rápida da função intestinal normal (retorno das evacuações e recuperação de uma dieta regular), menor tempo de internamento (e menores custos), menor morbidade pós-operatória, menor taxa de complicações e redução da mortalidade, ao comparar com a cirurgia convencional.(94) Para além disso, também pode haver um benefício em reduzir hérnias ventrais e em diminuir a formação de aderências intestinais pós-operatórias. Assim, deve-se considerar a cirurgia laparoscópica para a Doença de Crohn como a abordagem operativa preferida para ressecções primárias. No entanto, em casos mais complexos (abscessos intra-abdominais ou fístulas) ou ressecções recorrentes, não há provas suficientes para a cirurgia laparoscópica recomendada como técnica de primeira escolha, o que pode levar a considerar uma laparotomia, para garantir a segurança do doente.(30)

## **3.6.2 Doença de Crohn no cólon**

### **Doença localizada no cólon**

Se é necessária uma cirurgia para a Doença de Crohn localizada no cólon (menos do que um terço do cólon envolvido), então é preferível a ressecção apenas da parte

afetada, apesar de resultar numa maior taxa de recidivas (62% aos 5 anos) que a coloproctomia (no entanto, a maioria concorda que a escusa desta última cirurgia geralmente compensa o aumento do risco de recorrência).(30,92)

### **Doença multissegmentada no cólon**

Podem-se considerar duas ressecções segmentares para um doente com uma indicação estabelecida para a cirurgia, quando a doença macroscópica afeta ambas as extremidades do cólon. Contudo, as decisões devem-se tomar de acordo com as preferências individuais de cada doente e de cada cirurgião, já que a maioria dos especialistas apresentam soluções diferentes para estes casos em que, por exemplo, apenas metade dos peritos consideram que a ressecção segmentar da doença macroscópica e duas anastomoses são aceitáveis.(30)

### **Dilatação de estenoses**

A dilatação endoscópica de estenoses na Doença de Crohn (leve ou moderada) é uma técnica preferida para a gestão das estenoses curtas acessíveis. Uma revisão recente de 13 estudos, frequentados por 347 doentes com Doença de Crohn tratados com dilatação endoscópica para estenoses pós-cirúrgicas, relatou uma taxa de sucesso técnico de 86% e o comprimento das estenoses não superior a 4 cm foi associado como um resultado livre de cirurgia, embora as principais complicações, incluindo perfuração terem ocorrido em 2%.(91) Logo, a dilatação endoscópica é eficaz e segura, especialmente para recidivas após ressecções no íleo e/ou no cólon, adiando a cirurgia por uma média de 3 anos. Esta técnica só deve ser executada em instituições com apoio cirúrgico (a maioria dos especialistas considera que a dilatação de uma estenose na Doença de Crohn deve ser feita apenas em instituições com um serviço de cirurgia de 24 horas, mas a literatura não fornece nenhuma orientação sobre isso, apesar da perfuração e outras complicações que necessitem de intervenção cirúrgica poderem ocorrer).(30)

### **Estenosoplastia no cólon**

Esta técnica não é recomendada no cólon (segundo os especialistas), apesar de não haver literatura suficiente que suporte esta recomendação, já que uma preocupação em

particular é o aumento da probabilidade de cancro numa estenose no cólon, em comparação com o intestino delgado.(30)

### **Coloprotectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal**

Todas as evidências disponíveis sugerem que em doentes com diagnóstico fidedigno da Doença de Crohn, após a coloprotectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal há taxas de complicações e de falha maiores, como estenoses da anastomose e incontinência (relatadas até 50% em análises retrospectivas). Assim, metade dos especialistas estão preparados para recomendar a coloprotectomia referida para um doente com Doença de Crohn prolongada, desde que não haja sinal de envolvimento no intestino delgado nem de doença perianal e que o doente esteja disposto a aceitar um aumento do risco de complicações. Neste momento, a coloprotectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal não é recomendada em doentes com Doença de Crohn.(30,92)

### **3.6.3 Cirurgia e Medicação**

Relativamente à terapia anti-TNF após a cirurgia, permanece controverso se existem taxas maiores de complicações pós-operatórias de uma cirurgia abdominal durante ou após a terapia anti-TNF (TNF $\alpha$  é uma citocina muito importante na resposta imunitária, logo a inibição pela terapia anti-TNF pode potencialmente levar a complicações pós-operatórias graves). Por exemplo, Appau e colaboradores compararam os resultados de 30 dias de pós-operatório em doentes com Doença de Crohn tratados com infliximab nos 3 meses anteriores à ressecção no íleo e no cólon.(95) Depois, observou-se que o grupo que tinha recebido infliximab e o que não tinha recebido tiveram características da doença semelhantes. Contudo, numa análise multivariada deste estudo, o uso de infliximab foi associado com 30 dias de readmissão no pós-operatório ( $p = 0,045$ ), sepsia ( $p = 0,027$ ) e abscesso intra-abdominal ( $p = 0,005$ ). Assim, este estudo contradiz estudos anteriores em que o tratamento anti-TNF não foi associado a um aumento da taxa de complicações pós-operatórias. Deste modo, o intervalo de segurança (ou seja, tempo ideal entre o tratamento com um fármaco anti-TNF e a cirurgia abdominal) continua, ainda, a ser determinado, já que a farmacocinética dos anticorpos

monoclonais é tal que as concentrações terapêuticas geralmente persistem depois de uma infusão durante, pelo menos, 8 semanas.(30)

Quanto aos esteroides, 20 mg de prednisolona por dia ou equivalente por mais por mais de seis semanas é um fator de risco para complicações cirúrgicas (pois alguns estudos indicam que os doentes que tomam uma dose maior que 20 mg de prednisolona durante mais de 6 semanas têm um risco aumentado de complicações pós-operatórias). Portanto, os corticosteroides devem ser desmamados, se possível.(30,40)

A azatioprina pode seguramente ser continuada durante a após todo o período perioperatório (que inclui desde os períodos pré-operatório a pós operatório), pois a azatioprina não aumenta o risco de complicações cirúrgicas.(30)

### **3.6.4 Tomada de decisão cirúrgica**

Na Doença de Crohn complicada, a cirurgia numa fase inicial é uma alternativa válida ao tratamento farmacológico. Por exemplo, é importante que os doentes com abscessos devido a fístulas internas (entéricas, anorretais, vesicovaginais e/ou enterovesicais) e/ou estenoses de segmentos do intestino sejam considerados para a cirurgia numa fase relativamente precoce da doença, em vez de um tratamento imunossupressor prolongado que pode aumentar o risco de sepsia e levar a uma capacidade de cicatrização comprometida. Um estudo recente mostrou que a cirurgia precoce prolonga a remissão clínica, em relação à cirurgia realizada durante o curso da doença, mas a história natural da doença não é modificada.(96) Ou seja, nestes casos complexos, a cirurgia precoce pode, na realidade, ser a abordagem *top-down* preferida e, por outro lado, também pode ser vista como uma alternativa terapêutica aos medicamentos imunossupressores, em vez de um último recurso.(30)

Uma parte essencial do tratamento cirúrgico envolve a seleção dos doentes para a cirurgia e esta aptidão para a cirurgia inclui fatores nutricionais, médicos, sociais e psicológicos. Recentemente, um estudo prospetivo referiu que fumar não parece predispor a complicações para os doentes com Doença de Crohn submetidos a cirurgia, contudo os fumadores (tanto os atuais como os que já cessaram) têm uma qualidade de vida persistentemente reduzida, em comparação com os não fumadores após a cirurgia.(23) Logo, o tabagismo pode ser um fator de risco para a recorrência pós-operatória e todos os doentes com Doença de Crohn devem ser recomendados para uma cessação tabágica antes da cirurgia. Embora não haja muitas evidências, os doentes

nutricionalmente comprometidos com grande perda de peso (superior a 10% em 3 meses) são suscetíveis de beneficiar de um período de suporte nutricional pré-operatório e, muitas vezes, necessitam de nutrição parentérica. Os doentes com níveis baixos de albumina no sangue têm geralmente sepsia descontrolada e podem ou não ser nutricionalmente comprometidos, logo podem beneficiar de drenagem da sepsia com suporte nutricional.(30)

### **3.7 Recidivas pós-operatórias da Doença de Crohn**

#### **3.7.1 Epidemiologia da Doença de Crohn pós-operativa**

Na história natural da Doença de Crohn, a ressecção intestinal é quase inevitável uma vez que cerca de 80% dos doentes necessitam de cirurgia em algum momento. A cirurgia não é, infelizmente, curativa, já que a doença se repete inexoravelmente em muitos doentes. A taxa de recidivas pós-operatórias varia de acordo com a definição utilizada: clínicas, endoscópicas, radiológicas ou cirúrgicas. Contudo é mais baixa quando a taxa de ressecções repetidas é considerada, é intermédia quando são usados os índices clínicos e mais alta quando a endoscopia é empregue como instrumento de diagnóstico. Por exemplo, os dados de monitorização endoscópica dos doentes, após a ressecção da Doença de Crohn do íleo terminal, têm mostrado que, na ausência de tratamento, a taxa de recidivas pós-operatórias é entre 65 e 90%, dentro de 12 meses, e entre 80 e 100% no prazo de 3 anos após a cirurgia; enquanto a taxa de recidivas clínicas sem tratamento é entre 20 a 25% por ano. Assim, demonstrou-se que a evolução da Doença de Crohn no período pós-operatório é melhor prevista pela gravidade das lesões endoscópicas, já que os sintomas, de fato, aparecem apenas quando as lesões graves estão presentes e não é raro observar em doentes com lesões recidivantes bastante avançadas na endoscopia que permanecem assintomáticas. Por estas razões, os índices clínicos, tais como o CDAI, têm baixa sensibilidade na discriminação entre doentes com e sem recidiva pós-operatória.(12)

#### **3.7.2 Prevenção de recidivas pós-operatórias**

O tabagismo, a cirurgia intestinal prévia (como a apendicectomia), o comportamento de doença penetrante, a localização perianal e a ressecção extensa do

intestino delgado são considerados fatores preditivos de recidivas precoces pós-operatórias após ressecção no íleo e/ou no cólon. Deste modo, a ausência de tratamento profilático está associado a um maior risco de recaída.(12,23)

### **3.7.3 Diagnóstico de recidivas pós-operatórias**

A avaliação clínica, incluindo medições de atividade da doença, marcadores de fase aguda (tais como os marcadores do soro ou fecais, como a lactoferrina e a calprotectina) ou sintomas clínicos são utilizados durante o acompanhamento da Doença de Crohn, mas os seus valores continuam a ser determinados. Por exemplo, o CDAI não foi especificamente validado no período pós-operatório, pois têm sido relatadas uma sensibilidade de 30%, mas uma especificidade de 89% para este índice. Nem sempre os sintomas clínicos são facilmente distinguíveis de outras condições pós-operatórias, como a dor devido à obstrução causada pelas aderências pós-operatórias, cálculos ou falta de motilidade; e diarreia devido à má absorção dos sais biliares ou crescimento bacteriano anormal. Note-se que os doentes com marcadores bioquímicos de atividade, nomeadamente a proteína C-reativa e a calprotectina, têm maior probabilidade de recidivas.(12,13)

A ileocolonosopia é o procedimento principal para o diagnóstico de recidivas pós-operatórias, ao definir a presença e a gravidade das recidivas morfológicas (que podem ocorrer dentro de algumas semanas ou meses após a cirurgia) e prever a evolução clínica. Assim, a ileocolonosopia é recomendada durante o primeiro ano após a cirurgia, onde as decisões de tratamento podem ser afetadas. A ultrassonografia transabdominal, a enterografia por RMN e a cápsula endoscópica do intestino delgado são métodos de diagnóstico menos invasivos que emergem como instrumentos alternativos para a identificação de recidivas pós-operatórias (já que mostram ter sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos comparáveis com a ileocolonosopia).(12,14)

### **3.7.4 Profilaxia farmacológica**

Todos os doentes devem ser encorajados a uma cessação tabágica após a cirurgia para a Doença de Crohn. Deste modo, a profilaxia (que é melhor iniciada dentro das duas primeiras semanas de cirurgia, apesar de um início precoce não ter sido comprovado ser

superior ao tratamento posterior) deve ter uma duração de, no mínimo, 2 anos e é recomendada após a ressecção do intestino delgado. Neste caso, as tiopurinas são mais eficazes que a messalazina ou que os antibióticos nitroimidazol por si só (em que as doses eficazes de azatioprina variam entre 2 e 2,5 mg/kg/dia) para a prevenção das recidivas clínicas e endoscópicas e, em doentes com fatores de risco para recidiva pós-operatória precoce, os fármacos de escolha são a azatioprina ou 6-mercaptopurina (tiopurinas). É importante frisar que doses altas de messalazina (4 g/dia) são uma opção para doentes com ressecção ileal isolada. Os antibióticos nitroimidazol (como o metronidazol a 20 mg/kg/dia) também têm mostrado ser eficazes depois de ressecção no íleo e/ou no cólon mas têm sido menos bem tolerados. No entanto, ainda não existem dados suficientes sobre a prevenção de recaídas pós-operatórias por terapias anti-TNF. Contudo, recentemente, o infliximab mostrou ser mais eficaz do que a azatioprina na diminuição de recidivas histológicas, mas não nas endoscópicas nem nas clínicas após a ressecção curativa n íleo e/ou no cólon em doentes de alto risco com Doença de Crohn.(97) A administração da adalimumab após a ressecção intestinal também mostrou ser muito eficaz na prevenção de recidivas endoscópicas e clínicas da Doença de Crohn.(98) Assim, são necessários outros estudos maiores para confirmar estas vantagens terapêuticas e mostrar as implicações económicas da terapia biológica neste campo. Contudo, em situação de cirurgia intestinal na Doença de Crohn, está indicado o recurso a imunossuppressores e agentes biológicos como terapêutica de redução das recidivas pós-operatórias.(12,13,23)

### **3.8 Doença de Crohn fistulizante**

A Doença de Crohn fistulizante compreende fístulas que aparecem na região perianal (que são as mais comuns), em conjunto com aquelas que se comunicam entre o intestino e outros órgãos (fístulas anorretais, vesicovaginais e/ou enterovesicais) ou a parede abdominal (fístulas enterocutâneas). A ocorrência das fístulas perianais tem variado entre 21 e 23% e a sua prevalência varia de acordo com a localização da doença. Por outro lado, a doença perianal pode preceder ou aparecer simultaneamente com sintomas intestinais. Assim, os principais aspetos a serem levados em conta no planeamento de uma estratégia para o tratamento de fístulas da Doença de Crohn são localizar a origem e a anatomia da fístula; avaliar se a origem da alça intestinal é uma inflamação ou uma estenose; identificar ou excluir sepsia local (abscesso); determinar

quais os órgãos que são afetados e qual a sua contribuição para os sintomas sistêmicos ou comprometimento da qualidade de vida; e avaliar o estado nutricional do doente.(12)

### **3.8.1 Diagnóstico de fístulas perianais**

O procedimento inicial deve ser uma RMN pélvica porque esta é uma técnica precisa (que varia entre 76 e 100%) e não invasiva, embora não seja necessário ser um procedimento de rotina quando é uma fístula simples. Por conseguinte, a examinação das fístulas sob anestesia é considerada o procedimento principal, apenas com a responsabilidade de um cirurgião experiente, em que se pode permitir uma cirurgia concomitante, mas é muito importante obter o consentimento informado do doente, devido às possíveis descobertas inesperadas. Uma ultrassonografia anorretal requer experiência, mas pode ser equivalente à RMN pélvica para completar a examinação sob anestesia se a estenose retal for excluída, pois tem uma precisão que varia entre 56 e 100%. Note-se que a fistulografia não é recomendada. Por outro lado, uma vez que a presença de inflamação no reto e no cólon sigmoide concomitante tem relevância prognóstica e terapêutica, devem-se realizar retossigmoidoscopias de rotina desde a avaliação inicial.(12)

### **3.8.2 Tratamento da Doença de Crohn fistulizante**

A presença de um abscesso perianal (que normalmente é a causa da dor perianal) deve ser descartada (ou seja, este deve ser drenado) por uma questão de urgência. Ora, para fístulas perianais simples, é importante saber se estas são sintomáticas e, se não o forem, nada tem de ser feito. Somente quando as fístulas simples são sintomáticas, as opções recomendadas são a fistulotomia ou o *Seton* não cortante (em que, através de um material não absorvível, como um fio de sutura, todo o trajeto fistuloso vai sendo apertado e, depois, a fibrose vai fixar e impedir a retração do esfíncter, com o objetivo de promover a cicatrização do trajeto e prevenir a infeção). Os antibióticos, metronidazol (750 a 1500 mg/dia) ou ciprofloxacina (1000 mg/dia), devem ser adicionados à terapêutica.(12,92)

Relativamente às fístulas complexas, devem ser recomendados a drenagem de abscesso e a colocação de *Seton*, mas o momento da remoção depende de terapia subsequente. Assim, se a Doença de Crohn ativa (inflamação propriamente dita) estiver presente, esta deve ser tratada em conjunto com o tratamento cirúrgico de fístulas

adequado (como por exemplo, a fistulotomia e/ou a proctectomia). Deste modo, os antibióticos e a azatioprina ou a 6-mercaptopurina devem ser usados como terapêutica de primeira linha para a Doença de Crohn fistulizante em combinação com a terapia cirúrgica. O infliximab ou o adalimumab devem ser utilizados como segunda opção de tratamento médico. As infusões de 5 mg/kg de infliximab, nas semanas 0, 2 e 6 e a cada 8 semanas seguintes, induzem encerramento completo das fístulas perianais e reduzem a hospitalização e a cirurgia. Quanto ao adalimumab, este também é eficaz na cessação da drenagem de todos os orifícios da fístula, mesmo com dosagens diferentes de indução da remissão. Note-se que há ensaios clínicos com dados pertinentes que mostram que existem outras terapias que podem ser eficazes no tratamento da Doença de Crohn fistulizante, tais como o certolizumab pegol, tacrolimus, nutrição entérica ou parentérica, metotrexato, talidomida, fatores estimuladores das colónias de granulócitos, entre outros, mas ainda não podem ser recomendadas porque não existem estudos controlados.(10,12,20,43,53,56)

Quanto à terapia contínua, azatioprina ou 6-mercaptopurina, infliximab ou adalimumab, *Seton* de drenagem ou uma combinação de drenagem e a terapia farmacológica devem ser utilizadas como terapia de manutenção, cujas terapias devem ser usadas durante, pelo menos, um ano. Em caso de falha da terapia anti-TNF, a utilização de azatioprina ou 6-mercaptopurina ou metotrexato com antibióticos como tratamento adjuvante, é a terapêutica de primeira linha.(12)

### **3.9 Tratamento das manifestações extraintestinais**

Relativamente à artrite periférica, há apoio geral para o uso do tratamento a curto prazo com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), injeções locais de esteroides e fisioterapia, enquanto a sulfassalazina tem uma função importante na artrite periférica persistente. Mas quanto à artropatia axial, deve-se tratar com fisioterapia intensiva, associada com AINEs, mas as preocupações de segurança significam que é melhor evitar o tratamento a longo prazo com AINEs, se for possível. A sulfassalazina, o metotrexato e a azatioprina são geralmente ineficazes ou apenas marginalmente eficazes. Contudo, a eficácia da terapia anti-TNF está bem estabelecida em doentes com espondilite anquilosante e Doença de Crohn intolerante ou refratária aos AINEs.(12)

Por outro lado, os doentes em tratamento com esteroides ou com redução da densidade óssea devem receber suplementos de cálcio e vitamina D e os doentes com

fraturas estabelecidas devem ser tratados com bifosfonatos (note-se que a eficácia da prevenção primária de fratura com bifosfonatos não tem sido demonstrada em doentes com Doença de Crohn). Além disso, a reposição hormonal de rotina em mulheres pós-menopáusicas não se justifica devido ao risco de efeitos secundários, mas os homens com baixos níveis de testosterona podem beneficiar da sua administração terapêutica.(12)

Quanto às manifestações cutâneas e oculares, o tratamento do eritema nodoso geralmente é baseado no da Doença de Crohn subjacente, em que os corticosteroides sistêmicos são, normalmente, necessários. No entanto, o pioderma gangrenoso é inicialmente tratado com esteroides sistêmicos, inibidores da calcineurina ou infliximab. A episclerite pode não exigir um tratamento específico, mas normalmente responde aos esteroides tópicos. A uveíte é tratada com esteroides em que podem ser necessárias o uso de ambas as vias (tópica e sistémica), mas é importante frisar que a terapia imunossupressora tem sido considerada útil em casos resistentes.(12)

A colangite esclerosante primária parece responder ao ácido ursodesoxicólico, pois melhora os testes de função hepática anormais, pode melhorar (a uma dose de 20 mg/kg) o prognóstico e, talvez, irá reduzir o risco de cancro do cólon nestes doentes. Contudo a doença hepática avançada pode necessitar de transplante. Relativamente à profilaxia antitrombótica, esta deve ser considerada em todos as doentes hospitalizados com Doença de Crohn (por exemplo, deve-se considerar a administração de heparina de baixo peso molecular para qualquer mulher grávida com Doença de Crohn que teve alguma recaída, que está internada no hospital ou que tem outros fatores de risco identificados), em que o tratamento do tromboembolismo venoso na Doença de Crohn deve seguir as opções de terapia antitrombótica estabelecidas, tendo em conta o potencial risco aumentado de hemorragia. (12,24)

## 4. Doença de Crohn em crianças e adolescentes

De acordo com a literatura recente, a incidência da Doença de Crohn em crianças e adolescentes está a aumentar a nível mundial, de 2,5 a 11,4 por 100000 habitantes (com uma prevalência estimada de 58/100000) e aumentou em toda a Europa na última década. A doença apresenta-se antes dos 18 anos e até mesmo em crianças muito jovens (idade inferior a 2 anos) em até 20% dos doentes. Assim, existem diagnósticos diferenciais específicos que são particularmente relevantes para crianças com suspeita de Doença de Crohn, incluindo distúrbios de imunodeficiência primária. No início desta doença inflamatória intestinal pediátrica a componente genética é mais dominante e, portanto, a recorrência no seio da família é mais prevalente do que nos adultos. Assim, existem claras diferenças entre a Doença de Crohn nos adultos e crianças ou adolescentes em termos de história natural, de impacto sobre o doente e de estratégia terapêutica apropriada. A infância é um período de mudanças físicas e dinâmicas, de crescimento e desenvolvimento ósseo, juntamente com a maturação emocional. Deste modo, o fenótipo da Doença de Crohn nos jovens é diferente do fenótipo no início da doença no adulto, com uma distribuição mais extensa na apresentação, cuja extensão da doença durante os primeiros 2 anos de diagnóstico está presente em, aproximadamente, um terço dos doentes (ou seja, nas crianças ou adolescentes esta doença está associada a uma evolução mais agressiva). Uma das outras características que são relevantes para a Doença de Crohn pediátrica é a deficiência no crescimento, que está presente no momento do diagnóstico entre 10 e 40% das crianças afetadas, bem como um pico de massa óssea (na adolescência). O risco cumulativo de progressão para Doença de Crohn complicada (como a fistulizante) é semelhante ao dos adultos, mas se for considerado o início precoce da doença, as crianças são mais suscetíveis de serem submetidas à cirurgia na idade adulta jovem. Não obstante, a doença crónica que se apresenta na infância e na adolescência pode estar associada com a morbilidade psicológica acentuada o que pode impactar sobre a educação, os relacionamentos, o desenvolvimento psicosssexual e a adesão à terapêutica.(12,78)

#### **4.1 Diagnóstico**

Crianças e adolescentes com suspeita de Doença de Crohn requerem uma história e uma análise minuciosas, incluindo a avaliação da velocidade de crescimento e o desenvolvimento da puberdade, pois os exames laboratoriais normais não excluem o diagnóstico desta doença inflamatória intestinal. Caso haja níveis normais de marcadores fecais para medir a atividade da inflamação intestinal, como a calprotectina ou a lactoferrina, é pouco provável que a doença ativa esteja situada no trato gastrointestinal inferior, o que pode orientar a uma necessidade de investigação invasiva. Assim, a investigação inicial deve consistir em colonoscopia (incluindo intubação no íleo terminal, ou seja, ileocolonosopia) com biópsias múltiplas, endoscopia digestiva alta (ou esofagogastroduodenoscopia) com biópsias múltiplas e exames imagiológicos do intestino delgado (tendo especial atenção em reduzir, ao mínimo, a exposição à radiação ionizante).(12,99)

#### **4.2 Tratamento**

O tratamento farmacológico da Doença de Crohn em crianças está a ser direcionado para uma abordagem mais agressiva na apresentação da doença para aliviar os sintomas, otimizar o crescimento e melhorar a qualidade de vida (com a menor taxa de toxicidade dos medicamentos possível), mas a cicatrização da mucosa intestinal, caso seja necessária, é um dos objetivos principais do tratamento (pois pode potencialmente alterar a história natural da doença e diminuir a necessidade de cirurgia). Ou seja, agentes biológicos e imunossuppressores, como azatioprina, devem ser introduzidos previamente na terapêutica para evitar o progresso da doença em doentes selecionados, já que também pode cicatrizar a mucosa e induzir remissão livre de esteroides, como acontece nos adultos. É importante frisar que a falta de controlo da inflamação e de monitorização do crescimento linear e da saúde do osso pode resultar em crianças não atingirem o seu potencial genético de crescimento e terem um risco aumentado de fraturas. Apesar das evidências de ensaios clínicos em crianças com Doença de Crohn serem escassas e, devido a isto, as decisões de tratamento são muitas vezes baseadas na extrapolação a partir da literatura adulta, alguns ensaios clínicos de boa qualidade foram realizados durante os últimos anos, o que forneceram a base para as decisões terapêuticas. Assim, o tratamento inicial da Doença de Crohn pediátrica depende da gravidade e da distribuição da doença

e, por outro lado, os fatores que podem ser considerados como potencialmente preditivos de mau prognóstico podem ser os seguintes: úlceras profundas no cólon na endoscopia, doença grave persistente apesar da terapia de indução adequada, doença extensa, atraso do crescimento acentuado, osteoporose severa, Doença de Crohn penetrante e/ou estenosante no início ou Doença de Crohn fistulizante grave.(12,78)

Relativamente à indução da remissão, tanto a nutrição entérica exclusiva e os corticosteroides são eficazes, independentemente da atividade da doença ou localização. No entanto, a nutrição entérica exclusiva é mais vantajosa para as crianças pois está associada a menos efeitos secundários, a uma promoção mais rápida do crescimento, a uma redução da inflamação da mucosa, a maiores taxas de cicatrização desta última, a alteração da flora intestinal, a maior ganho de peso, a um aumento dos níveis de vitamina D, a um aumento da remodelação óssea e a melhor qualidade de vida após o tratamento. Deste modo, como primeira linha de tratamento da Doença de Crohn pediátrica considera-se a nutrição entérica exclusiva, entre 6 a 8 semanas, para induzir a remissão (em vez de corticosteroides). Contudo as fórmulas entéricas elementares não são mais eficazes em relação às fórmulas poliméricas e, por outro lado, a nutrição entérica parcial não deve ser usada para indução da remissão. Na Doença de Crohn ativa ligeira ou moderada, localizada no íleo terminal, o budesonida é eficaz e é preferível para induzir a remissão, em relação aos corticosteroides sistémicos, como a prednisolona, devido à taxa significativamente menor de efeitos secundários, mas o papel de budesonida no tratamento da Doença de Crohn grave ou extensa é incerto. A dose inicial de budesonida é de 9 mg, mas doses até 12 mg têm sido utilizadas para as primeiras 4 semanas de indução da remissão em crianças, em que depois deve haver um desmame entre as 10 e as 12 semanas. A dose oral recomendada de prednisona ou prednisolona para esta doença é, na maioria das crianças, de 1 mg/kg uma vez por dia, até um máximo de 40 mg/dia mas um aumento da dose de 1,5 mg/kg até um máximo de 60 mg/dia pode ser considerado, se a resposta não for satisfatória. Por outro lado, a função da messalazina, dos antibióticos e dos probióticos para induzir a remissão em crianças com Doença de Crohn ativa ainda não é clara. Contudo, recentemente, a azitromicina e a rifaximina mostraram que podem ser úteis para a indução da remissão em crianças com doença leve ou moderada. No entanto, os antibióticos, como o metronidazol (10 a 20 mg/kg) ou a ciprofloxacina (20 mg/kg), são recomendados para o tratamento não só, da Doença de Crohn fistulizante, nomeadamente, fístulas perianais, mas também, de sepsia relacionada com a doença, de abscessos ou de crescimento bacteriano anormal.(12,74,78)

Na terapia de manutenção da Doença de Crohn pediátrica, nem prednisolona ou prednisona, nem budesonida devem ser usados. A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg por dia) ou a 6-mercaptopurina (1,0 a 1,5 mg/kg diariamente) são eficazes para a manutenção da remissão livre de esteroides, entre 8 e 14 semanas, e deve-se considerar a sua introdução precoce, no momento da indução da remissão com corticosteroides ou nutrição entérica exclusiva, como parte do esquema de tratamento em doentes pediátricos recém-diagnosticados com a Doença de Crohn grave ou extensa. O metotrexato, por via subcutânea ou intramuscular, também é eficaz na manutenção da remissão livre de esteroides em crianças com um mau prognóstico (tal como as tiopurinas) e tanto pode ser usado como terapia primária, como pode ser utilizado em doentes resistentes ou intolerantes à azatioprina ou à 6-mercaptopurina, com administração concomitante de folatos. A dose normal de metotrexato é de 15 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal uma vez por semana até uma dose máxima de 25 mg; e, depois de uma remissão completa e sustentada com marcadores inflamatórios normais, pode-se reduzir a dose para 10 mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana até um máximo de 15 mg. A função da messalazina na manutenção da remissão na Doença de Crohn pediátrica não é clara, contudo, só é recomendada para ser usada em doentes selecionados com uma doença muito leve (com uma dose oral entre 50 e 80 mg/kg/dia até 4 g por dia).(12,78)

A terapia anti-TNF (como o infliximab e o adalimumab) é eficaz na indução da remissão em doentes com Doença de Crohn pediátrica, moderada ou grave, que são refratários ou intolerantes à terapia de indução inicial (ou até mesmo com terapia imunossupressora otimizada precocemente) ou em crianças com um mau prognóstico ou com manifestações extraintestinais graves. Esta terapia também é indicada como indução primária e terapia de manutenção para as crianças com Doença de Crohn fistulizante, com fístulas perianais, em combinação com antibióticos e com uma intervenção cirúrgica apropriada das lesões perianais. Por conseguinte, administrações regulares de terapia biológica conseguem manter a remissão em doentes com uma resposta inicial à mesma e podem ser eficazes no encerramento de fístulas, na diminuição da terapia com esteroides e, também, no crescimento, embora uma proporção significativa exigirá uma modificação da dose.(12,78)

A cirurgia eletiva deve ser considerada em crianças com doença resistente a terapias farmacológicas, especialmente em crianças no início da puberdade com deficiências de crescimento (já que a cirurgia está associada a um aumento significativo da velocidade de crescimento) e com Doença de Crohn localizada e com estenoses. Contudo, ao

contrário do adulto, deve-se prescrever uma terapia de manutenção após a remissão induzida cirurgicamente (por exemplo, com tiopurinas ou fármacos anti-TNF, que pode ser concomitante à nutrição entérica suplementar).(12,78)

É importante frisar que mesmo que haja algumas observações que mostram a eficácia da talidomida na Doença de Crohn pediátrica refratária (apesar dos inúmeros efeitos adversos e da teratogenicidade inerentes), não existem dados suficientes para recomendar o tratamento com talidomida. Contudo, este fármaco, caso seja utilizado, está restrito a um grupo muito selecionado de crianças com Doença de Crohn, como aquelas que não toleram ou não respondem à terapia anti-TNF.(12,78)

Por outro lado, deve ser dado apoio psicossocial aos doentes e às suas famílias (pois os adolescentes com Doença de Crohn podem ser mais deprimidos e ansiosos, com consequentes problemas sociais clinicamente significativos e pior qualidade de vida). Para além disso, o estado nutricional, o crescimento e o desenvolvimento na puberdade devem ser registados no momento do diagnóstico e durante a evolução da doença, pois as deficiências nutricionais deveriam ser tratadas vigorosamente. Por exemplo, a nutrição entérica parcial pode ser uma opção, em conjunto com outros medicamentos, para manter a remissão em crianças selecionadas (com Doença de Crohn muito leve ou com baixo risco de recaídas, por exemplo), mas não existem dados suficientes para recomendar este tipo de nutrição como terapia de manutenção autónoma. Relativamente a suplementos nutricionais, as preparações de ácidos gordos ómega-3 não são recomendadas para a manutenção da remissão, mas em combinação com outros fármacos, como a messalazina, estas preparações podem ser efetivas na manutenção da remissão da Doença de Crohn pediátrica.(12,76,78)

## 5. Doença de Crohn na gravidez

A Doença de Crohn não parece afetar a fertilidade quando a doença está inativa; no entanto a doença ativa leva à redução da fertilidade. Os doentes do sexo feminino que se submetem a cirurgia pélvica, ou em menor extensão, a cirurgia abdominal, correm o risco de função tubária prejudicada, o que aumenta a incidência de infertilidade em mulheres. Em doentes do sexo masculino, a excisão retal pode levar a problemas de impotência ou de ejaculação; mas não há comparação com a população geral. É importante frisar que não há evidências de que a terapia para a Doença de Crohn afeta a fertilidade em doentes do sexo feminino, mas a terapia com sulfassalazina, metotrexato e infliximab pode causar infertilidade em doentes do sexo masculino por causa de mudanças na qualidade do sêmen (apesar de ser reversível).(12,24)

Relativamente à influência da atividade da doença durante e após a gravidez, é aconselhável uma anterior remissão clínica para otimizar as hipóteses de concepção. Deste modo, os sinais e os sintomas tratam-se melhor se for de forma agressiva para evitar complicações, pois a Doença de Crohn é um risco para o parto prematuro e baixo peso ao nascer. Contudo, não existem dados suficientes sobre a morbidade materna e mortalidade fetal no momento da cirurgia. Por outro lado, se a concepção ocorre num momento de doença quiescente, o risco de recaída é o mesmo que em mulheres que não estão grávidas. No entanto, se a concepção ocorre num momento de Doença de Crohn ativa, dois terços das mulheres têm atividade persistente e destes dois terços irão piorar, logo a gravidez pode afetar a evolução natural da Doença de Crohn. É importante frisar que, tanto a atividade clínica, como as intervenções cirúrgicas diminuem com a gravidez e com o número de vezes que uma mulher deu à luz, que também vai ser influenciado pelo estado nutricional.(12)

As indicações para a cirurgia em mulheres grávidas com Doença de Crohn são as mesmas que para as doentes que não estão grávidas: obstrução, perfuração, hemorragia e abscesso. Contudo, deve-se considerar que na doente com Doença de Crohn grave, a doença contínua é um risco maior para o feto do que a intervenção cirúrgica.(12,24)

O tratamento farmacológico para a Doença de Crohn deve ser continuado, normalmente, durante a gravidez, porque os benefícios superam o risco da medicação. Assim, o uso de aminossalicilatos, corticosteroides e agentes biológicos não está significativamente associado a malformações ou resultados adversos em grávidas com

Doença de Crohn e aos seus filhos, mas os doentes tratados com sulfassalazina devem ser suplementados com ácido fólico. Caso haja recaídas, os aminossalicilatos e os corticosteroides são a terapia preferida e, devido à falta de efeitos secundários potenciais a medicamentos, a nutrição entérica exclusiva pode ser considerada como uma opção. Na maioria dos doentes, manter a remissão com o tratamento farmacológico supera os riscos potenciais de efeitos adversos dos fármacos, no entanto, estes benefícios e estes riscos devem ser discutidos com as decisões do doente. Em suma, os fármacos usados na Doença de Crohn seguros na gravidez são os aminossalicilatos (tópicos e orais), a sulfassalazina, os corticosteroides e as tiopurinas (a azatioprina e a 6-mercaptopurina). Por outro lado, os fármacos provavelmente seguros na gravidez são os biológicos (o infliximab, o adalimumab e o certolizumab), a ciclosporina, o tacrolimus, o budesonida e os antibióticos (o metronidazol e a ciprofloxacina). No entanto, os fármacos contraindicados na gravidez são o metotrexato e a talidomida. Note-se que as deficiências nutricionais, como ácido fólico, vitamina B12, ferro e vitamina D, também devem ser avaliadas e tratadas conforme necessário, em que, por exemplo, deve-se iniciar 1 mg de ácido fólico em todas as doentes com Doença de Crohn antes de uma gravidez.(12,24)

Quanto ao tratamento farmacológico aquando do momento da amamentação, este último não afeta de forma independente a atividade da Doença de Crohn. Deste modo, os aminossalicilatos (tópicos e orais), os corticosteroides (com 4 horas de intervalo, no mínimo, entre a administração de corticosteroides e a amamentação) e a sulfassalazina são considerados seguros. As tiopurinas (a azatioprina ou a 6-mercaptopurina) são excretadas em pequenas quantidades no leite materno, mas são consideradas provavelmente seguras, contudo a amamentação deve ser discutida por causa dos efeitos secundários desconhecidos a longo prazo no recém-nascido com o metabolismo no fígado imaturo. Todos os fármacos anti-TNF são prováveis de serem excretados no leite materno em quantidades muito pequenas, no entanto, ainda não foi relatado nenhum efeito adverso no pequeno número de crianças amamentadas pelas mães com esta terapia. Assim, o uso de terapia anti-TNF na mãe que amamenta precisa de ser cuidadosamente discutido e, se estiver disponível, deve-se considerar a monitorização destes fármacos biológicos e anticorpos no leite e nas crianças. Deste modo, podem-se considerar, para além das tiopurinas, como fármacos provavelmente seguros durante a amamentação, estas moléculas biológicas (o infliximab, o adalimumab e o certolizumab) e o tacrolimus. A segurança dos antibióticos (da ciprofloxacina e do metronidazol) e do budesonida ainda

é desconhecida, contudo, o metotrexato, a talidomida e a ciclosporina são contraindicados no momento da amamentação.(12,24)

## 6. Doença de Crohn e psicossomática

Os distúrbios psicológicos parecem ser uma consequência da doença e não a causa ou uma característica específica para a Doença de Crohn. Deste modo, o grau de sofrimento psíquico correlaciona-se com a gravidade da doença e prevê a qualidade de vida relacionada com a saúde, no entanto, a sua influência sobre a evolução da doença permanece controversa. Relativamente aos fatores psicológicos que influenciam a evolução da Doença de Crohn, não está claro se os episódios agudos podem desencadear recaídas, mas a maioria dos doentes consideram que o *stress* possa ter uma influência sobre a doença. Deste modo, as consequências psicossociais e a qualidade de vida relacionada com a saúde dos doentes devem ser levados em conta na prática clínica em visitas regulares, pois a evolução da doença pode ser melhorada através da combinação de gestão da automedicação com consultas centradas no doente. Por outro lado a avaliação médica do estado psicológico do doente pode exigir um atendimento psicológico adicional e uma recomendação de psicoterapia, se for necessário. Assim, as intervenções psicoterapêuticas são indicadas para os distúrbios psicológicos, como depressão, ansiedade, diminuição da qualidade de vida com sofrimento psíquico, bem como má adaptação ao lidar com a doença, mas a escolha do método psicoterapêutico depende do distúrbio psicológico e deve ser feito por especialistas, em que os psicofármacos devem ser prescritos para indicações definidas.(12)

## 7. Conclusão

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crónica, cuja causa ainda é desconhecida, mas os fatores inflamatórios, genéticos e ambientais (como o consumo de tabaco e o estilo de vida) e os microrganismos conferem suscetibilidade a esta doença. Ora, como sinais e sintomas, os mais frequentes são dor abdominal (com ou sem sangue) que podem provocar anemia, febre, perda de apetite, emagrecimento e, nas crianças, atraso no crescimento. Para além disso, a Doença de Crohn está associada a uma taxa de morbilidade elevada, principalmente nos países industrializados, e, por vezes, com sequelas que podem ser fatais.

Na prática clínica existe uma barreira que impede um diagnóstico otimizado, que é a falta de especificidade da doença. Contudo, nos últimos anos, tem-se assistido à realização de uma grande quantidade de investigação científica, não só dedicada ao diagnóstico da Doença de Crohn para prever a evolução e a atividade da mesma, mas também dedicada a novos métodos de tratamento (para além do convencional), de onde surgiu a terapia biológica, que é uma terapia inovadora e que permite uma melhoria significativa na qualidade de vida, menor frequência de hospitalizações e, conseqüentemente, redução de custos a longo prazo, relativamente aos encargos na saúde.

No entanto, apesar destes resultados promissores, é necessária mais pesquisa científica para obtenção de recomendações específicas para as famílias dos doentes (relativamente aos fatores ambientais ou genéticos). Por outro lado, a descoberta de outras moléculas de terapia biológica para o tratamento da Doença de Crohn, a cicatrização da mucosa intestinal, as fístulas perianais ou outras nesta doença, os doentes de grupos específicos ou com doenças concomitantes (crianças, grávidas ou diabéticos), as terapias combinadas (com o objetivo de, por exemplo, limitar o uso de esteroides) ou o desenvolvimento de outras formas farmacêuticas para doentes intolerantes às dos fármacos atualmente utilizados, podem ser alvos de uma investigação mais minuciosa.

O acompanhamento do farmacêutico é importante, pois para além de proporcionar a adesão à terapêutica e assegurar uma farmacovigilância contínua, pode, por exemplo, sugerir uma educação de cessação tabágica e de bons hábitos alimentares, bem como a uma verificação frequente do estado psicológico do doente, pois a tensão emocional pode influenciar a evolução da Doença de Crohn, o que vai desencadear ou agravar as crises.

## 8. Bibliografia

1. Monteiro E. Doença inflamatória intestinal (DII) em Portugal Breve introdução histórica. Em: Peixe B, Monteiro E, Magro F, Portela F, Cremers I, Deus JR, et al, editores. *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal*. Porto: Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal, 2007 [citado em 2014 15 junho]. p. 1–12. Disponível na Internet: <http://gedii.dogmasis.pt/op/document/?co=136&h=7fb83>
2. Chan J. The pharmacologic management of Crohn's disease. *Formulary* [revista em linha]. 2008 [citado em 2014 19 julho]; 43(3):93–104. Disponível na Internet: <http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary-journal/news/clinical/clinical-pharmacology/pharmacologic-management-crohns-disease#>
3. Andrade CS, Morna H. Urgências na Doença Intestinal Inflamatória Diagnóstico e Tratamento. Em: Rodrigues A, Silva A, Oliveira AP, Castanheira A, Andrade C, Fonseca C, et al, editores. *Situações Urgentes em Gastreenterologia*. Guimarães: Núcleo de Gastreenterologia dos Hospitais Distritais, 2006 [citado em 2014 15 junho]. p. 131–44. Disponível na Internet: <http://www.nghd.pt/pdfs/miolo.pdf>
4. Decher N, Krenitsky JS. Tratamento Nutricional nos Distúrbios do Trato Gastrointestinal Inferior. Em: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, editores. *Krause - Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 13ª Edição*. Rio de Janeiro: Saunders, 2013. p. 610–44.
5. Assche GV, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Em: European Crohn's and Colitis Organisation. European consensus, 24 setembro 2004; Praga. Viena, *Journal of Crohn's & Colitis* [revista em linha]; 2010 [citado em 2014 11 julho]. 4(1):7–27. Disponível na Internet: <http://www.ecco-jccjournal.org/article/S1873994609001469/fulltext>
6. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2004 [citado em 2014 9 julho]; 126(6):1504–17. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508504004627/fulltext>
7. Gilroy L, Allen PB. Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease?. *Clinical and Experimental Gastroenterology* [revista em linha]. 2014 [citado em 2014 13 setembro]; 7(1):163–72. Disponível na Internet: <http://dx.doi.org/10.2147/CEG.S45261>
8. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* [revista em linha]. 2014 [citado em 2014

- 27 agosto]; 63(4):588–97. Disponível na Internet: <http://gut.bmj.com/content/63/4/588.long>
9. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* [revista em linha]. 1986 [citado em 2014 29 agosto]; 91(6):1490–4. Disponível na Internet: [http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(86\)90206-4/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(86)90206-4/pdf)
  10. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* [revista em linha]. 2002 [citado em 2014 29 julho]; 359(9317):1541–9. Disponível na Internet: [http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736\(02\)08512-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/a/article/PIIS0140-6736(02)08512-4/fulltext)
  11. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* [revista em linha]. 1997 [citado em 2014 15 agosto]; 9(4):353–9. Disponível na Internet: [http://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/1997/04000/Clinical\\_uniformity\\_of\\_inflammatory\\_bowel\\_disease.7.aspx](http://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/1997/04000/Clinical_uniformity_of_inflammatory_bowel_disease.7.aspx)
  12. Assche GV, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, Vos MD, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. Em: European Crohn's and Colitis Organisation. European consensus, 24 setembro 2004; Praga. Viena, *Journal of Crohn's & Colitis* [revista em linha]; 2010 [citado em 2014 8 agosto]. 4(1):63–101. Disponível na Internet: <http://www.ecco-jccjournal.org/article/S1873994609001056/fulltext>
  13. Magro F, Correia L, Lago P, Macedo G, Peixe P, Portela F, et al. Decisões clínicas na doença de Crohn. *Jornal Português de Gastreenterologia* [revista em linha]. 2012 [citado em 2014 5 setembro]; 19(2):71–88. Disponível na Internet: <http://www.elsevier.pt/pt/revistas/ge-jornal-portugues-gastreenterologia-347/artigo/deciso-es-clinicas-na-doenca-crohn-90131214>
  14. Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Caruso A, Palmieri G, et al. Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 2 setembro]; 13(10):1256–65. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ibd.20199/pdf>
  15. Geboes K. Histopathology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Em: Satsangi J, Sutherland L, editores. *Inflammatory Bowel Diseases. 4ª edição*. Nova Iorque: Churchill-Livingstone, 2003. p. 255–76.
  16. Prantera C, Lochs H, Campieri M, Scribano ML, Sturniolo GC, Castiglione F, et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Alimentary Pharmacology*

- Therapeutics* [revista em linha]. 2006 [citado em 2014 11 agosto]; 23(8):1117–25. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2006.02879.x/pdf>
17. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 13 agosto]; 132(5):1672–83. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508507005380/fulltext>
  18. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Em: European Crohn's and Colitis Organisation. European consensus, 15-16 novembro 2012; Lille. *Journal of Crohn's & Colitis* [revista em linha]; 2014 [citado em 2014 6 setembro]; 8(6):443–68. Disponível na Internet: <http://www.ecco-jccjournal.org/article/S1873994613004467/fulltext>
  19. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* [revista em linha]. 2005 [citado em 2014 20 agosto]; 11(8):707–12. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/01.MIB.0000173271.18319.53/pdf>
  20. Prantera C, Lochs H, Grimaldi M, Danese S, Scribano ML, Gionchetti P. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2012 [citado em 2014 5 agosto]; 142(3):473–481.e4. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508511016283/fulltext>
  21. Armuzzi A, Ahmad T, Ling KL, Silva A, Cullen S, van Heel D, et al. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* [revista em linha]. 2003 [citado em 2014 15 julho]; 52(8):1133–9. Disponível na Internet: <http://gut.bmj.com/content/52/8/1133.full>
  22. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology* [revista em linha]. 2012 [citado em 2014 15 julho]; 18(2):105–18. Disponível na Internet: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i2/105.htm>
  23. Joyce MR, Hannaway CD, Strong SA, Fazio VW, Kiran RP. Impact of smoking on disease phenotype and postoperative outcomes for Crohn's disease patients undergoing surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 18 agosto]; 398(1):39–45. Disponível na Internet: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00423-011-0865-9>
  24. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. Em: European Crohn's and Colitis Organisation. European consensus;

- Londres. Praga, *Journal of Crohn's & Colitis* [revista em linha]; 2010 [citado em 2014 5 setembro]; 4(5):493–510. Disponível na Internet: <http://www.ecco-jccjournal.org/article/S1873994610001005/fulltext>
25. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [revista em linha]. 2006 [citado em 2014 10 julho]; 55(6):749–53. Disponível na Internet: <http://gut.bmj.com/content/55/6/749.1.full>
  26. Rebelo A, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Da Classificação de Viena para a Nova Classificação de Montreal: Caracterização Fenotípica e Evolução Clínica da Doença de Crohn. *Jornal Português de Gastrenterologia* [revista em linha]. 2011 [citado em 2014 10 julho]; 18(2):99–100. Disponível na Internet: [http://www.sped.pt/images/GE/GE\\_2011/GEJaneiro\\_Fevereiro2011/v18n1a05.pdf](http://www.sped.pt/images/GE/GE_2011/GEJaneiro_Fevereiro2011/v18n1a05.pdf)
  27. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* [revista em linha]. 1976 [citado em 2014 2 agosto]; 70(3):439–44. Disponível na Internet: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(76\)80163-1/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(76)80163-1/pdf)
  28. Magro F. Reflexões sobre a Etiopatogenia. Em: Magro F, Deus J, Portela F, Duarte A, Vieira A, Lago P, et al., editores. *Cadernos de Formação em Gastrenterologia*. Grupo de Estudos da Doença Inflammatory Intestinal, 2007 [citado em 2014 17 julho]. p. 78–80. Disponível na Internet: <http://gedii.dogmasis.pt/op/document/?co=137&h=ebb37>
  29. Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active crohn's disease. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2004 [citado em 2014 23 agosto]; 126(5):1257–69. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508504000988/fulltext>
  30. Dignass A, Assche GV, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Em: European Crohn's and Colitis Organisation. European consensus, 24 setembro 2004; Praga. Viena, *Journal of Crohn's & Colitis* [revista em linha]; 2010 [citado em 2014 11 julho]. 4(1):28–62. Disponível na Internet: <http://www.ecco-jccjournal.org/article/S1873994609001457/fulltext>
  31. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Journal of Crohn's & Colitis* [revista em linha]. 2009 [citado em 2014 30 agosto]; 3(1):S45–S46. Disponível na Internet: [http://www.ecco-jccjournal.org/article/S1873-9946\(09\)60114-8/abstract](http://www.ecco-jccjournal.org/article/S1873-9946(09)60114-8/abstract)
  32. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Beckett JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment.

- Gastroenterology* [revista em linha]. 1979 [citado em 2014 17 julho]; 77(4 Pt 2):847–69. Disponível na Internet: [http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(79\)90385-8/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(79)90385-8/pdf)
33. Inflammatory Bowel Diseases Part 3 [em linha]. . [citado em 2014 5 julho]. Disponível na internet: <http://what-when-how.com/acp-medicine/inflammatory-bowel-diseases-part-3/>
  34. Steinhart AH, Forbes A, Mills EC, Rodgers-Gray BS, Travis SPL. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn’s disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 21 julho]; 25(12):1389–99. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03324.x/pdf>
  35. Ransford RAJ, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* [revista em linha]. 2002 [citado em 2014 21 julho]; 51(4):536–9. Disponível na Internet: <http://gut.bmj.com/content/51/4/536.full>
  36. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn’s disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [revista em linha]. 2004 [citado em 2014 22 julho]; 2(5):379–88. Disponível na Internet: [http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(04\)00122-3/fulltext](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(04)00122-3/fulltext)
  37. Tromm A, Bunganič I, Tomsová E, Tulassay Z, Lukáš M, Kykal J, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn’s disease. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2011 [citado em 2014 23 julho]; 140(2):425–434.e1. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650851001601X/fulltext>
  38. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [revista em linha]. 2008 [citado em 2014 25 julho]; (3):CD000296. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD000296.pub3>
  39. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [revista em linha]. 2014 [citado em 2014 29 agosto]; 8:CD002913. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD002913.pub3>
  40. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2001 [citado em 2014 27 julho]; 121(2):255–60. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508501920396/fulltext>

41. Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Felsenberg D, Ljunghall S, et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [revista em linha]. 2005 [citado em 2014 3 agosto]; 3(2):113–21. Disponível na Internet: <http://www.cghjournal.org/article/S1542356504006627/fulltext>
42. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 3 agosto]; 76(4):315–9. Disponível na Internet: <http://www.maturitas.org/article/S0378512213002934/fulltext>
43. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 6 agosto]; 4:CD000545. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD000545.pub4>
44. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* [revista em linha]. 1995 [citado em 2014 6 agosto]; 37(5):674–8. Disponível na Internet: <http://gut.bmj.com/content/37/5/674.full.pdf+html>
45. Neto MP, Alves ANL, Fortini AS, Burattini MN, Sumita NM, Srougi M, et al. Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [revista em linha]. 2008 [citado em 2014 10 agosto]; 44(3):161–7. Disponível na Internet: <http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v44n3/02.pdf>
46. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the Treatment of Crohn's Disease. *The New England Journal of Medicine* [revista em linha]. 1995 [citado em 2014 9 agosto]. 332(5):292–7. Disponível na Internet: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199502023320503#t=article>
47. Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics* [revista em linha]. 2014 [citado em 2014 5 setembro]; 5(3):113–21. Disponível na Internet: <http://www.wjgnet.com/2150-5349/full/v5/i3/113.htm>
48. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* [revista em linha]. 1991 [citado em 2014 10 agosto]; 32(9):1071–5. Disponível na Internet: <http://gut.bmj.com/content/32/9/1071.full.pdf+html>
49. Colombel JF, Lémann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology* [revista em linha]. 1999 [citado em 2014 5 agosto]; 94(3):674–8. Disponível na Internet: [http://www.getaid.org/images/intranet/articles/AJ\\_Gastroenterology\\_1999\\_110\\_688-693.pdf](http://www.getaid.org/images/intranet/articles/AJ_Gastroenterology_1999_110_688-693.pdf)

50. Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2007 [citado em 7 agosto]; 132(7):2313–9. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508507005550/fulltext>
51. Prantera C, Scribano ML. Rifaximin and Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 16 agosto]; 19(42):7487–8. Disponível na Internet: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i42/7487.htm>
52. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [revista em linha]. 2004 [citado em 2014 12 agosto]; 2(7):542–53. Disponível na internet: <http://www.cghjournal.org/article/S1542356504002381/fulltext>
53. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2006 [citado em 2014 16 julho]; 130(2):323–33. Disponível na internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508505023152/fulltext>
54. Rutgeerts P, Assche GV, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2012 [citado em 2014 19 agosto]; 142(5):1102–1111.e2. Disponível na internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650851200159X/fulltext>
55. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *The New England Journal of Medicine* [revista em linha]. 1997 [citado em 2014 19 agosto]; 337(15):1029–35. Disponível na internet: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199710093371502#t=article>
56. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 15 julho]; 132(1):52–65. Disponível na internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508506025224/fulltext>
57. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn Disease Previously Treated with Infliximab. *Annals of Internal Medicine* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 Aug 12]; 146(12):829–38. Disponível na internet: <http://annals.org/article.aspx?articleid=734972>

58. Correia L, Fidalgo P, Vaz AF, Magro F, Portela F, Lago P. Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto [em linha]. Lisboa: *Direção-Geral da Saúde*; 2011. [citado em 2014 5 setembro]. Disponível na internet: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0682011-de-30122011-jpg.aspx>
59. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2005 [citado em 2014 28 julho]; 129(3):807–18. Disponível na internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508505013521/fulltext>
60. Sandborn WJ, Vermeire S, D'Haens GR, Colombel JF, Fedorak RN, Spehlmann ME, et al. Welcome: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Certolizumab Pegol 400 Mg Every 2 Weeks with Every 4 Weeks for Maintenance of Response and Remission in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease with Secondary Failure to Inflixim. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2009 [citado em 2014 25 julho]; 136(5 Supl 1):A–27. Disponível na internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508509601268/fulltext>
61. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* [revista em linha]. 2011 [citado em 2014 10 agosto]; 4(6):375–89. Disponível na internet: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3187683/pdf/10.1177\\_1756283X11413315.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3187683/pdf/10.1177_1756283X11413315.pdf)
62. Colombel JF, Lemann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas JL, Mross MR, et al. Endoscopic Mucosal Improvement in Patients With Active Crohn's Disease Treated With Certolizumab Pegol: Week 10 and 54 Results of the Music Trial. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2010 [citado em 2014 25 julho]; 138(5 Supl 1):S–166. Disponível na internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508510607615/fulltext>
63. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* [revista em linha]. 2005 [citado em 2014 5 agosto]; 353(18):1912–25. Disponível na internet: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa043335#t=article>
64. FDA Approves Resumed Marketing of Tysabri Under a Special Distribution Program [em linha]. Silver Spring: *U.S. Food and Drug Administration*; 2006 [atualizado em 2013; citado em 2014 10 agosto]. Disponível na internet: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108662.htm>
65. FDA Approves Tysabri to Treat Moderate-to-Severe Crohn's Disease [em linha]. Silver Spring: *U.S. Food and Drug Administration*; 2008. [atualizado em 2013; citado em 2014 10 agosto]. Disponível na internet: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116835.htm>

66. Resumo das Características do Medicamento - Entyvio 300 mg pó para concentrado para solução para perfusão [em linha]. Londres: *European Medicines Agency*; 2014. [citado em 2014 15 setembro]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002782/WC500168528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf)
67. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 20 agosto]; 369(8):711–21. Disponível na internet: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1215739#t=article>
68. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opinion on Biological Therapy* [revista em linha]. 2014 [citado em 2014 10 setembro]; 14(5):583–600. Disponível na internet: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/14712598.2014.885945>
69. Keshav S, Vaňásek T, Niv Y, Petryka R, Howaldt S, Bafutto M, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of CCX282-B, an orally-administered blocker of chemokine receptor CCR9, for patients with Crohn's disease. *PLoS One* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 20 setembro]; 8(3):e60094. Disponível na Internet: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0060094>
70. Rutgeerts P, Vermeire S, Assche GV. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2009 [citado em 2014 20 setembro]; 136(4):1182–97. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508509001772/fulltext>
71. François M, Galipeau J. Mesenchymal Stromal Cells: An Emerging Cell-Based Pharmaceutical. Em: Medin J, Fowler D, editores. *Experimental and Applied Immunotherapy*. Nova Iorque: Humana Press; 2011. p. 127–48.
72. Kato S, Hosomi E, Amano F, Kobayashi T, Kani K, Yamamoto R, et al. The efficacy of intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with Crohn's disease complicated by extensive subcutaneous aseptic neutrophilic abscesses. *Journal of Crohn's & Colitis* [revista em linha]. 2012 [citado em 2014 25 agosto]; 6(7):787–91. Disponível na Internet: <http://www.ecco-jccjournal.org/article/S187399461200061X/fulltext>
73. Hommes DW, Duijvestein M, Zelinkova Z, Stokkers PCF, Ley MH, Stoker J, et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. *Journal of Crohn's & Colitis* [revista em linha]. 2011 [citado em 2014 26 agosto]; 5(6):543–9. Disponível na Internet: <http://www.ecco-jccjournal.org/article/S1873994611001395/fulltext>
74. Wall CL, Day AS, Garry RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World Journal of Gastroenterology* [revista em linha].

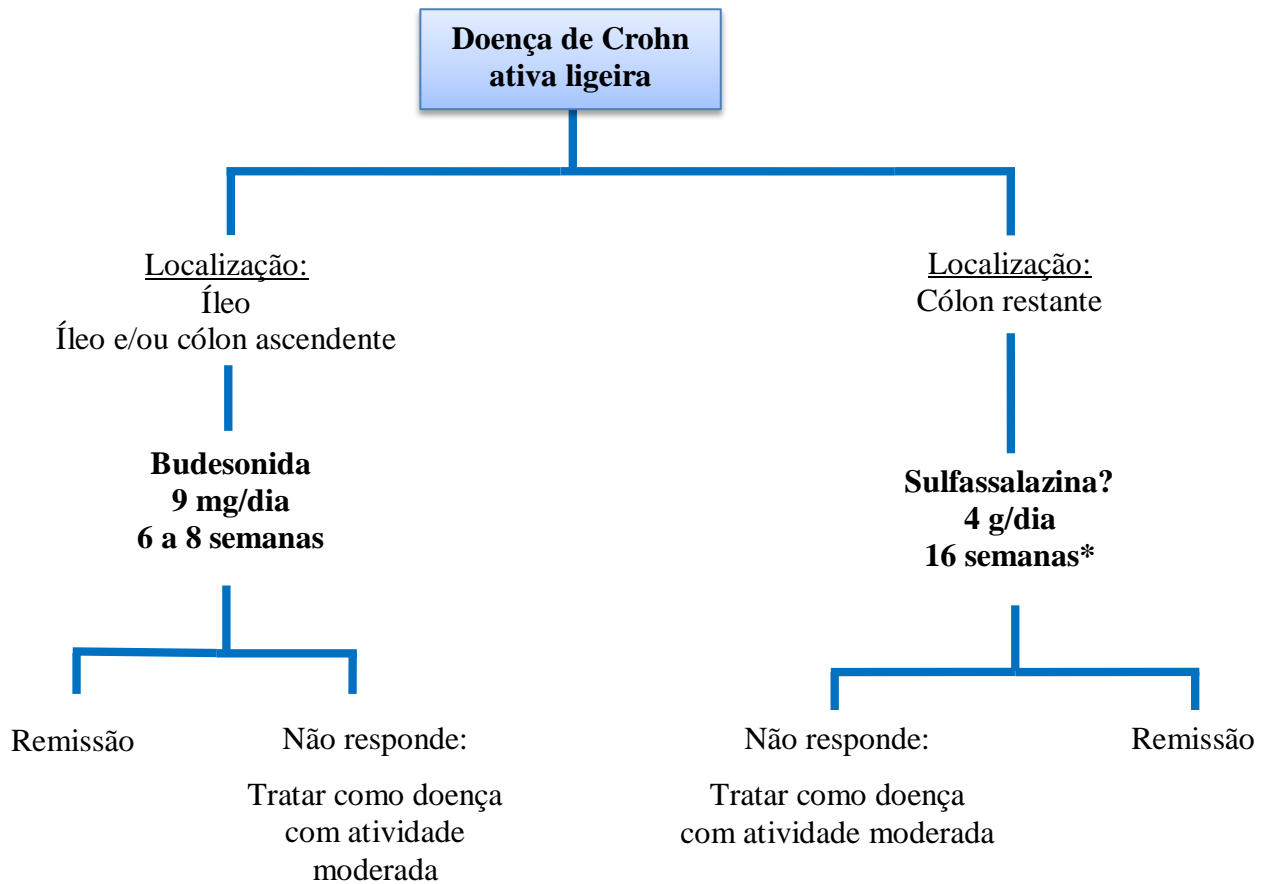
- 2013 [citado em 2014 30 agosto]; 19(43):7652–60. Disponível na Internet: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i43/7652.htm>
75. Romano C, Cucchiara S, Barabino A, Annese V, Sferlazzas C. Usefulness of omega-3 fatty acid supplementation in addition to mesalazine in maintaining remission in pediatric Crohn's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *World Journal of Gastroenterology* [revista em linha]. 2005 [citado em 2014 16 agosto]; 11(45):7118–21. Disponível na Internet: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v11/i45/7118.htm>
76. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [revista em linha]. 2014 [citado em 2014 2 setembro]; 2:CD006320. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD006320.pub4>
77. Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, Elahi B, Derakhshani S, Vafaie M, et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences* [Revista em linha]. 2008 [citado em 2014 13 agosto]; 53(9):2524–31. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0025504/>
78. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's & Colitis* [revista em linha]. 2014 [citado em 2014 Jul 13]. Disponível na Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>
79. Peixe B, Monteiro E, Magro F, Portela F, Cremers I, Deus JR, et al. *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal*. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal, 2007 [citado em 2014 10 setembro]. Disponível na Internet: <http://gedii.dogmasis.pt/op/document/?co=136&h=7fb83>
80. Rogler G. Top-down or step-up treatment in Crohn's disease? *Digestive Diseases* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 25 julho]; 31(1):83–90. Disponível na Internet: <http://www.karger.com/Article/FullText/347190>
81. Antunes O, Filippi J, Hébuterne X, Peyrin-Biroulet L. Treatment algorithms in Crohn's - up, down or something else? *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology* [revista em linha]. 2014 [citado em 2014 26 julho]; 28(3):473–83. Disponível na Internet: [http://www.bpgastro.com/article/S1521-6918\(14\)00058-4/abstract](http://www.bpgastro.com/article/S1521-6918(14)00058-4/abstract)
82. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of Systematic Reviews* [revista em linha]. 2008 [citado em 2014 17 julho]; (2):CD006792. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD006792.pub2>

83. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database of Systematic Reviews* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 13 agosto]; (1):CD000542. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/14651858.CD000542.pub2>
84. Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflammatory Bowel Diseases* [revista em linha]. 2003 [citado em 2014 9 agosto]; 9(2):127–8; Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/00054725-200303000-00008/pdf>
85. Kwan LY, Conklin JL, Papadakis KA. Esophageal Crohn's disease treated successfully with adalimumab. *Inflammatory Bowel Diseases* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 9 agosto]; 13(5):639–40. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ibd.20103/pdf>
86. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2006 [citado em 2014 23 agosto]; 130(3):650–6. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508505025291/fulltext>
87. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World Journal of Gastroenterology* [revista em linha]. 2012 [citado em 2014 24 agosto]; 18(29):3806–13. Disponível na Internet: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i29/3806.htm>
88. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflammatory Bowel Diseases* [revista em linha]. 2009 [citado em 2014 25 agosto]; 15(8):1264–75. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/ibd.20899>
89. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, et al. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [revista em linha]. 2009 [citado em 2014 25 agosto]; 7(1):80–5. Disponível na Internet: <http://www.cghjournal.org/article/S1542356508009038/fulltext>
90. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* [revista em linha]. 2012 [citado em 2014 13 agosto]; 142(1):63–70.e5. Disponível na Internet: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508511012935/fulltext>
91. Hassan C, Zullo A, Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 26 agosto]; 26(11-12):1457–64. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03532.x/>

92. Duarte A. Terapêutica Cirúrgica. Em: Magro F, Deus J, Portela F, Duarte A, Vieira A, Lago P, et al., editores. *Cadernos de Formação em Gastrenterologia*. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal, 2007 [citado em 2014 17 julho]. p. 89–90. Disponível na Internet: <http://gedii.dogmasis.pt/op/document/?co=137&h=ebb37>
93. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Diseases of the Colon and Rectum* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 28 agosto]; 50(10):1674–87. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/PMH0024986/>
94. Makni A, Chebbi F, Ksantini R, Fétirich F, Bedioui H, Jouini M, et al. Laparoscopic-assisted versus conventional ileocelectomy for primary Crohn's disease: results of a comparative study. *Journal of Visceral Surgery* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 25 agosto]; 150(2):137–43. Disponível na Internet: <http://www.em-consulte.com/en/article/808486>
95. Appau KA, Fazio VW, Shen B, Church JM, Lashner B, Remzi F, et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoperative outcomes in Crohn's patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [revista em linha]. 2008 [citado em 2014 27 agosto]; 12(10):1738–44. Disponível na Internet: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11605-008-0646-0>
96. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [revista em linha]. 2007 [citado em 2014 2 setembro]; 26(10):1303–12. Disponível na Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03515.x>
97. Armuzzi A, Felice C, Papa A, Marzo M, Pugliese D, Andrisani G, et al. Prevention of postoperative recurrence with azathioprine or infliximab in patients with Crohn's disease: an open-label pilot study. *Journal of Crohn's and Colitis* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 10 agosto]; 7(12):e623–9. Disponível na Internet: <http://www.ecco-jccjournal.org/article/S1873994613001748/fulltext>
98. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *American Journal of Gastroenterology* [revista em linha]. 2013 [citado em 2014 26 agosto]; 108(11):1731–42. Disponível na Internet: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.287>
99. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [revista em linha]. 2005 [citado em 2014 29 julho]; 41(1):1–7. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990620>

## 9. Anexos

### 9.1 Anexo I: Propostas terapêuticas em Portugal.(79)



\*Se se aceitar que um terço dos doentes vai apresentar toxicidade

