

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Doença de Crohn: Abordagem terapêutica atual e
perspetivas futuras**

Ricardo José Rufino Gomes

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Doença de Crohn: Abordagem terapêutica atual e
perspetivas futuras**

Ricardo José Rufino Gomes

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

Doença de Crohn: Abordagem terapêutica atual e perspetivas futuras

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 na listagem de referências bibliográficas incluída neste trabalho.

Faro, 31 de outubro de 2022

Copyright © 2022 Ricardo José Rufino Gomes

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.

“A todos os que têm medo de não encontrar uma casa de banho a tempo, medo de não conseguir aguentar o trabalho, medo de não conseguir estar lá para os mais próximos, medo de comer isto ou aquilo. A todos os que têm medo de que a medicação não funcione, dos efeitos secundários ou de não a tolerarem. Medo de que as dores sejam tão insuportáveis que não consigam ir jantar com os amigos. Medo da fadiga ser tão forte que não consigam sair da cama. A nós, que diariamente enfrentamos os nossos medos e o mundo.”

Vera Gomes *in* Conviver com as Doenças Inflamatórias do Intestino

Agradecimentos

O meu percurso académico não teria sido o mesmo sem todos aqueles que me acompanharam ao longo destes últimos 5 anos. Por tal, deixo aqui algumas palavras de agradecimento a cada um de vós que fizeram parte desta caminhada.

Em primeiro lugar, agradeço à minha família por todo o amor e carinho sentidos nesta etapa desafiante. À minha mãe, obrigado por todas as noites de companhia, por todas as palavras de motivação, por todo o apoio incondicional e por ser um dos pilares mais importantes da minha vida. Ao meu pai, por todos os momentos de carinho, por todos os gestos de grande ajuda e por todo o seu esforço e dedicação que permitiram tornar esta caminhada mais fácil. Ao meu irmão, por toda a cumplicidade, por toda a partilha de conhecimentos e por ser um dos meus maiores exemplos a seguir. À minha querida avó, que apesar dos nossos momentos de atrito, agradeço especialmente por todos os seus ensinamentos, por todos os momentos de afeto e por todos os beijos de despedida que me acompanharam em cada viagem. E ao João, pela sua presença e por todos os seus conselhos durante estes últimos anos. Obrigado a todos por acreditarem em mim!

Um agradecimento muito especial aos meus amigos, a minha segunda família, por todos as experiências vividas, por todas as gargalhadas dadas, por todas as lágrimas derramadas e por todos os momentos de partilha e entreaajuda passados. Em particular, agradeço à Anna por ser a minha fiel e mais antiga companheira de aventuras, por estar lá em todos os bons e maus momentos e por ser, apesar de não lhe dizer tantas vezes como gostaria, uma das pessoas mais importantes da minha vida. Sem ela, com certeza esta jornada não teria sido a mesma. Ao Marcelo, o meu *Afonso*, pelo apoio constante e por ser uma das amizades mais especiais que encontrei na universidade. À Filipa, que apesar de ser fisicamente baixinha, é uma amiga com um coração enorme. À Carolina, por todo o apoio e amor incondicionais nas ocasiões em que eu mais precisava e por ser a minha cozinheira de excelência. À Telma, por ser uma amiga fenomenal e por quem eu tenho um respeito e carinho inimagináveis. Ao Pereira, pela sua presença e conforto nos meus momentos mais vulneráveis, por toda a cumplicidade e por todo o impacto

que teve, e continua a ter, no meu crescimento pessoal e profissional. E ao Bruno, por toda a paciência e apoio demonstrados durante esta etapa desafiante. Obrigado a todos por terem feito parte deste capítulo tão importante da minha vida!

Ao João, o meu afilhado de curso. Obrigado por todos os momentos de amizade, carinho e diversão que foram passados ao teu lado. Obrigado por todas as aventuras e por todas as histórias partilhadas. Obrigado por seres o melhor afilhado que alguma vez pude desejar. Prometo levar-te eternamente no meu coração.

À equipa da Farmácia Aguiar e dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto, agradeço por todo o acolhimento, por todas as experiências proporcionadas e por todos os ensinamentos partilhados durante a realização do estágio. Obrigado por fomentarem o meu orgulho pela atividade farmacêutica e estimularem o meu crescimento laboral. Posso dizer que, graças a todos vós, hoje sou um profissional de saúde mais completo.

Por fim, mas não menos importante, agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Ana Serralheiro, por todo o apoio, dedicação e paciência durante a escrita desta dissertação. Obrigado por todos os momentos de motivação e ânimo que permitiram a conclusão deste capítulo. Confesso que, melhor do que cruzar a meta, foi tê-lo feito com a sua ajuda. Resta-me agradecer a todos os professores que contribuíam para a minha educação e, em particular, aos docentes do curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas por todos os ensinamentos transmitidos durante estes 5 anos. O meu eterno respeito, admiração e afeto por todos vós!

Resumo

A Doença de Crohn (DC) é uma condição patológica idiopática, pertencente ao grupo das Doenças Inflamatórias Intestinais, que se caracteriza pela inflamação da mucosa gastrointestinal, levando ao desenvolvimento de várias manifestações clínicas, como, diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal, e de complicações gastrointestinais, como, por exemplo, o desenvolvimento de abscessos, fístulas e de estenoses intestinais, que afetam, de uma forma significativa, a saúde e a qualidade de vida dos doentes. Até à data, a sua etiologia exata permanece desconhecida, sendo, no entanto, sugerido que a alteração da homeostase intestinal seja resultado de uma interação complexa entre diversos fatores fisiológicos, imunológicos, genéticos e ambientais.

Durante as últimas décadas, a literatura tem vindo a apontar para uma mudança alarmante no padrão epidemiológico da DC, sendo observado globalmente um aumento da sua prevalência. Posto isto, e dado que atualmente não existe cura para a DC, o tratamento centra-se na indução e na manutenção da remissão clínica mediante o uso de aminossalicilatos, corticosteroides, imunossuppressores e anticorpos monoclonais.

Embora estes fármacos sejam habitualmente eficazes no tratamento da DC, uma parte dos doentes não apresenta uma resposta terapêutica adequada, sendo necessário o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras que sejam mais eficazes e seguras. Entre as estratégias terapêuticas em desenvolvimento, destaca-se a introdução de novos inibidores das integrinas e inibidores das interleucinas, e a descoberta de terapêuticas inovadoras, como, por exemplo, os inibidores da *Janus Associated Kinases*, os inibidores da proteína *Suppressor of Mothers against Decapentaplegic homolog 7* e os moduladores dos recetores da esfingosina-1-fosfato, bem como do transplante de microbiota fecal e de células estaminais.

O farmacêutico tem um papel essencial no acompanhamento do doente com DC, devendo a sua intervenção ser centrada numa abordagem global das suas necessidades de saúde, de forma a melhorar a sua saúde e a sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Crohn, Tratamento atual, Novas estratégias terapêuticas, Cuidados farmacêuticos.

Abstract

Crohn's Disease (CD) is an idiopathic pathological condition, belonging to the group of Inflammatory Bowel Diseases, which is characterized by the inflammation of the gastrointestinal mucosa. This leads to the development of a variety of clinical manifestations, such as chronic diarrhea, nausea, vomiting, and abdominal pain, as well as gastrointestinal complications, including abscesses, fistulas, and intestinal strictures, that have a significant negative impact on the patient's health and quality of life. Until now, the exact etiology of CD remains unknown. However, it has been proposed that the disease's expression has a multifactorial nature, with the compromised gastrointestinal homeostasis being the result of a complex interaction between a number of several physiological, immunological, genetic, and environmental factors.

During the last decades, the literature has been pointing to an alarming change in the epidemiological pattern of CD, with an increase in its prevalence being seen globally. Given these phenomena and the fact that there is currently no cure for CD, the goal of treatment is to induce and maintain a clinical remission using aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants and monoclonal antibodies.

Even though these medications are typically effective in treating CD, some patients show poor therapeutic response, requiring the development of novel therapeutic strategies that are safer and more effective. The introduction of new integrin inhibitors and interleukin inhibitors and the discovery of novel medicines such as Janus Associated Kinases inhibitors, Suppressor of Mothers against Decapentaplegic homolog 7 inhibitors and sphingosine-1-phosphate receptor modulators, as well as fecal microbiota and stem cell transplantation, are some of the new therapeutic options now being developed.

Pharmacists play an essential role in monitoring patients with CD, and their intervention should focus on a global approach to their medical needs, in order to improve their health and quality of life.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's Disease, Current treatment, Emerging therapies, Pharmaceutical care.

Índice geral

Índice de figuras	XI
Índice de tabelas	XII
Lista de abreviaturas e siglas	XIII
1. Secção introdutória	1
1.1. Introdução.....	1
1.2. Metodologia.....	1
2. Enquadramento histórico	2
3. Epidemiologia	3
3.1. Epidemiologia em Portugal.....	4
4. Etiopatogenia e fisiopatologia	5
4.1. Suscetibilidade genética	5
4.2. Desregulação imunológica.....	7
4.3. Disbiose intestinal.....	9
4.4. Fatores ambientais	11
5. Classificação	14
6. Manifestações clínicas	16
6.1. Sinais e sintomas gastrointestinais.....	16
6.2. Sinais e sintomas extraintestinais.....	17
7. Diagnóstico	18
7.1. Diagnóstico diferencial	20
8. Tratamento	22
8.1. Terapêutica não farmacológica	22
8.1.1. Terapia nutricional.....	22
8.1.2. Suplementação	23
8.1.3. Cirurgia.....	23
8.2. Terapêutica farmacológica	24
8.2.1. Aminossalicilatos	24
8.2.2. Corticosteroides.....	25
8.2.3. Imunossupressores.....	26
8.2.4. Medicamentos biológicos.....	28

8.2.5. Fármacos adjuvantes	32
8.2.5.1. Antibióticos	32
8.2.5.2. Prebióticos e probióticos	32
8.2.5.3. Analgésicos	33
8.2.5.4. Antidiarreicos.....	34
8.2.5.5. Antieméticos.....	34
9. Algoritmo terapêutico.....	35
9.1. Tratamento de indução da remissão.....	37
9.1.1. Doença de Crohn ligeira a moderada.....	37
9.1.2. Doença de Crohn moderada a grave	38
9.2. Tratamento de manutenção da remissão	39
9.3. Tratamento da doença perianal fistulante	40
9.4. Tratamento em populações especiais	40
9.4.1. Gravidez e amamentação	40
9.4.2. População pediátrica	41
10. Novas estratégias terapêuticas	43
10.1. Inibidores das integrinas	44
10.2. Inibidores das interleucinas	45
10.3. Inibidores das JAK.....	46
10.4. Moduladores dos recetores S1P	48
10.5. Inibidores do SMAD7.....	49
10.6. Outras abordagens terapêuticas.....	49
10.6.1. Transplante de microbiota fecal	49
10.6.2. Transplante de células estaminais	50
11. Cuidados Farmacêuticos.....	54
11.1. Impacto na saúde pública.....	54
11.2. Papel do farmacêutico comunitário	56
11.3. Papel do farmacêutico hospitalar	57
12. Conclusão	58
13. Referências bibliográficas.....	60

Índice de figuras

Figura 3.1 – Tendências epidemiológicas globais das Doenças Inflamatórias Intestinais, de 1990 a 2017, em número e taxas de prevalência padronizadas por idade.	4
Figura 4.1 – Etiologia multifatorial das Doenças Inflamatórias Intestinais.....	5
Figura 4.2 – Visão global do sistema imunitário intestinal em indivíduos com Doença de Crohn.	9
Figura 4.3 – Relação dinâmica entre a inflamação e a disbiose intestinal.....	11
Figura 6.1 – Manifestações e complicações extraintestinais na Doença de Crohn.....	17
Figura 8.1 – Representação estrutural das moléculas de sulfassalazina e dos seus respetivos produtos: a messalazina e a sulfapiridina.....	25
Figura 8.2 – Mecanismo de ação do vedolizumab.....	30
Figura 8.3 – Mecanismo de ação do ustecinumab.....	31
Figura 10.1 – Novas estratégias terapêuticas promissoras para o tratamento da Doença de Crohn (DC).	44
Figura 10.2 – Tratamento da disbiose intestinal na Doença da Crohn através do transplante de microbiota fecal (TMF).....	50
Figura 10.3 – Efeitos benéficos do transplante de células estaminais no tratamento da Doença de Crohn.	51
Figura 11.1 – Fatores que exercem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes com Doença de Crohn.	55

Índice de quadros

Quadro 5.1 – Classificação de Montreal da Doença de Crohn (DC).	15
Quadro 7.1 – Principais diferenças clínicas entre a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa	21
Quadro 9.1 – Índice de Atividade da Doença de Crohn (CAI).....	36

Lista de abreviaturas e siglas

5-ASA	5-Aminossalicílico (do inglês, <i>5-Aminosalicylic acid</i>)
6-MP	6-Mercaptopurina
6-TGN	6-Tioguanina
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
ANCA	Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (do inglês, <i>Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies</i>)
APC	Células apresentadoras de antígeno (do inglês, <i>Antigen-Presenting Cells</i>)
ASCA	Anticorpos anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (do inglês, <i>Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies</i>)
ATG16L1	<i>Autophagy Related 16 Like 1</i>
CARD15	<i>Caspase Activation Recruitment Domain 15</i>
CDAI	Índice de Atividade da Doença de Crohn (do inglês, <i>Crohn's Disease Activity Index</i>)
CEH	Células estaminais hematopoiéticas
CEI	Células estaminais intestinais
CEM	Células estaminais mesenquimais
CU	Colite Ulcerosa
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
E. coli	<i>Escherichia coli</i>
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento (do inglês, <i>European Medicines Agency</i>)
IC	Intervalo de confiança
IFNγ	Interferão gama

IL	Interleucina
IL-23R	<i>Interleukin-23 Receptor</i>
IRGM	<i>Immunity-Related GTPase M</i>
JAK	<i>Janus Associated Kinases</i>
MadCAM-1	<i>Mucosal vascular addressin Cell Adhesion Molecule 1</i>
NE	Nutrição entérica
NEE	Nutrição entérica exclusiva
NK	<i>Natural killer</i>
NOD2	<i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing 2</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
RM	Ressonância magnética
ROS	Espécies reativas de oxigênio (do inglês, <i>Reactive Oxygen Species</i>)
RR	Risco relativo
S1P	Esfingosina-1-fosfato (do inglês, <i>Sphingosine-1-Phosphate</i>)
SII	Síndrome do Intestino Irritável
SMAD	<i>Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic</i>
SMA7	<i>Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic homolog 7</i>
STAT	Transdutor de sinal e ativador da transcrição (do inglês, <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>)
TAC	Tomografia axial computadorizada
TGF-β1	Fator de transformação do crescimento β 1 (do inglês, <i>Transforming Growth Factor beta 1</i>)
Th	T auxiliar (do inglês, <i>T helper</i>)
TMF	Transplante de microbiota fecal
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>)
UT	Ultrassonografia transabdominal

1. Secção introdutória

1.1. Introdução

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são um grupo de condições patológicas idiopáticas que se caracterizam por uma inflamação crónica da mucosa gastrointestinal, levando ao desenvolvimento de diversas manifestações e complicações que afetam, de uma forma significativa, a saúde e a qualidade de vida dos doentes. Entre a variedade de patologias abrangidas por este termo existem duas entidades principais, as quais totalizam um maior número de diagnósticos, sendo estas a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU). (1)

Embora existam vários medicamentos eficazes no tratamento da DC, tais como os aminossalicilatos, corticosteroides, imunossuppressores e os anticorpos monoclonais, uma parte dos doentes não apresenta uma resposta adequada a estas terapêuticas, pelo que a descoberta de estratégias terapêuticas inovadoras que sejam mais eficazes e que tenham perfis de segurança mais favoráveis constitui atualmente uma necessidade para o controlo mais efetivo da doença. (2,3)

Posto isto, a presente dissertação consiste numa revisão bibliográfica centrada na DC, com o objetivo de aprofundar a compreensão sobre a sua farmacoterapia numa perspetiva atual e futura, tendo também em conta a abordagem da sua etiopatogenia, fisiopatologia, classificação, manifestações clínicas e diagnóstico. Para além disso, a importância da atividade farmacêutica no curso desta patologia é também realçada através da caracterização do papel do farmacêutico comunitário e hospitalar.

1.2. Metodologia

A presente dissertação compreende uma revisão bibliográfica, de acordo com a evidência científica disponível. Como tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica com o recurso a diversas bases de dados, destacando-se as plataformas PubMed, B-on, *Web of Science* e *Google Scholar*, tendo por base a utilização de termos como "*Inflammatory Bowel Disease*", "*Crohn's Disease*", "*Epidemiology*", "*Diagnosis*", "*Pathophysiology*", "*Therapeutic algorithm*", "*Emerging therapeutics*" e "*Pharmaceutical care*". Além disso, foram ainda consultadas outras fontes de informação, tais como a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o *UpToDate*.

2. Enquadramento histórico

A descoberta da DC não está associada a nenhuma data em particular. Contudo, são vários os marcos históricos que ao longo dos anos permitiram reconhecer a sua existência. Um dos primeiros e mais antigos relatos ocorreu em 1761, quando Giovanni Battista Morgagni, um médico italiano, descreveu um caso de um rapaz que falecera após um longo período marcado por dores abdominais, febre e episódios recorrentes de diarreia. Adicionalmente, através da autópsia, foi ainda relatada a presença de diversas úlceras e perfurações ao longo da mucosa intestinal, sendo a sua extensão compreendida desde a região terminal do íleo até ao colón. (4)

Com o passar dos anos, novos relatos semelhantes continuaram a surgir, destacando-se um artigo publicado por Thomas Kennedy Dalziel, em 1913, no qual o autor descreve de uma forma mais pormenorizada, através do relato de nove casos, uma condição similar à descrita por Morgagni, a qual não aparentava ter origem infecciosa, sendo este o motivo pelo qual deduziu que o conjunto das manifestações clínicas descritas pudesse ser resultado de uma doença individualizada. (5)

Porém, só foi em 1932 que Burrill B. Crohn, juntamente com os seus colegas, Leon Ginzburg e Gordon D. Oppenheimer, publicou o seu clássico artigo que levaria ao reconhecimento da DC como uma entidade própria, sendo a mesma caracterizada com base no estudo de 14 doentes, de idades compreendidas entre os 17 e 52 anos, em que era perceptível uma resposta inflamatória crónica, de origem desconhecida, na região terminal do íleo, acompanhada pela presença de diversas alterações tecidulares, tais como as fístulas e as estenoses intestinais.

Desde então, face ao rápido crescimento do número de novos casos, o interesse pelo estudo da DC prosperou, sendo as seguintes décadas marcadas por grandes avanços clínicos e terapêuticos. Paralelamente, a inovação tecnológica também teve um papel bastante importante, permitindo alcançar, através da imunologia e da genética molecular, uma melhor compreensão e gestão da patologia. Atualmente, a DC, tal como as restantes DII, continua a ser uma área com um enorme interesse para a investigação científica, permanecendo como um desafio para diversos médicos e investigadores que centram a sua pesquisa na descoberta de novas abordagens terapêuticas que permitam melhorar tanto a saúde, como a qualidade de vida dos doentes. (4)

3. Epidemiologia

Durante o século XX, a prevalência das DII era limitada essencialmente aos países da Europa Ocidental, América do Norte e Oceânia. Porém, nas últimas décadas, vários estudos têm vindo a apontar para uma mudança alarmante no seu padrão epidemiológico, sendo evidente uma inversão das taxas de incidência entre os países desenvolvidos, nos quais é notória uma estabilização do número de novos casos, e os países recém-industrializados da Europa Oriental, Ásia, África e América do Sul, em que é verificada uma tendência crescente destes valores. Como resultado, a prevalência das DII tem vindo a crescer até à escala mundial, estimando-se que, desde 1990 até 2017, o número de pessoas diagnosticadas tenha aumentado de 3,7 milhões para cerca de 6,8 milhões (Figura 3.1). (6) Face a este comportamento epidemiológico, sugere-se que a etiologia das DII esteja relacionada com os processos de industrialização, modernização e ocidentalização da sociedade. (7)

Apesar de as DII poderem manifestar-se a qualquer idade, a esmagadora maioria dos diagnósticos ocorre entre os 15 e os 30 anos, sendo, por isso, relatada uma maior incidência em adolescentes e jovens adultos. (1) De acordo com a literatura, diversos estudos também sugerem a existência de um segundo pico de incidência entre os 60 e os 80 anos, evidenciando-se assim, uma distribuição etária bimodal. (8) Até à data, dada a complexidade das DII, ainda não existe uma explicação consensual que justifique este fenómeno, contudo, pensa-se que a expressão tardia da doença seja resultado de um aumento da suscetibilidade devido ao envelhecimento e de um diagnóstico tardio.

Relativamente à distribuição dos casos por sexo, tanto os homens, como as mulheres podem ser afetados pelas DII. Porém, é verificada uma ligeira predominância do sexo feminino na DC, especialmente durante a adolescência e o início da idade adulta. (1) Estatisticamente, calcula-se que, em 2017, as mulheres totalizavam cerca de 57% dos casos mundiais de DII, enquanto que os restantes 43% correspondiam ao sexo masculino. (6) A expressão das DII também parece ser influenciada pela raça ou etnia, sendo mais comum em indivíduos de origem caucasiana e judaica e, em contrapartida, menos frequente entre as populações asiática, negra e hispânica. Atualmente, devido à sua globalização, tem vindo a ser reportado um aumento das taxas de incidência entre estas minorias populacionais, sugerindo assim, a possibilidade de as diferenças étnico-raciais estarem relacionadas a estilos de vida e fatores ambientais. (1,9)

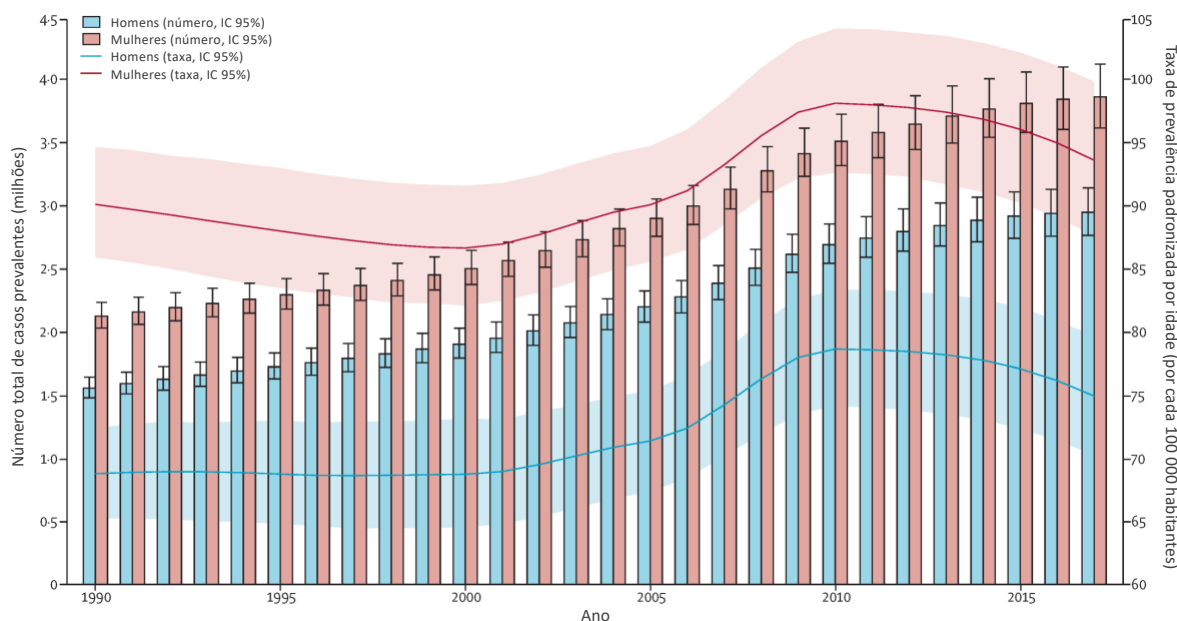


Figura 3.1 – Tendências epidemiológicas globais das Doenças Inflamatórias Intestinais, de 1990 a 2017, em número e taxas de prevalência padronizadas por idade. IC = Intervalo de confiança. Adaptado de (6).

3.1. Epidemiologia em Portugal

Em contraste com a realidade internacional, em Portugal, a epidemiologia das DII não é muito conhecida, sendo evidente uma escassez de estudos epidemiológicos que avaliem, de uma forma precisa, o panorama nacional atual. De acordo com um dos poucos estudos encontrados na literatura portuguesa, entre 2003 e 2007, estimava-se que, através da extrapolação do número de medicamentos anti-inflamatórios intestinais consumidos durante esse período, a prevalência das DII tinha aumentado de 83 para 146 casos por cada 100 mil habitantes. (10) Em particular, pela mesma metodologia, os autores também calcularam a prevalência da DC, sendo verificado um aumento de 43 para 73 casos por cada 100 mil habitantes. (10) Atualmente, estima-se que cerca de 0,3% da população portuguesa seja acometida por alguma destas patologias, o que faz com que Portugal seja um dos países com maior prevalência a nível europeu. (11)

Por consequência da sua natureza crónica, início precoce e baixa mortalidade, é expectável que, no futuro, com o aumento da esperança de vida, as taxas de incidência e prevalência das DII continuem a subir, sendo, por isso, necessário centrar o interesse clínico na pesquisa de novas intervenções, que permitam reduzir o surgimento das DII, e na prestação de cuidados de saúde inovadores. (7)

4. Etiopatogenia e fisiopatologia

Apesar dos grandes avanços médicos no âmbito da gastroenterologia, até hoje, a etiologia das DII não se encontra totalmente esclarecida. Com base na evidência atual, sugere-se que a sua expressão tenha uma origem multifatorial, sendo a alteração da homeostase da microbiota intestinal resultado de uma interação complexa entre vários fatores fisiológicos, imunológicos, genéticos e ambientais (Figura 4.1). (12)

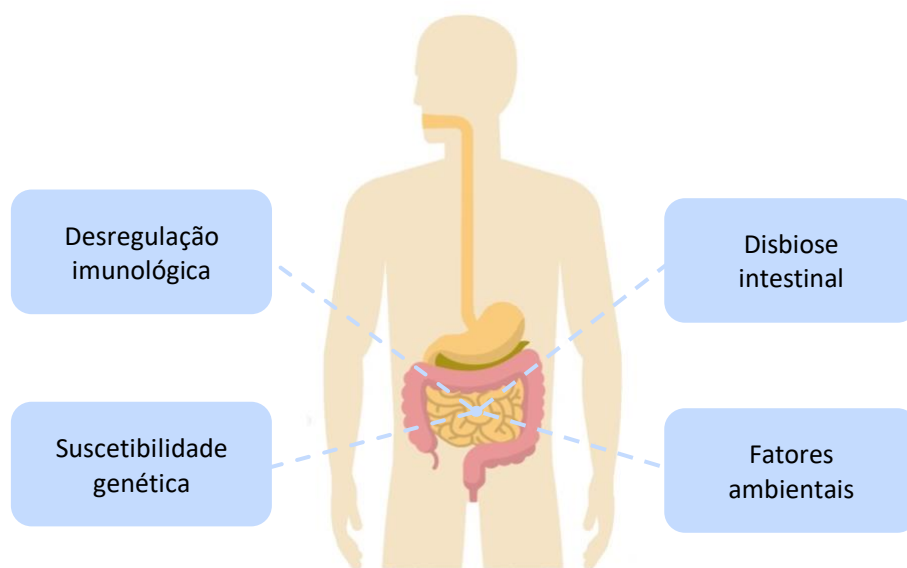


Figura 4.1 – Etiologia multifatorial das Doenças Inflamatórias Intestinais. Adaptado de (13).

4.1. Suscetibilidade genética

A influência da genética na patogênese das DII foi inicialmente sugerida em diversos estudos populacionais, nos quais era relatada uma maior prevalência destas patologias em indivíduos de descendências caucasiana e judaica. Para além disso, a descoberta de uma predisposição familiar, principalmente entre irmãos gêmeos, também permitiu demonstrar o impacto que a genética tinha no seu desenvolvimento. (14) Hoje em dia, estima-se que o risco relativo de um descendente em primeiro grau manifestar alguma forma de doença inflamatória intestinal, sendo apenas um dos pais afetado, seja cerca de 2 a 13 vezes maior que a população em geral. Em contrapartida, caso ambos os progenitores sejam afetados, este risco é superior a 30%. (15) Por outro lado, em estudos envolvendo irmãos gêmeos, foi demonstrado que a concordância da expressão da DC entre gêmeos monozigóticos é de aproximadamente 50%, enquanto em gêmeos dizigóticos é de apenas 5%. (16)

Os polimorfismos genéticos associados ao desenvolvimento das DII abrangem um vasto número de genes, tendo já sido identificados, até à data, mais de 200 alelos diferentes. (17) Entre a sua totalidade, estima-se que, atualmente, existam pelo menos 41 genes específicos para a DC e 30 para a CU, sendo os restantes partilhados entre ambas as patologias. (18) De acordo com a literatura, a maioria dos polimorfismos estão localizados em regiões não codificantes do gene, pelo que não ocorre a alteração da estrutura e, por conseguinte, das funções das proteínas codificadas. Contudo, apesar de a expressão genética não ser diretamente afetada, estas mutações silenciosas podem ter um impacto significativo tanto na expressão como na sua regulação. (17)

Entre os vários genes polimórficos associados ao aumento da suscetibilidade da DC, o *Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing 2* (NOD2), igualmente conhecido por *Caspase Activation Recruitment Domain 15* (CARD15), foi o primeiro a ser identificado, sendo localizado no cromossoma humano 16. (19) Em condições normais, este gene é responsável por expressar uma proteína, apelidada pelo mesmo nome, na membrana plasmática das células epiteliais intestinais, células de Paneth e células apresentadoras de antígeno (APC), tais como os macrófagos e as células dendríticas. Em associação com outras estruturas celulares, a proteína NOD2/CARD15 funciona como um recetor transmembranar, sendo responsável pelo reconhecimento de um composto, denominado por dipéptido de muramil, o qual está presente na parede celular das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Assim, face a uma infeção de origem bacteriana, o reconhecimento deste composto permite, através da libertação de uma variedade de citocinas pró-inflamatórias e péptidos antimicrobianos, modular uma resposta imune eficaz contra o agente invasor, contribuindo assim, para a defesa inata do sistema gastrointestinal. (20,21) Neste sentido, em indivíduos que sejam portadores de algum polimorfismo genético no NOD2/CARD15 é verificada uma perda funcional no recetor por si expresso, traduzindo-se numa incapacidade em reconhecer o dipéptido de muramil, o que leva a uma resposta imune inadequada contra os microorganismos invasores que, por sua vez, culmina numa inflamação intestinal exacerbada. Hoje em dia, graças aos grandes avanços no âmbito da genética, já foram identificadas inúmeras variantes polimórficas associadas ao gene NOD2/CARD15. Contudo, estima-se que a esmagadora maioria dos casos de DC associados a este gene sejam consequência dos polimorfismos R702W (Arg702Trp), G908R (Gly908Arg) e L1007fsinsC. (22)

Mais recentemente, vários genes envolvidos no mecanismo celular da autofagia também foram associados à patogênese da DC, destacando-se os genes *Autophagy Related 16 Like 1* (ATG16L1) e *Immunity-Related GTPase M* (IRGM), localizados nos cromossomas 2 e 5, respetivamente. (23) Dada a importância da autofagia na defesa inata contra os agentes patogénicos intracelulares, a presença de polimorfismos na sequência nucleotídica dos genes ATG16L1 e IRGM afeta, mediante a redução na capacidade de eliminação microbiana, a atividade do sistema imunitário, levando ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória nos tecidos intestinais. (24)

Em contrapartida, uma associação benéfica entre a DC e um polimorfismo no gene *Interleukin-23 Receptor* (IL-23R), localizado no cromossoma humano 1, também foi estabelecida. Por norma, este gene é responsável por codificar um recetor que permite o reconhecimento de uma das subunidades da interleucina (IL) 23, levando à ativação de diversas vias de sinalização e, conseqüentemente, à libertação de diversas citocinas inflamatórias. Em particular, o reconhecimento da IL-23 por este recetor está associado à diferenciação e estimulação de células T auxiliares (Th) 17, as quais estão envolvidas na produção de várias citocinas, tais como a IL-17, IL-22 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que favorecem a inflamação intestinal. Porém, em indivíduos portadores desta variante protetora é relatada a perda funcional do recetor expresso pelo gene IL-23R, resultando na diminuição dos níveis de células Th 17 circulantes e, por conseguinte, na redução da produção de IL-17, IL-22 e de outros mediadores pró-inflamatórios, o que se traduz numa menor suscetibilidade à expressão da DC. (25)

4.2. Desregulação imunológica

Para além de assegurar a defesa do organismo humano contra uma variedade de agentes patogénicos e outros estímulos nocivos, o sistema imunitário, mediante a sua capacidade em estabelecer um estado de tolerância imunológica que protege a microbiota intestinal, também desempenha um papel crucial para a homeostase do trato gastrointestinal. (26)

Em pessoas saudáveis, os microorganismos que compõem a microbiota intestinal comensal estão constantemente a ser reconhecidos pelas células do epitélio intestinal, sendo induzida a secreção de mucinas, as quais integram a camada mais

exterior da barreira intestinal, de péptidos antimicrobianos, que ajudam na defesa contra agentes infecciosos, e de citocinas, tais como a IL-25 e a IL-33, que regulam a atividade dos macrófagos e das células dendríticas. Assim, a resposta imune mediada por estes compostos, em conjunto com outros mecanismos de defesa adicionais, como por exemplo a secreção da IL-10 pelas células T reguladoras e pelos macrófagos, permite manter um estado de equilíbrio benéfico entre o sistema imunitário e a microbiota intestinal. Já na presença de uma concentração excessiva de bactérias, vírus e outros microorganismos patogénicos, as células epiteliais intestinais, mediante a secreção de mediadores inflamatórios, como, por exemplo, a IL-1, IL-6 e IL-18, estimulam a ativação dos macrófagos e das células dendríticas. Por sua vez, estas células, através da produção da IL-12 e IL-23, induzem a uma diferenciação dos linfócitos T auxiliares, levando ao desenvolvimento das células Th1 e Th17, as quais possuem um papel importante na coordenação da resposta inflamatória na medida em que promovem a libertação de várias citocinas, tais como a IL-17, IL-22 e o TNF- α . Contudo, de forma a não ocorrer uma exacerbação da inflamação intestinal, existem vários mecanismos de regulação que visam controlar a atividade do sistema imunitário, destacando-se, neste contexto, a importância das células T reguladoras no controlo da resposta imunológica. (27,28)

Em contrapartida, em indivíduos com DC, tanto em condições fisiológicas como em condições fisiopatológicas, é observada a existência de inúmeros defeitos na atividade do sistema imunitário. De uma forma geral, a perda da integridade da barreira intestinal, provocada quer pela expressão de genes polimórficos, quer pela exposição a fatores ambientais, resulta na entrada de bactérias e de outros microorganismos nas camadas mais interiores do epitélio intestinal. Face a este fenómeno, as células apresentadoras de antígeno, nomeadamente os macrófagos e as células dendríticas, reconhecem os antígenos microbianos e induzem, de uma forma contínua e exacerbada, a ativação e diferenciação das células T efetoras. Por sua vez, estas células, em resposta a estímulos pró-inflamatórios, secretam uma alta quantidade de citocinas, tais como a IL-17, IL-22 e o TNF- α , o que culmina num processo inflamatório crónico que leva à formação de lesões tecidulares. Para além disso, as células apresentadoras de antígeno, mediante a secreção de IL-12 e IL-23, também têm a capacidade de ativar as células *natural killer* (NK), promovendo assim, em conjunto com o aumento da produção de citocinas, a uma perpetuação da inflamação intestinal (Figura 4.2). (29)

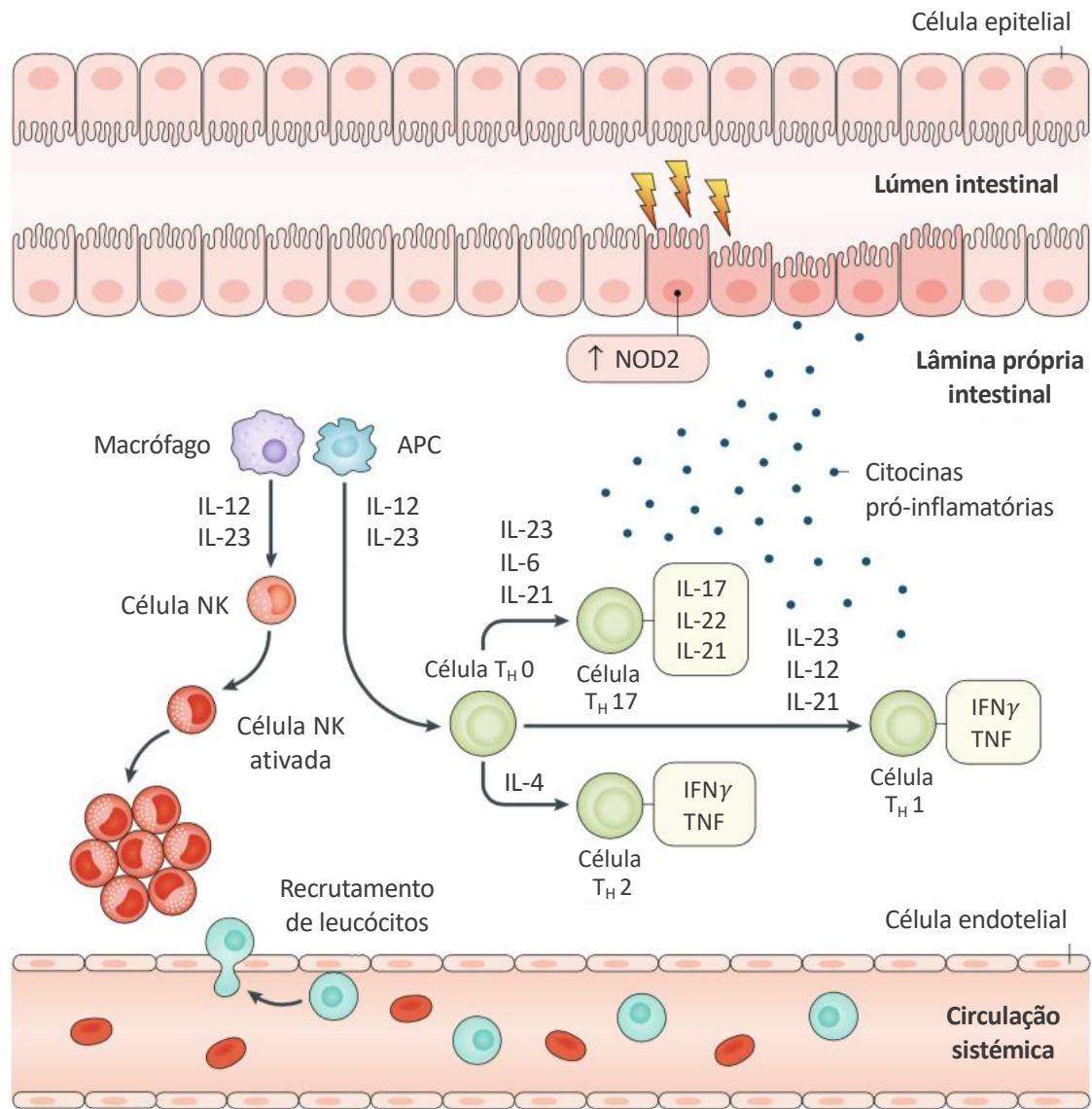


Figura 4.2 – Visão global do sistema imunitário intestinal em indivíduos com Doença de Crohn. A desregulação da resposta mediada pelo sistema imunitário intestinal resulta em defeitos na barreira intestinal, na atividade das células imunes e na secreção de mediadores inflamatórios. APC = Célula apresentadora de antígeno, IL = Interleucina, Célula Th = Célula T auxiliar, NOD2 = *Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing 2*, IFN γ = Interferão gama, TNF = Fator de necrose tumoral. Adaptado de (29).

4.3. Disbiose intestinal

A microbiota intestinal constitui um dos maiores reservatórios de microrganismos do corpo humano, abrangendo uma grande diversidade de bactérias, vírus, fungos e, em menor abundância, de outros organismos unicelulares. Nos últimos anos, o estudo da colonização microbiana permitiu revelar a importância que a microbiota comensal desempenha no trato gastrointestinal, evidenciando assim, a relação que a mesma tem

tanto na saúde como na etiologia de determinadas doenças. Desde então, o papel da microbiota intestinal na patogênese da DC tem vindo a ganhar bastante popularidade, tendo já sido apontadas diversas causalidades entre a sua composição e a expressão desta patologia. (30)

A alteração desfavorável da composição da microbiota intestinal, quer a nível da sua diversidade, quer a nível da sua densidade, é conhecida por disbiose intestinal. De uma forma habitual, esta condição clínica caracteriza-se pela redução do número de microorganismos comensais, tais como as bactérias integrantes dos filos Bacteroidetes e Firmicutes, e, em contrapartida, pelo aumento do número de espécies prejudiciais, destacando-se as bactérias pertencentes ao filo Proteobacteria, como, por exemplo, a *Escherichia (E.) coli*. (31) Como resultado, o sistema imunitário intestinal, mediante a ativação das células T auxiliares, induz a secreção de uma variedade de citocinas, tais como o TNF- α e o interferão gama (IFN γ), que favorecem a inflamação dos tecidos intestinais. Simultaneamente, estes mediadores pró-inflamatórios também estimulam a formação de óxido nítrico e de diversas espécies reativas de oxigénio (ROS), as quais, através da síntese de determinados produtos para a respiração anaeróbia, facilitam o crescimento de microorganismos anaeróbios facultativos, o que, por sua vez, afeta negativamente a diversidade da microbiota intestinal, contribuindo, uma vez mais, para o desenvolvimento de uma resposta inflamatória (Figura 4.3). Apesar das alterações da microbiota bacteriana serem as mais frequentemente estudadas, a disbiose intestinal também compreende o desequilíbrio de diversos vírus, destacando-se um aumento da concentração de bacteriófagos Caudovirales, e fungos, sendo observada uma redução da concentração de *Saccharomyces cerevisiae*, uma elevação do número de espécies do filo Basidiomycota e um aumento da abundância de *Candida albicans*. (32)

Posto isto, até à data, a comunidade médico-científica ainda expressa múltiplas discordâncias acerca da natureza da disbiose intestinal, sendo discutidas as hipóteses de esta se tratar de um evento primário na patogênese da DC ou de uma consequência resultante da própria patologia. (31) Não obstante, embora a relação entre a microbiota e a DC seja complexa e dinâmica, é de extrema importância aprofundar o entendimento acerca da mesma de forma a viabilizar a otimização e a inovação das terapêuticas atuais e, por conseguinte, melhorar tanto a saúde como a qualidade de vida dos doentes que são afetados por esta patologia. (32)

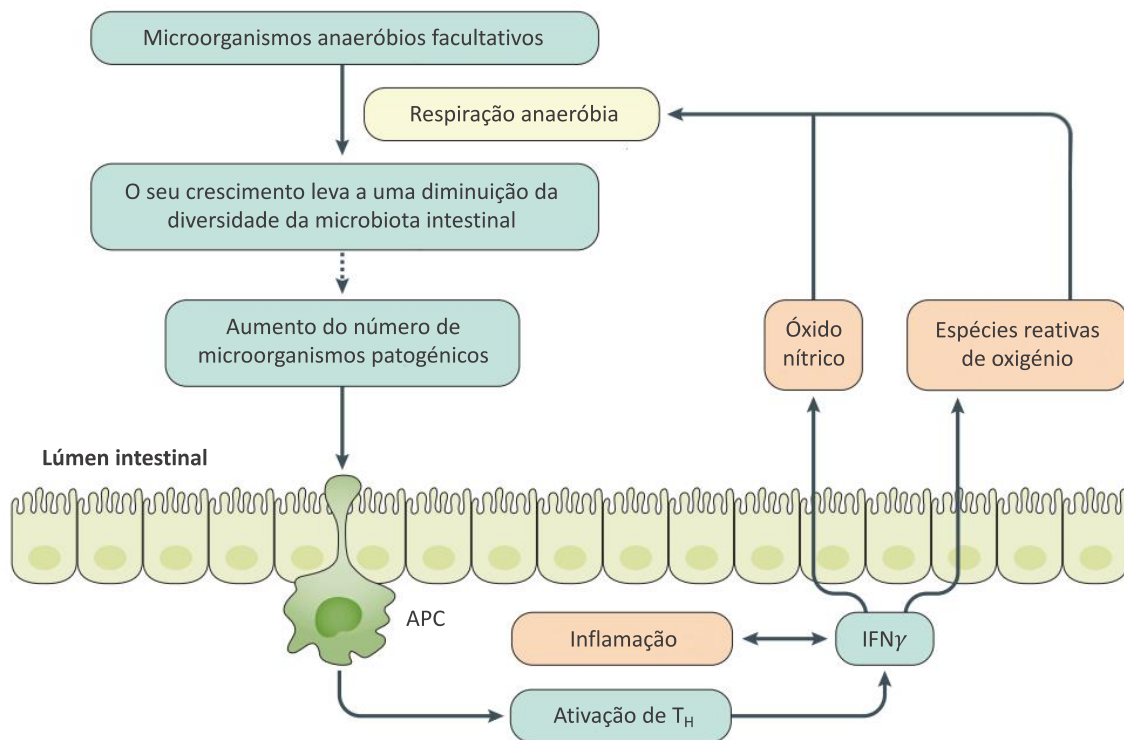


Figura 4.3 – Relação dinâmica entre a inflamação e a disbiose intestinal. Em condições inflamatórias, a microbiota intestinal sofre diversas alterações na sua composição, permitindo o crescimento anormal de diversos microrganismos patogénicos, que, por sua vez, estimulam o sistema imunitário intestinal a desencadear uma nova resposta inflamatória. APC = Célula apresentadora de antígeno, Célula Th = Célula T auxiliar, IFN γ = Interferão gama. Adaptado de (32).

4.4. Fatores ambientais

O meio ambiente desempenha um papel fundamental na saúde e no bem-estar do ser humano. Com a industrialização e a ocidentalização da sociedade, os estudos epidemiológicos reportaram um crescimento significativo das taxas de incidência da DC na maioria dos países em desenvolvimento, evidenciando, assim, o impacto que os fatores ambientais exercem no desenvolvimento desta patologia.

Entre os múltiplos fatores de risco que condicionam a expressão da DC, o tabagismo é um dos determinantes ambientais mais reconhecidos e melhor estudados, sendo responsável por promover múltiplas alterações epigenéticas que afetam tanto a resposta imune como a composição da microbiota intestinal. Além disso, o tabagismo também foi associado a uma expressão mais precoce e agressiva da doença, sendo os indivíduos fumadores mais propensos a precisarem de terapêuticas imunossupressoras e de intervenções cirúrgicas para conseguir o seu controlo. Estatisticamente, o risco de

um indivíduo fumador ser acometido pela DC é cerca de 2 vezes superior ao de um indivíduo que nunca apresentou quaisquer hábitos tabágicos (*Odds ratio* (OR) = 1,76; Intervalo de confiança (IC) 95% = 1,40–2,22). (13) Por outro lado, a exposição passiva ao fumo de cigarro durante a infância e o consumo tabágico durante a gravidez também aparentam ter um efeito semelhante, apresentando um risco cerca de 2 vezes superior (OR = 1,89; IC 95% = 1,38–2,59). (33)

Os hábitos alimentares também desempenham um papel determinante na etiologia da DC, sendo evidente a redução da biodiversidade da microbiota intestinal devido ao consumo elevado de alimentos processados, os quais contêm um alto teor de gorduras, açúcares e de outros aditivos alimentares, em detrimento de alimentos ricos em fibra e com baixos teores lipídico e glicémico. (1) Já a ingestão de vitamina D revela ter uma relação inversa com o desenvolvimento da DC, sendo notória uma deficiência dos níveis séricos de vitamina D em indivíduos doentes comparativamente a indivíduos saudáveis. (13) Para além disso, o consumo de cerveja e de outras bebidas alcoólicas não demonstrou ter um impacto significativo no DC, tendo, no entanto, sido relatada a hipótese da ingestão regular de pequenas quantidades de vinho ter um efeito benéfico na expressão da doença. (34)

Uma associação positiva entre a adoção de um estilo de vida ativo e as DII também foi estabelecida. Em pessoas saudáveis, a prática regular de exercício físico demonstrou ser um fator protetor contra a DC, sendo o seu risco reduzido para a metade (OR = 0,52; IC 95% = 0,40–0,68). (33) Por outro lado, atendendo aos hábitos de sono, alguns estudos descreveram um vínculo entre uma higiene do sono inadequada e uma maior predisposição para a expressão da DC, verificando-se que, enquanto um período de sono superior a 8 horas tem repercussões desfavoráveis, nenhum efeito negativo foi observado em pessoas que dormem menos de 7 horas por noite. (33) A DC também tem sido associada a determinados traços de personalidade e padrões de comportamento humanos. (33) O *stress*, na maioria das vezes provocado por estímulos psicossociais, pode promover, mediante a estimulação do eixo hipotálamo-hipófise, a uma secreção de citocinas pró-inflamatórias, levando a alterações na permeabilidade intestinal e na diversidade da microbiota intestinal que resultam no desenvolvimento de um ambiente inflamatório intestinal. (35) Em doentes com diagnóstico concomitante de DC e uma doença psiquiátrica, como, por exemplo, a depressão ou a ansiedade, existe uma maior

tendência para a ocorrência de episódios de recaída, hospitalização, cirurgia e redução da resposta terapêutica de medicamentos imunossupressores, assim como um maior comprometimento da qualidade de vida. (13)

A higiene também foi apontada como um dos possíveis determinantes para o crescimento das taxas de incidência da DC nas últimas décadas. De um ponto de vista biológico, apesar da melhoria das condições de saneamento permitir reduzir o número de casos provocados por doenças infecciosas, a ausência de uma exposição a estímulos antigénicos durante a infância conduz a uma fraca estimulação e maturação do sistema imunitário, levando ao desenvolvimento de respostas imunes anormais que alteram a homeostase da microbiota intestinal. Neste sentido, o número de familiares, a partilha de quarto, a convivência com animais de estimação, a amamentação, o consumo de leite não pasteurizado e o desenvolvimento infantil num ambiente rural são alguns dos fatores ambientais que estão inversamente associados ao risco da expressão da DC. (13) Em contrapartida, a exposição excessiva a poluentes e a infeção por microorganismos patogénicos também foram relacionados a uma maior predisposição para a DC. (36)

O uso constante de fármacos, em particular durante a infância, também revela ter um impacto significativo na etiologia da DC. De acordo com a literatura científica, o consumo de antibióticos aumenta cerca de 2 vezes o risco de desenvolver DC, sendo o mesmo acrescido na população pediátrica. (37) Do mesmo modo, a toma de fármacos anti-inflamatórios não esteroides, particularmente em doses elevadas, também está associada a uma maior expressão da doença. Já os contraceptivos orais, apesar de serem uma classe terapêutica com inúmeros efeitos prejudiciais, não apresentam ser um fator de risco significativo. (1) Por último, atendendo aos efeitos das intervenções cirúrgicas a longo prazo, quer o parto por cesariana, quer a remoção cirúrgica das amígdalas e do apêndice demonstraram ter um impacto no desenvolvimento da DC. (33)

5. Classificação

A perpetuação da inflamação, promovida através da secreção exacerbada de estímulos inflamatórios, desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da DC. Numa etapa inicial, o processo inflamatório conduz ao desenvolvimento de pequenas lesões, designadas por úlceras aftosas, no epitélio das criptas intestinais. Com o passar do tempo, estas ulcerações de pequenas dimensões começam a tornar-se cada vez mais complexas, podendo estender-se, linear ou transversalmente, por todas as camadas do tecido intestinal. Em apresentações mais severas da doença, o crescimento transmural destas lesões através dos tecidos da parede intestinal é responsável pela formação de canais, denominados por fístulas, que permitem a passagem do conteúdo luminal para o exterior do sistema gastrointestinal. Adicionalmente, pode ainda ser observado, em situações em que ocorreu a cicatrização de tecidos que foram sujeitos previamente a um processo inflamatório intenso, o desenvolvimento de estenoses. (38)

Tendo em conta a sua localização, a DC pode acometer qualquer região do trato gastrointestinal, desde a boca até à região perianal, sendo, no entanto, as zonas mais frequentemente afetadas a região terminal do íleo e a integridade do cólon. De acordo com a literatura, calcula-se que cerca de 30% dos casos de DC envolvam apenas o íleo, 20% o cólon e os restantes 50% ambas as regiões. (39) Complementarmente, estima-se que aproximadamente 25% dos doentes com DC também sejam afetados por alguma complicação perianal, enquanto a apresentação isolada de manifestações clínicas no trato gastrointestinal superior, de queixas perianais ou de sintomas extraintestinais é verificada, com menor frequência, em cerca de 10% dos casos. (40) Por outro lado, a DC também é caracterizada por exibir um padrão de distribuição segmentado, estando as lesões delimitadas em regiões localizadas e descontinuadas entre si. (39)

Dada a heterogeneidade das apresentações e complicações possíveis, ao longo das últimas décadas foram realizadas várias tentativas para desenvolver um sistema de classificação que permitisse uniformizar as descrições fenotípicas da DC. Neste sentido, em 2005, foi proposto, com base na anterior Classificação de Viena elaborada em 1998, um novo sistema de classificação, apelidado de Classificação de Montreal (Quadro 5.1), que categoriza os doentes de acordo com a idade em que é recebido o diagnóstico (*A-Age*), a localização da doença (*L-Location*) e o seu comportamento clínico (*B-Behavior*). Entre as alterações efetuadas, uma das mais importantes relaciona-se com o parâmetro

comportamental, na medida em que a doença perianal, previamente associada, de uma forma exclusiva, a um comportamento penetrante, foi excluída, tornando-se assim um critério independente. Para além disso, a classificação tendo em conta a idade em que é estabelecido o diagnóstico também se tornou mais precisa, sendo introduzida uma idade de diagnóstico igual ou inferior a 16 anos alusiva à DC pediátrica. Por fim, foi ainda adicionada a possibilidade de poder ser feita uma classificação concomitante de uma doença que afeta o trato gastrointestinal superior e outros segmentos intestinais distais, em detrimento de ser apenas realizada uma classificação mutuamente exclusiva. (41)

Quadro 5.1 – Classificação de Montreal da Doença de Crohn (DC). (42)

Parâmetros	Classificação
Idade de diagnóstico (A)	
≤ 16 anos	A1
17 - 40 anos	A2
≥ 40 anos	A3
Localização (L)	
Íleo terminal	L1
Cólon	L2
Íleo-cólon	L3
Trato gastrointestinal superior	L4*
Comportamento (B)	
Não estenosante/não penetrante	B1
Estenosante	B2
Penetrante	B3
Doença perianal	p†
<p>*L4 é um modificador independente que pode ser adicionado à classificação de L1 a L3 quando ambas as localizações estão envolvidas na expressão da DC.</p> <p>†A doença perianal (p) também é um modificador da doença que pode ser adicionado à classificação de B1 a B3 quando presentes concomitantemente.</p>	

6. Manifestações clínicas

A expressão habitual da DC caracteriza-se por uma oscilação entre períodos de doença ativa, em que é verificada uma exacerbação da sintomatologia, e períodos de remissão, nos quais, contrariamente, é observada uma melhoria do quadro clínico. A duração destes períodos costuma ser bastante variável, podendo durar desde algumas semanas até vários anos.

6.1. Sinais e sintomas gastrointestinais

O quadro clínico da DC costuma ser bastante heterogéneo, estando os sinais e os sintomas intimamente relacionados com a localização, extensão e o comportamento da doença. As manifestações clínicas típicas presentes na esmagadora maioria dos casos são a diarreia crónica, por vezes acompanhada de sangue e/ou muco nas fezes, e a dor abdominal, sobretudo no quadrante inferior direito. Outros sintomas característicos são as náuseas, vômitos, febre, flatulência excessiva e distensão abdominal. Em conjunto, estes sintomas costumam provocar perda de apetite e, conseqüentemente, perda de peso. Por sua vez, esta sintomatologia, junto com a presença de anemia, conseqüente da perda de sangue pelas fezes, leva ao surgimento de fadiga e mal-estar. Além das manifestações clínicas no trato gastrointestinal inferior, a DC também pode provocar aftas na cavidade oral, dor e dificuldade durante a deglutição. (42,43) Na população pediátrica também podem ser observados atrasos no crescimento. (44)

O surgimento de determinadas complicações, como, por exemplo, de fístulas e de estenoses também pode levar ao desenvolvimento de diversos sintomas. As fístulas, presentes habitualmente na região anal, estão associadas a corrimentos de sangue, pus e muco, abscessos e a dor e prurido locais. Por outro lado, a presença de estenoses pode também levar, através da obstrução intestinal, a náuseas, vômitos, obstipação, cólicas e a tumefações intestinais. Paralelamente, pode ainda ser observada a diminuição do tónus muscular do esfíncter e a presença de fissuras anais. (43) Com menor frequência, também existe a possibilidade de ocorrer o desenvolvimento de cancro coloretal e de cancro no intestino delgado, evidenciando-se um risco aumentado em doentes com DC, em comparação com a população geral.

6.2. Sinais e sintomas extraintestinais

Para além da sintomatologia relacionada ao trato gastrointestinal, cerca de 43% das pessoas com DC também apresentam uma variedade de sinais e sintomas inerentes a outros órgãos e sistemas do corpo humano. Entre a vasta panóplia de complicações, destacam-se as alterações dermatológicas, tais como o eritema nodoso, a psoríase e o pioderma gangrenoso; musculoesqueléticas, como, por exemplo, a artrite e a espondilite anquilosante; oculares, como a uveíte, esclerite e a episclerite, e hepatobiliares, tendo como exemplo a colangite esclerosante primária. Adicionalmente, várias complicações relacionadas com o sistema cardiovascular também foram identificadas, destacando-se um risco aumentado para a ocorrência de doenças tromboembólicas, como a trombose venosa profunda e o embolismo pulmonar. (29) Atendendo ao sistema esquelético, também foi descrita uma maior predisposição para o desenvolvimento de doenças metabólicas ósseas, como, por exemplo, a osteoporose. (45) Por fim, diversas doenças inflamatórias, tais como a asma, bronquite, pericardite, artrite reumatoide e a esclerose múltipla, também parecem estar associadas à expressão da DC (Figura 6.1). (29)

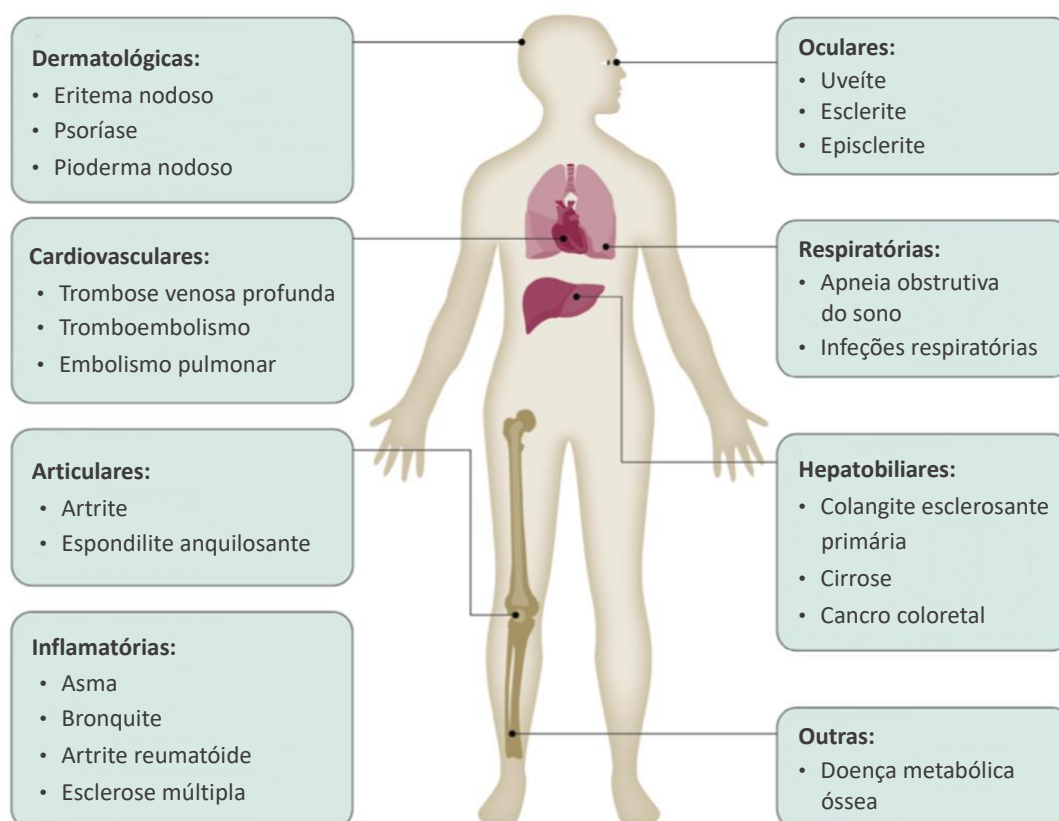


Figura 6.1 – Manifestações e complicações extraintestinais na Doença de Crohn.
Adaptado de (29)

7. Diagnóstico

O diagnóstico da DC é um processo bastante complexo, sendo estabelecido com base na avaliação completa da história clínica do doente, em conjunto com a realização de exames físicos, laboratoriais, endoscópicos, histológicos e imagiológicos. (29) Desta forma, é inicialmente feita uma recolha detalhada da informação clínica, devendo ser registados os sinais e sintomas, estilos de vida, histórico de outras patologias, uso de medicamentos, viagens recentes, intolerâncias alimentares, intervenções cirúrgicas e antecedentes familiares. De seguida, é recomendada a realização de um exame físico, sendo imperativo a medição da temperatura corporal e a palpação abdominal para a identificação e avaliação de tumefações ou de massas no abdómen. (46)

Atendendo aos exames laboratoriais, tanto a análise do hemograma completo como o doseamento dos valores séricos da proteína C reativa (PCR) e a determinação da velocidade de sedimentação são altamente recomendadas. (47) A quantificação da calprotectina fecal, uma proteína antimicrobiana secretada maioritariamente pelos neutrófilos em resposta a estímulos inflamatórios, também é recomendada, na medida em que revela ser um excelente marcador da inflamação intestinal. (46) Um estudo em doentes com DII evidenciou uma correlação significativa entre os níveis de calprotectina fecal e o diagnóstico destas doenças, sendo as concentrações deste biomarcador mais elevadas em comparação com indivíduos saudáveis. (48) De facto, dado que os níveis de calprotectina fecal variam conforme a extensão e gravidade da inflamação intestinal, estes também refletem a atividade das DII, sendo mais elevados em doentes com apresentações mais severas da doença e, em contrapartida, mais reduzidos em doentes com diagnósticos mais ligeiros ou que estejam em remissão clínica. (49) Por outro lado, com vista a excluir possíveis causas infecciosas de diarreia, é ainda aconselhada a análise microbiológica de *Clostridium difficile* e de outros agentes patogénicos nas fezes através da realização de coproculturas. (46) Atualmente, os exames serológicos, tais como a determinação de anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e a quantificação de anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), podem ser utilizados como um complemento ao diagnóstico da DC. Contudo, devido ao seu baixo significado clínico e ineficácia na diferenciação entre a DC e a CU, estes exames laboratoriais não costumam ser feitos de uma forma habitual. (29)

Hoje em dia, a realização de uma ileocolonosopia, em que é feita a recolha de múltiplas biópsias do íleo terminal e de cada segmento do cólon, está preconizada como o procedimento de primeira linha para o diagnóstico da DC. (50) Em casos mais severos da doença, em que são verificadas ulcerações mais extensas e profundas, a realização de uma ileocolonosopia está associada a um risco acrescido de perfuração intestinal, devendo por isso, ser realizada inicialmente uma sigmoidoscopia e, posteriormente, uma ileocolonosopia após a melhoria do quadro clínico. (46) Já em situações em que a suspeita de DC se mantém apesar de não terem sido verificadas quaisquer alterações na ileocolonosopia e nos exames imagiológicos, é recomendada a realização de uma enteroscopia por cápsula, de forma a que as restantes regiões do intestino delgado sejam observadas. (29) Porém, este exame apresenta uma grande desvantagem para o diagnóstico da DC, na medida em que, devido ao risco de retenção da cápsula no interior do trato gastrointestinal, a sua utilização é contraindicada em doentes com história de estenose de forma a impedir o desenvolvimento de uma obstrução intestinal. (51) Em contrapartida, a enteroscopia por balão é um procedimento que permite a recolha de biópsias não acessíveis pelas técnicas endoscópicas convencionais, sendo indicado para a colheita de biópsias do intestino delgado e para fins terapêuticos, como a dilatação de estenoses e a remoção de cápsulas retidas. (46) Por fim, a realização de uma endoscopia digestiva alta é reservada aos doentes que apresentem náuseas, vômitos e outras manifestações clínicas que sejam exclusivas do trato gastrointestinal superior. (52)

Os exames imagiológicos são bastantes úteis no diagnóstico complementar da DC, sendo utilizados principalmente na avaliação da extensão e localização da doença. Entre as técnicas radiológicas atualmente conhecidas, a ressonância magnética (RM), a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ultrassonografia transabdominal (UT) são as mais utilizadas. Além de permitirem a observação do trato gastrointestinal não visível aos procedimentos endoscópicos, tanto a RM, como a TAC e a UT apresentam um papel importante no diagnóstico de estenoses, fístulas e de outras complicações intestinais, auxiliando as técnicas endoscópicas na classificação da DC. (46)

Por fim, tendo em consideração os exames histológicos, na análise microscópica das biópsias pode ser verificada a presença de várias características que permitem confirmar o diagnóstico da DC, destacando-se o padrão de inflamação descontínuo e irregular, as úlceras transmurais e a presença de granulomas. (29)

7.1. Diagnóstico diferencial

Dada a semelhança de uma variedade de características e manifestações clínicas entre a DC e a CU, o diagnóstico diferencial entre ambas as patologias revela ser um desafio em diversos doentes. (29) Como mencionado anteriormente, a DC caracteriza-se por poder afetar qualquer região do trato gastrointestinal, desde a boca até à região perianal, sendo, no entanto, as zonas mais frequentemente afetadas a região terminal do íleo e toda a extensão do cólon. Em contrapartida, a localização da CU é limitada ao reto e à região proximal do cólon, podendo atingir, em casos mais severos da doença, porções mais distantes do cólon. (1) Endoscopicamente, enquanto na DC a inflamação exibe um padrão de distribuição segmentado, estando as lesões delimitadas em regiões localizadas e descontínuas entre si, na CU o processo inflamatório é difuso e contínuo, estendendo-se homogeneamente pelo tecido intestinal. Em detrimento da CU, na DC pode ainda ser observado, para além da sua natureza inflamatória, o desenvolvimento de fístulas, fissuras e de estenoses intestinais. O comprometimento da região perianal também revela ser uma característica predominante na DC, estando, em contrapartida, ausente na esmagadora maioria dos casos de CU. Atendendo aos achados histológicos, na DC, a inflamação caracteriza-se por ser transmural, estendendo-se transversalmente por todas as camadas da parede intestinal, e acompanha-se tipicamente pela presença de granulomas. Já na CU, a inflamação atinge apenas as camadas superficiais do tecido intestinal e é normalmente verificada a existência de abscessos nas criptas intestinais. Por outro lado, em relação às manifestações clínicas, ambas as patologias partilham alguns sintomas, destacando-se a diarreia, a dor abdominal e a perda de peso. Contudo, a presença de sangue nas fezes, dilatação do cólon e o desenvolvimento de anemia são manifestações características do quadro clínico da CU (Quadro 7.1). (44)

Para além da CU, a Síndrome do Intestino Irritável (SII) também é uma condição clínica intestinal que compartilha várias semelhanças com a DC. Sintomatologicamente, ambas podem provocar diarreia, dores abdominais e inchaço. Porém, na DC, o quadro clínico também inclui sintomas mais graves como febre, perda de apetite e de peso, presença de sangue nas fezes e desenvolvimento de anemia. Adicionalmente, embora os sintomas extraintestinais possam manifestar-se em ambas as condições, na SII, estes são mais ligeiros, como, por exemplo, as náuseas, vômitos e dispepsia, enquanto na DC são mais graves e incapacitantes, podendo acometer as articulações, os olhos, a pele,

entre outras regiões do corpo humano. As diferenças endoscópicas e histológicas entre a SII, em que é observada uma mucosa normal e sem alterações morfológicas, e a DC, em que é visível a inflamação dos tecidos intestinais e a presença de várias ulcerações, estenoses e fístulas, também são evidentes, sendo, por isso, um dos elementos-chave para o seu diagnóstico diferencial. (53)

Quadro 7.1 – Principais diferenças clínicas entre a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa. (44)

Parâmetros	Doença de Crohn	Colite ulcerosa
Localização e distribuição da patologia	Pode compreender qualquer região do trato gastrointestinal, desde a boca até à região perianal	Limitada ao reto e à região proximal do cólon, podendo atingir porções mais distantes do cólon
Caraterísticas endoscópicas	Padrão de distribuição de inflamação segmentado, com lesões delimitadas	Padrão de distribuição de inflamação contínuo e difuso
Caraterísticas histológicas	Inflamação transmural, caracterizada por úlceras aftosas e profundas e acompanhada pela presença de granulomas	Inflamação superficial, caracterizada por ulcerações superficiais e de pequenas dimensões e pela presença de abscessos nas criptas intestinais
Manifestações clínicas	Diarreia, por vezes acompanhada de sangue, dor abdominal, sobretudo no quadrante inferior direito, e perda de peso	Diarreia, tipicamente acompanhada de sangue e muco, dor abdominal, perda de peso e anemia
Complicações intestinais	Fissuras, fístulas e estenoses intestinais, doença perianal e cancro coloretal	Dilatação anormal do cólon e cancro coloretal

A tuberculose intestinal e outras doenças infecciosas também podem mimetizar as manifestações clínicas da DC, devendo a distinção ser feita com recurso à anamnese do doente, a análises laboratoriais e a outros métodos complementares de diagnóstico e terapêutica. (54) Outros diagnósticos diferenciais ainda podem ser a doença celíaca, doença de Behçet, diverticulite, apendicite, colite isquémica, neoplasias intestinais, e enteropatia induzida por medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. (43)

8. Tratamento

Até à data, não existem quaisquer medicamentos ou procedimentos cirúrgicos que permitam curar a DC, sendo a instituição de uma abordagem terapêutica efetuada com vista a alcançar a remissão clínica e a prevenir a ocorrência de futuras recidivas. De uma forma geral, o tratamento da DC baseia-se no uso contínuo de aminosalicilatos, corticosteroides, imunossuppressores e de anticorpos monoclonais, associado a diversas intervenções não farmacológicas, como por exemplo, a mudança de hábitos alimentares ou a cessação tabágica. (55) Por vezes, em apresentações mais graves da doença, pode ainda ser ponderada a intervenção cirúrgica. (42)

8.1. Terapêutica não farmacológica

8.1.1. Terapia nutricional

Dado o impacto significativo que a alimentação exerce sobre a homeostase da microbiota intestinal, a adoção de hábitos alimentares saudáveis revela ser um fator determinante na gestão da DC. (56) Por norma, em pessoas com diagnóstico de DC, a terapia nutricional não costuma ser linear, podendo a intervenção dietética variar de pessoa para pessoa de acordo com a atividade da doença e a tolerabilidade que cada doente apresenta a certos alimentos. Neste sentido, embora não exista nenhuma dieta ou plano alimentar específico para a DC, de um modo geral, a terapia nutricional baseia-se numa dieta equilibrada focada no aporte energético, proteico, de vitaminas, minerais e fluídos adequados. (57) Contudo, durante a fase ativa, é recomendada a exclusão de diversos alimentos que possam promover uma alteração do equilíbrio gastrointestinal, destacando-se assim, os alimentos processados; os alimentos integrais e com alto teor em fibra; as bebidas estimulantes, como o café, chá-preto, refrigerantes e as bebidas gaseificadas; o álcool; os alimentos fermentáveis, como as leguminosas; os alimentos ricos em gordura, condimentos e especiarias; e os alimentos com um elevado teor em açúcar. Adicionalmente, em doentes com intolerâncias alimentares também deverá ser evitado o consumo dos alimentos identificados, salientando-se a intolerância ao leite e aos seus respetivos derivados. Por outro lado, a ingestão frequente de líquidos e sais minerais, de forma a compensar a desidratação provocada pelos episódios constantes de diarreia, também é uma medida fortemente aconselhada. (58,59)

Sempre que a ingestão de alimentos pela via oral não satisfaz as necessidades nutricionais diárias, a nutrição clínica, mediante as vias de administração entérica ou parentérica, deverá ser considerada. Por norma, por se tratar de uma alternativa mais económica e segura, o suporte nutricional preferencial é através da nutrição entérica (NE), devendo a nutrição parentérica ser reservada quando os doentes não toleram a NE ou quando esta é contraindicada, como em casos de perfuração, estenose e perdas de sangue intestinais. (57) A par disto, ao nível da população pediátrica, as orientações terapêuticas recomendam a terapia nutricional como a primeira linha de tratamento na indução da remissão da DC pediátrica. (60)

8.1.2. Suplementação

O défice nutricional é uma condição frequentemente observada na maioria dos doentes acometidos pela DC, sendo resultado de uma diversidade de fatores, tais como a falta de apetite, a redução da ingestão de alimentos devido a restrições dietéticas e a diminuição da absorção intestinal. (61) Além disso, a toma contínua de determinados medicamentos também pode promover uma redução dos valores séricos de diversos nutrientes, destacando-se, neste contexto, a influência que os corticosteroides exercem na absorção e excreção de cálcio no organismo humano. (62)

Entre as diversas deficiências nutricionais associadas à DC, a carência de ferro, zinco, cálcio, vitamina D e vitamina B₁₂ são as mais comuns, sendo responsáveis pelo desenvolvimento de diversas complicações, tais como a anemia e a osteoporose. Com menor frequência, a deficiência de ácido fólico e das vitaminas A, E e K também pode ser observada. (61) Neste sentido, de forma a garantir o consumo diário recomendado de cada vitamina e mineral, é fundamental a prática de uma alimentação equilibrada e diversificada. Caso a ingestão alimentar não seja suficiente para proporcionar o aporte nutricional necessário, a toma de suplementos deverá ser considerada. (57)

8.1.3. Cirurgia

Embora os avanços terapêuticos tenham reduzido, de uma forma considerável, as taxas de cirurgia ao longo dos últimos anos, o tratamento cirúrgico continua a ser um recurso indispensável para os doentes que apresentam complicações intestinais, tais

como abscessos, estenoses e fístulas, e que não toleram nem beneficiam de nenhuma terapêutica farmacológica atual. (43) De um modo geral, os procedimentos cirúrgicos na DC baseiam-se na remoção dos segmentos intestinais afetados, sendo os tecidos remanescentes preservados e unidos entre si. Embora seja imperativo a preservação da maior área intestinal possível, por vezes, em casos mais graves, em que é verificado o envolvimento da maior parte da extensão intestinal, pode ser necessário a remoção da totalidade do intestino, podendo o doente ficar ostomizado de uma forma temporária ou definitiva. (63) Por outro lado, em doentes que sejam acometidos pela DC perianal, o tratamento cirúrgico habitual das fístulas perianais centra-se na realização de uma fistulostomia ou na colocação temporária de um filamento, denominado de *seton*, que percorre todo o trajeto fistuloso, promovendo assim à sua cicatrização. De seguida, de acordo com a resposta à terapêutica e a complexidade da fístula, outros procedimentos cirúrgicos também podem ser ponderados. (64)

8.2. Terapêutica farmacológica

8.2.1. Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos são uma classe terapêutica que engloba a sulfassalazina e os derivados dos 5-aminossalicilatos. Historicamente, de entre os fármacos que integram esta classe, a sulfassalazina foi o primeiro a ser desenvolvido, sendo constituído por uma molécula de sulfapiridina unida, através de uma ligação diazo, a uma molécula de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), também conhecida por messalazina. Quando a sulfassalazina é administrada, a ligação azotada, através da ação das enzimas azoredutases presentes na microbiota intestinal do cólon, é clivada, sendo a messalazina, a qual é responsável pela atividade terapêutica, separada da sulfapiridina (Figura 8.1). (65) Até à data, o mecanismo de ação dos aminossalicilatos ainda não é totalmente conhecido. Porém, múltiplos estudos têm vindo a sugerir que a atividade anti-inflamatória da messalazina é resultado da inibição da produção de prostaglandinas e leucotrienos, da redução da atividade dos leucócitos e da eliminação de ROS, entre outros mediadores com ação inflamatória. (66)

Os efeitos adversos, como as náuseas, vômitos, cefaleias, e a diarreia, são uma limitação ao uso da sulfassalazina, estando associados maioritariamente à sulfapiridina. Neste sentido, vários esforços foram realizados com vista ao desenvolvimento de novas

formulações compostas exclusivamente por messalazina. Por outro lado, dado que os aminossalicilatos apresentam uma ação anti-inflamatória tópica, além das formulações orais, como os comprimidos e os grânulos, também são comercializadas formulações destinadas à administração retal, tais como os supositórios, enemas e as espumas, com a finalidade de atingir diretamente os tecidos intestinais lesados. (65)

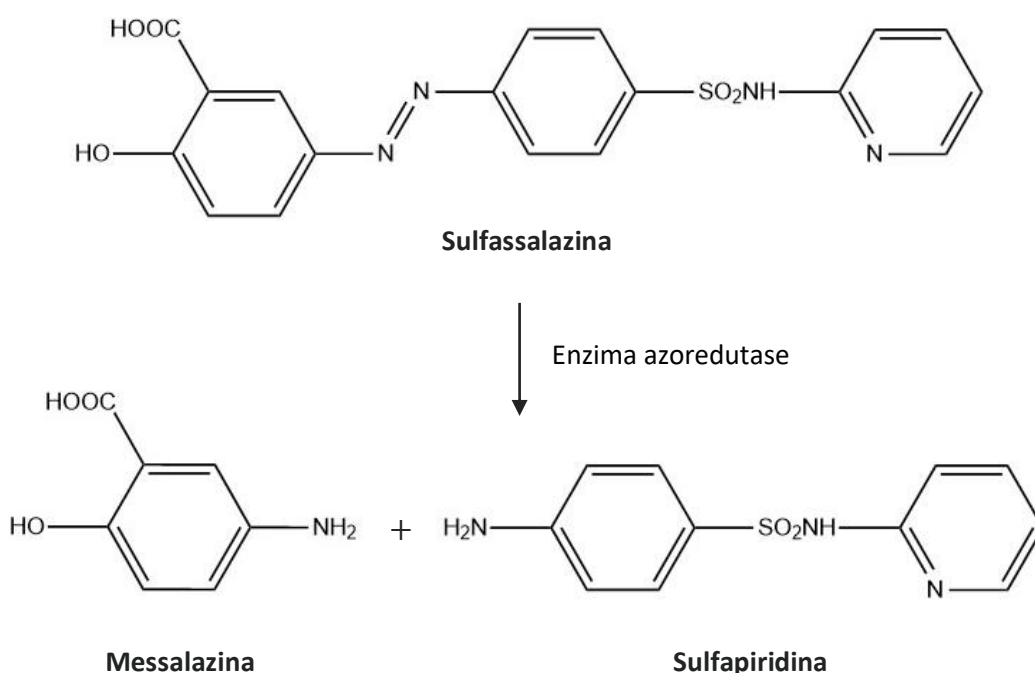


Figura 8.1 – Representação estrutural das moléculas de sulfassalazina e dos seus respectivos produtos: a messalazina e a sulfapiridina. Adaptado de (67).

8.2.2. Corticosteroides

Durante várias décadas, os corticoides foram a principal abordagem terapêutica utilizada no tratamento da DC. Atendendo ao seu mecanismo de ação, estes fármacos, através do processo de transposição por difusão passiva, entram na célula e ligam-se aos seus recetores citoplasmáticos, formando um complexo que permite o seu transporte até ao núcleo. No interior do núcleo, o complexo fármaco-recetor, para além de inibir a transcrição de genes associados a uma atividade pró-inflamatória, também é capaz de induzir a expressão genética de diversas proteínas anti-inflamatórias, como, por exemplo, da lipocortina-1, a qual é responsável pela inibição da síntese de prostaglandinas e de leucotrienos a partir do ácido araquidónico, devido ao bloqueio da ação enzimática da fosfolipase A2. (68)

Os corticoides podem ser administrados mediante várias formas farmacêuticas, nomeadamente comprimidos, granulados e espumas retais, de forma isolada ou em associação com outros fármacos, dependendo da atividade da doença. (69) De acordo com a extensão de ação, estes podem ser classificados como fármacos de ação sistémica ou de ação local. Apesar dos corticoides de ação sistémica, como, por exemplo, a prednisolona e a metilprednisolona, apresentarem uma eficácia bastante elevada no controlo da DC, a sua toma prolongada está associada ao desenvolvimento de múltiplos efeitos adversos, tais como a hipertensão, hiperglicémia, osteoporose, distúrbios comportamentais e o aumento da suscetibilidade a infeções. Face a esta limitação, os corticoides de ação local, tendo como exemplo a budesonida, foram formulados com vista a minimizar o desenvolvimento de efeitos adversos através da diminuição da sua biodisponibilidade sistémica. (70)

8.2.3. Imunossupressores

Dado que a desregulação da atividade do sistema imunitário está intimamente relacionada com a patogénese da DC, o uso de fármacos imunossupressores, como, por exemplo, as tiopurinas e o metotrexato, tem sido, durante vários anos, uma estratégia terapêutica bastante utilizada no seu tratamento. (71) Por norma, devido ao seu início de ação tardio, os imunossupressores não constituem a opção terapêutica preferencial para o tratamento dos períodos de DC ativa, sendo, em contrapartida, indicados na manutenção da remissão, em situações de ineficácia ou intolerância aos corticoides e aminossalicilatos, na prevenção de recidivas pós-operatórias e na otimização do efeito terapêutico em associação com a terapêutica biológica. (72)

As tiopurinas são uma classe de imunossupressores, constituída pela azatioprina e a 6-mercaptopurina (6-MP), que atuam como análogos das purinas, interferindo com o metabolismo dos ácidos nucleicos e a proliferação celular. (71) Atendendo à realidade europeia, o uso da 6-MP no tratamento da DC não está atualmente autorizado, sendo apenas permitido, para este efeito, o uso da azatioprina. (73) Quando administrada, a azatioprina é convertida, pela enzima glutatona S-transferase, em 6-MP que, por sua vez, através da ação sequencial de múltiplas enzimas, é metabolizada em nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN). A nível intracelular, devido à sua semelhança estrutural com

as purinas, os 6-TGN são incorporados na estrutura dos ácidos nucleicos, resultando no bloqueio da sua síntese, na inibição da proliferação de linfócitos T e na redução da produção de mediadores pró-inflamatórios. (74,75) A ocorrência de efeitos adversos durante o tratamento com as tiopurinas é bastante comum, sendo relatadas taxas de até 40% em alguns estudos. (76) Entre os efeitos secundários mais comuns, destacam-se as náuseas, a perda de apetite e o desconforto abdominal, em combinação com a sensação de mal-estar geral. Adicionalmente, em consequência do seu mecanismo de ação imunossupressor, é observada a ocorrência de supressão medular, mediante o desenvolvimento de leucopenia e neutropenia, e o aumento do risco de complicações infecciosas. Com menor frequência, é também relatado o desenvolvimento de artralgias, pancreatite, hepatite e de rashes cutâneos. Para além disso, os doentes medicados com tiopurinas também apresentam, em relação à restante população, um risco aumentado em desenvolver neoplasias, tais como o linfoma e cancro de pele. (74)

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico utilizado no tratamento da DC como alternativa ao uso das tiopurinas nos casos em que os doentes não toleram nem beneficiam da sua ação terapêutica. Em baixas doses, este medicamento apresenta uma atividade imunossupressora e anti-inflamatória resultante do bloqueio da síntese dos ácidos nucleicos, da redução da proliferação celular, da indução da apoptose dos linfócitos T e da diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias. (77) Embora o metotrexato seja seguro e razoavelmente bem tolerado, é relatada, de forma ocasional, a ocorrência de náuseas e vômitos, que podem ser prevenidos e controlados mediante a administração concomitante com ácido fólico, fadiga, dor abdominal, estomatite, leucopenia e de infeções oportunistas. Para além disso, é de realçar que o metotrexato possui atividade teratogénica, sendo, por isso, contraindicado em mulheres grávidas ou que perspetivem engravidar. (71)

Por fim, os inibidores da calcineurina, tais como o tacrolímus e a ciclosporina, também são fármacos imunossupressores que podem ser utilizados, embora com valor limitado, no tratamento da DC. De uma forma geral, o seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da ativação das células T efectoras devido à supressão de diversos genes responsáveis por codificar mediadores pró-inflamatórios, como a IL-2. (78) Atendendo ao seu perfil de segurança, pode ser observada a ocorrência de tremores, cefaleias, e hipertensão, a diminuição da disfunção renal e o aumento do risco de infeções. (79)

8.2.4. Medicamentos biológicos

A descoberta dos medicamentos biológicos, há mais de 20 anos, revolucionou o tratamento de inúmeras doenças inflamatórias crônicas, tal como a DC. De um modo geral, esta abordagem terapêutica centra-se na regulação específica de determinados mediadores envolvidos nas principais vias imunológicas e inflamatórias, traduzindo-se, assim, no bloqueio seletivo do processo inflamatório. (80) Os medicamentos biológicos são moléculas complexas, de tamanho e estrutura heterogêneas, derivadas de fontes vivas, como, por exemplo, bactérias, vírus e células de origem animal, as quais são normalmente obtidas mediante o recurso à tecnologia de recombinação genética. Em comparação com as terapêuticas convencionais, estes fármacos apresentam estruturas moleculares de dimensão e complexidade superiores, sendo, por esta razão, de difícil caracterização e reprodução. Para além disso, sob o ponto de vista químico, a maioria dos medicamentos biológicos caracteriza-se por ser altamente instável, podendo estes ser danificados devido a variações de temperatura, oxigénio, pH, solventes orgânicos, entre outras condições de armazenamento. (81)

A escolha adequada de uma terapêutica biológica para o tratamento da DC é um processo complexo e dependente de vários parâmetros, destacando-se a eficácia e a segurança do medicamento, a natureza da doença, as características e preferências do doente, a existência de comorbilidades e a acessibilidade do medicamento biológico no país. (82) Historicamente, a primeira classe de medicamentos biológicos desenvolvida e, posteriormente aprovada, para o tratamento da DC, foram os anticorpos monoclonais anti-TNF- α . Como sugerido pelo próprio nome, o seu mecanismo de ação consiste no bloqueio seletivo do TNF- α , inibindo, assim, a sua atividade funcional, o que resulta na redução da inflamação intestinal. Esta classe terapêutica, caracterizada por apresentar um início de ação relativamente rápido, é altamente eficaz no controlo quer dos sinais e sintomas gastrointestinais, quer das manifestações extraintestinais. (80) Até à data, apesar da descoberta de diversos anticorpos monoclonais anti-TNF- α , o infliximab e o adalimumab continuam a ser as únicas opções terapêuticas autorizadas, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), para o tratamento da DC. (83) Ambos os fármacos apresentam perfis de segurança bastante semelhantes, sendo algumas das principais preocupações o aumento da suscetibilidade a infeções graves, o desenvolvimento de

neoplasias e a reativação de tuberculose latente. A ocorrência de reações relacionadas com a sua administração, tais como a dor, edema, fadiga, febre e arrepios, costuma ser bastante comum e pode ser prevenida mediante a administração prévia de fármacos anti-histamínicos, hidrocortisona e/ou de paracetamol. Caso sejam observadas reações mais graves, a administração deverá ser imediatamente interrompida. Outros efeitos adversos comuns são as cefaleias, tonturas, náuseas, dores abdominais e a ocorrência de alterações hematológicas, como a neutropenia e a leucopenia. (84,85)

Os inibidores das integrinas também são uma classe de fármacos biológicos que têm demonstrado uma alta eficácia no tratamento da DC. De uma forma simplificada, as integrinas são uma família de recetores transmembranares que desempenham um papel crucial na adesão, sinalização e migração de diversas células, destacando-se, no contexto da DC, a sua importância na quimiotaxia dos leucócitos e de outras células do sistema imunitário para o trato gastrointestinal. Dado que a atividade das integrinas é resultado da sua interação com as moléculas de adesão celular presentes ao longo do endotélio vascular, os inibidores das integrinas, através do bloqueio da sua ligação a estas células, impedem o processo de migração de células inflamatórias para os locais lesados, evitando assim a perpetuação da inflamação intestinal. Neste sentido, devido ao facto desta terapêutica inibir a adesão e a migração celulares, ao invés de bloquear diretamente mediadores inflamatórios específicos, o seu efeito terapêutico apresenta um início de ação mais moroso em comparação ao dos anticorpos monoclonais anti-TNF. (80) Atualmente, o vedolizumab é o único medicamento biológico pertencente à classe dos inibidores das integrinas que está autorizado pela EMA para o tratamento da DC. (83) Este anticorpo monoclonal é caracterizado por ligar-se, de forma exclusiva, à integrina $\alpha_4\beta_7$, a qual é predominantemente expressa num determinado subconjunto de linfócitos T auxiliares (Figura 8.2). Tal determinante proporciona ao vedolizumab um ótimo perfil de segurança, sendo observada uma taxa de reações adversas sistémicas notavelmente menor em detrimento dos restantes inibidores das integrinas. (86) Ainda assim, é relatada a ocorrência de numerosos efeitos secundários, destacando-se a nasofaringite, sinusite, bronquite, faringite, entre outras infeções do trato respiratório, cefaleias, parestesia, congestão nasal, tosse, hipertensão, distúrbios gastrointestinais, artralguas, manifestações dermatológicas, espasmos musculares, dor lombar, fadiga, pirexia e reações relacionadas com a perfusão. (87)

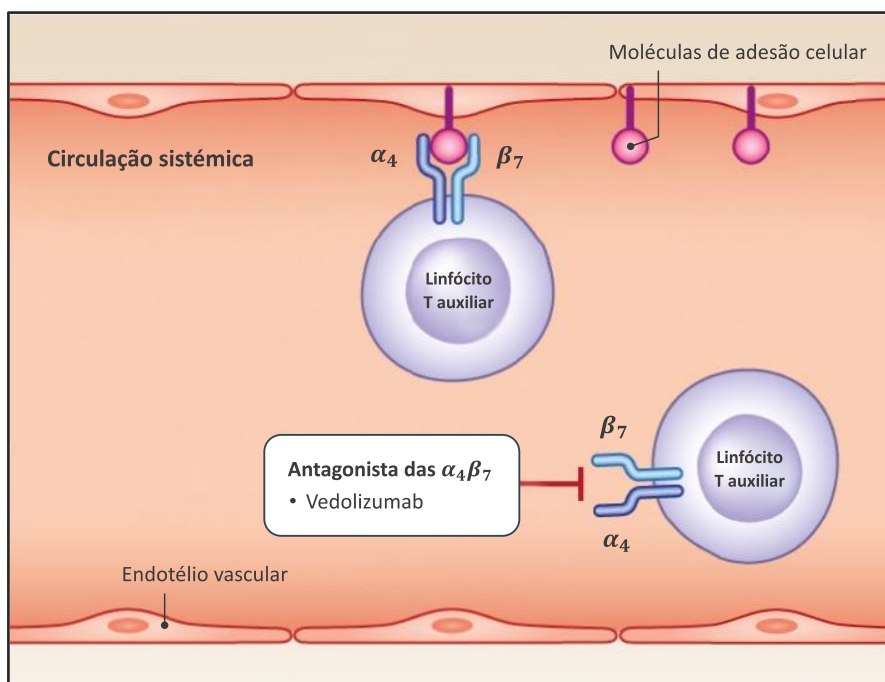


Figura 8.2 – Mecanismo de ação do vedolizumab. Adaptado de (80).

Recentemente, o uso do ustecinumab também foi aprovado, pela EMA, para o tratamento da DC. Atendendo ao seu mecanismo de ação, este anticorpo monoclonal liga-se, com elevada especificidade, à subunidade p40 presente tanto na IL-12 como na IL-23 (Figura 8.3). Como referido anteriormente, estes mediadores pró-inflamatórios desempenham um papel importante em diversas funções imunitárias, participando na ativação, sinalização e diferenciação de inúmeras células imunes, tais como os linfócitos T e as células NK, e na secreção de citocinas com atividade inflamatória. Deste modo, o ustecinumab, através do bloqueio específico da ligação da subunidade p40 ao recetor proteico IL-12Rβ1, neutraliza as ações biológicas mediadas pelas IL-12 e IL-23, levando à redução do processo inflamatório, e conseqüentemente, à melhoria do estado clínico do doente. (88,89) O uso deste fármaco pode acarretar diversos efeitos secundários, sendo os mais comuns as cefaleias, tonturas, nasofaringite, sinusite, infecções das vias respiratórias superiores, dor orofaríngea, diarreia, náuseas e vômitos, prurido, mialgias, artralgias e fadiga. A maioria das reações adversas são consideradas de natureza ligeira, pelo que não é mandatário a interrupção do tratamento com o ustecinumab. Porém, a ocorrência de reações graves de hipersensibilidade, como a anafilaxia e o angioedema, constitui uma complicação clinicamente significativa, devendo a administração com o ustecinumab ser imediatamente interrompida e, posteriormente, instituída uma nova terapêutica mais apropriada. (90)

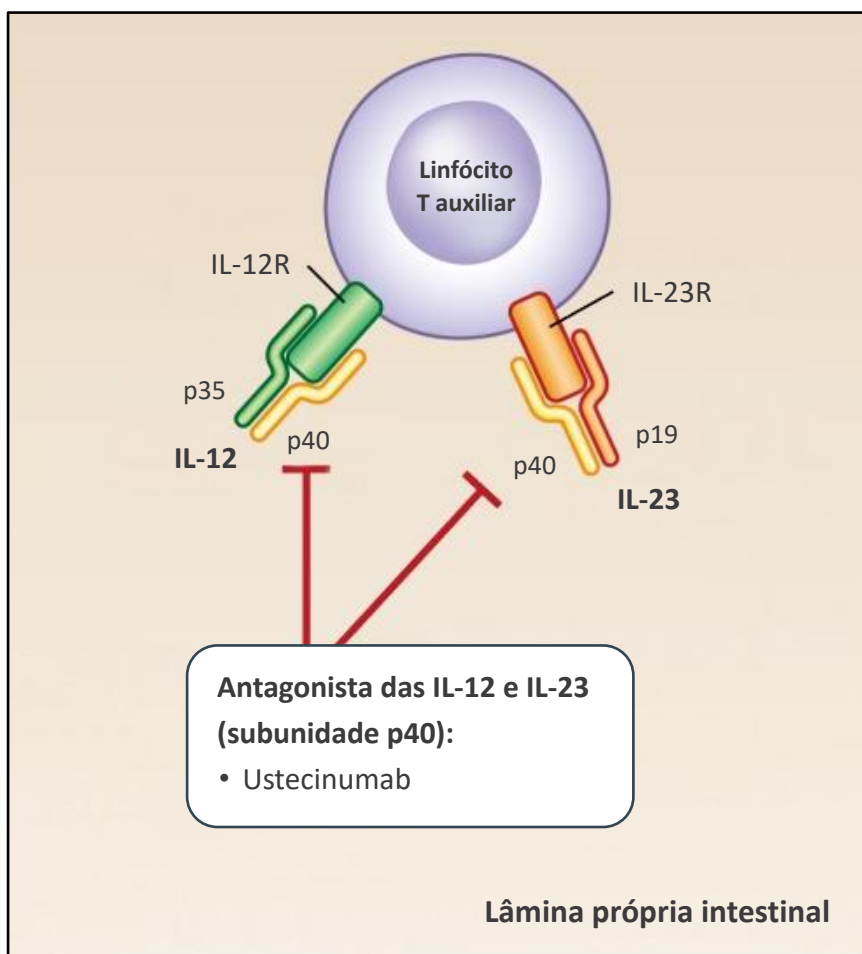


Figura 8.3 – Mecanismo de ação do ustecinumab. IL = Interleucina.
Adaptado de (80).

Para além da ocorrência indesejada de efeitos secundários, a imunogenicidade também constitui uma das maiores problemáticas associadas ao uso das terapêuticas biológicas. Este fenómeno, definido como a capacidade de um determinado fármaco ou substância poder desencadear uma resposta imune, traduz-se no comprometimento da eficácia e segurança da medicação, levando à perda da resposta terapêutica. (91) No contexto da DC, todos os medicamentos biológicos caracterizam-se por apresentar um elevado potencial de imunogenicidade, tendo sido observado, em numerosos doentes, o desenvolvimento de anticorpos contra todas as terapêuticas biológicas atualmente comercializadas. Face a esta complicação, o uso concomitante com imunossuppressores é uma estratégia bastante utilizada com vista ao bloqueio do desenvolvimento de uma resposta imune contra os medicamentos biológicos, levando assim, à melhoria dos resultados clínicos. (83)

8.2.5. Fármacos adjuvantes

8.2.5.1. Antibióticos

Com vista ao tratamento das doenças infecciosas resultantes da própria natureza da doença ou do uso de determinadas medicações, diversos antibióticos são utilizados na prática clínica como terapêutica adjuvante da DC, destacando-se o metronidazol, a ciprofloxacina e alguns medicamentos antimicobacterianos, como a rifaximina. (92) Ao longo das últimas décadas, inúmeros estudos avaliaram a sua eficácia no tratamento da DC ativa. No entanto, nenhum antibiótico demonstrou, de uma forma sistemática, ter eficácia na indução da remissão clínica e na cicatrização da mucosa intestinal, pelo que, atualmente, a recomendação da sua utilização está limitada apenas ao tratamento de complicações sépticas e da doença perianal. (55) Por outro lado, tendo em conta o seu perfil de segurança, a antibioterapia acarreta um impacto significativo para a alteração da homeostase intestinal, favorecendo o crescimento de diversas espécies prejudiciais e, conseqüentemente, o agravamento do quadro clínico da DC. (93) Recentemente, em virtude da notificação da ocorrência de vários efeitos adversos incapacitantes, como a tendinite, a EMA impôs restrições à utilização da ciprofloxacina, recomendando um uso racional e mais restrito desta terapêutica. (55)

8.2.5.2. Prebióticos e probióticos

Face aos medicamentos anteriores, os prebióticos e os probióticos revelaram ser uma medida terapêutica bastante segura para o tratamento da DC, possibilitando, por meio da regulação da diversidade e densidade microbianas, a melhoria do equilíbrio do ecossistema intestinal. (94) De uma forma geral, enquanto os prebióticos são substratos nutricionais que favorecem a proliferação da microbiota intestinal, os probióticos são microorganismos vivos que, em quantidades adequadas, conferem uma ação benéfica para a saúde do hospedeiro. (95) Em conjunto, os prebióticos, tais como as fibras e os oligossacarídeos, e os probióticos, como, por exemplo, os *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces boulardii*, apresentam uma maior eficácia na regulação intestinal em detrimento de quando são administrados separadamente. Além disso, a combinação de prebióticos e probióticos com as terapêuticas tradicionais também demonstrou ser mais benéfica do que o uso isolado destes medicamentos. (94,96)

Embora os prebióticos e os probióticos sejam ótimos moduladores da microbiota intestinal, os seus efeitos em indivíduos acometidos pela DC costumam ser transitórios e limitados, mesmo após a sua administração prolongada. (97) Segundo as diretrizes da *European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)*, nenhum estudo recente demonstrou um efeito clinicamente mensurável dos probióticos na manutenção da remissão da DC, pelo que foi determinado que, até à data, não existe evidência científica que justifique a sua utilização a longo prazo. (46)

8.2.5.3. Analgésicos

A dor abdominal constitui um dos sintomas mais comuns da DC, sendo resultado de uma interação complexa entre diversos fatores, sendo o mais comum a inflamação dos tecidos intestinais. Quando a dor está associada à exacerbação da DC, a primeira medida terapêutica a ser adotada deverá ser a reavaliação da eficácia das terapêuticas atualmente instituídas para o tratamento da doença. Contudo, caso a dor persista após a instituição de uma terapêutica mais adequada, ou na eventualidade da natureza da dor não estar relacionada com a DC, torna-se necessário o uso de analgésicos para o seu controlo. (98) Em primeiro lugar, o recurso a analgésicos de venda livre, tais como o paracetamol e alguns anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), pode ser considerado, devendo, no entanto, ser moderado, em particular nos AINEs, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos adversos a nível intestinal. (99) Em casos mais severos, em que o uso de paracetamol e dos AINEs não demonstra ser eficaz para o tratamento da dor, os fármacos opióides também podem ser ponderados, devendo ser utilizados com cautela, de preferência durante um período limitado, em virtude do seu perfil de segurança. De acordo com a literatura, o uso prolongado de opióides pode exacerbar o quadro clínico das DII, estando associado a um aumento da sua taxa de mortalidade. Tendo em vista a limitação do uso crónico desta terapêutica, a utilização de fármacos antidepressivos, nomeadamente dos antidepressivos tricíclicos, revelou ser uma estratégia bastante útil para o tratamento da dor crónica nas DII, mesmo até na ausência de um diagnóstico do foro psiquiátrico. (98) Estes fármacos inibem a neurotransmissão através do bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina nos terminais pré-sinápticos, promovendo o aumento das suas concentrações na fenda sináptica e, por conseguinte, um efeito

analgésico. (100) Adicionalmente, alguns anticonvulsivos, tais como a gabapentina e a pregabalina, também têm sido usados no tratamento da dor abdominal, sendo a sua ação analgésica resultante do bloqueio específico dos canais de cálcio localizados no sistema nervoso central através da ligação à subunidade $\alpha 2\delta$ -1. (98,101)

8.2.5.4. Antidiarreicos

Em doentes com episódios regulares de diarreia consequentes da doença ativa, as opções terapêuticas primárias estabelecidas no tratamento das DII devem ser usadas no controlo do processo inflamatório, na medida em que, o tratamento eficaz da doença subjacente leva, normalmente, à resolução do quadro clínico da diarreia. Não obstante, dado que o início de ação destas terapêuticas costuma ser moroso, podendo demorar desde algumas semanas até vários meses, é aceitável complementar o tratamento com alguma terapêutica antidiarreica. (102) Neste sentido, os fármacos antidiarreicos, tais como a loperamida e a colestiramina, podem ser usados, com o devido discernimento, no tratamento sintomático da diarreia em doentes que não exibam uma melhoria no alívio imediato dos sintomas através da instituição terapêutica e que não apresentem complicações intestinais, tais como as estenoses. (69) Contudo, em doentes acometidos por condições mais severas da doença e que estejam associados a um risco acrescido de ocorrência de obstruções intestinais devido à presença de estenoses, o seu uso está totalmente desaconselhado. (103)

8.2.5.5. Antieméticos

Embora as náuseas e os vômitos estejam diretamente relacionados com a DC, a toma de determinados medicamentos, sobretudo de imunossuppressores, costuma ser uma das principais causas para a sua ocorrência, podendo ser solucionada através da redução da dose inicialmente prescrita, da descontinuação da terapêutica estabelecida ou da toma concomitante com fármacos antieméticos, tais como a metoclopramida, a domperidona e o ondansetrom. (102,104) Porém, dado que a ocorrência dos episódios de náuseas e vômitos pode ser, de modo geral, resolvida após o tratamento da doença subjacente, a necessidade do uso de fármacos antieméticos para o seu controlo deverá ser sempre avaliada. (105)

9. Algoritmo terapêutico

A escolha de um plano terapêutico adequado para o tratamento de um doente com DC, segundo as diretrizes europeias estabelecidas, em 2017, pela ECCO, deve ter em consideração uma diversidade de fatores, destacando-se a atividade, a localização e o comportamento da doença, a relação entre a eficácia terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos, a resposta prévia a medicamentos anteriormente administrados e a presença de complicações extraintestinais.

Dada a possibilidade das manifestações clínicas, como, por exemplo, a diarreia e a dor abdominal, serem resultantes de outras causas para além das DII, por vezes, a determinação da atividade da DC revela ser uma tarefa bastante exigente. (46) Hoje em dia, o Índice de Atividade da Doença de Crohn (CAI) é um dos recursos clínicos mais utilizados para quantificar, de uma forma objetiva, os sinais e os sintomas em doentes com DC, sendo atribuída uma pontuação de acordo com diversos parâmetros clínicos e laboratoriais, nomeadamente, o bem-estar geral, o número de dejeções líquidas diárias e a queixa de dores abdominais nos últimos 7 dias, a alteração de peso, a presença de massas abdominais, o desvio absoluto percentual do hematócrito, o uso de fármacos opióides para o controlo da diarreia e o desenvolvimento de complicações intestinais e extraintestinais (Quadro 9.1). (29,106) Na prática clínica, uma pontuação inferior a 150 pontos corresponde tipicamente a um doente em remissão assintomática, estando a DC devidamente controlada; uma pontuação entre os 150 e os 220 pontos corresponde a um doente sem sintomas de doença sistémica, como febre, taquicardia e sensibilidade abdominal, que tolera a dieta oral e não apresenta sinais de obstrução intestinal, sendo a atividade da doença considerada leve a moderada; e uma pontuação entre os 220 e os 450 pontos corresponde a um doente que não beneficiou do esquema terapêutico estabelecido para o tratamento da DC leve a moderada e/ou que apresenta sintomas consideráveis, como, por exemplo, febre, perda de peso, dor, sensibilidade abdominal, náuseas intermitentes e anemia, sendo a atividade da doença considerada moderada a grave. Por fim, uma pontuação superior a 450 pontos é indicativa de uma DC grave a fulminante, correspondendo a um doente com sinais e sintomas persistentes apesar do tratamento com corticosteroides ou medicamentos biológicos e que apresenta febre alta, vômitos persistentes, obstrução intestinal, sinais peritoneais e desenvolvimento de abscessos. (69)

Quadro 9.1 – Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI). (106)

Parâmetros	Pontuação
Padrão fecal do doente	
Número médio de dejeções líquidas por dia durante os últimos 7 dias	14 pontos por cada dejeção
Uso de fármacos opióides para o tratamento da diarreia	30 pontos
Dor abdominal durante os últimos 7 dias	
Nenhuma	0 pontos
Dor leve	35 pontos
Dor moderada	70 pontos
Dor forte	105 pontos
Bem-estar geral durante os últimos 7 dias	
Bom	0 pontos
Levemente comprometido	49 pontos
Mau	98 pontos
Muito mau	147 pontos
Péssimo	196 pontos
Complicações	
Artrite ou artralgia	20 pontos
Irite ou uveíte	20 pontos
Eritema nodoso, pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa	20 pontos
Fissura anal, fístula ou abscesso	20 pontos
Outras fístulas	20 pontos
Temperatura superior a 37,8°C nos últimos 7 dias	20 pontos
Presença de massas abdominais	
Sem presença de massas	0 pontos
Possível presença de massas	20 pontos
Presença definida de massas	50 pontos
Anemia e alterações de peso	
Desvio absoluto do hematócrito	6 pontos por cada unidade de desvio
Desvio percentual do peso padrão	1 ponto por cada unidade de desvio

Como muitas vezes existe uma discordância entre as manifestações clínicas e a presença de inflamação intestinal subjacente, é imperativo a monitorização da doença, em intervalos regulares, com base em marcadores objetivos e mensuráveis, tais como a endoscopia, os exames imagiológicos e a quantificação dos níveis de proteína C reativa e calprotectina fecal. Esta abordagem multacentrada permite estabelecer e ajustar, em caso de necessidade, o tratamento da DC, maximizando assim a probabilidade de atingir um controlo rigoroso da inflamação e possibilitando, por sua vez, para além da remissão clínica, o alcance das remissões endoscópica, caracterizada pela ausência de inflamação na mucosa intestinal, e histológica, em que não são observados, mediante a utilização de técnicas microscópicas, vestígios inflamatórios nas biópsias intestinais. (55,107) De acordo com as atuais diretrizes europeias publicadas pela ECCO, em 2019, existem três abordagens terapêuticas principais no tratamento da DC: o tratamento de indução da remissão, o tratamento de manutenção da remissão e o tratamento da doença perianal fistulante. (55)

9.1. Tratamento de indução da remissão

9.1.1. Doença de Crohn ligeira a moderada

A estratégia terapêutica atualmente preconizada para a indução da remissão da DC ligeira a moderada, em particular na doença limitada à região terminal do íleo e/ou ao cólon ascendente, é a toma oral de 9 miligramas diárias de budesonida. (55) Em comparação com os corticosteroides sistémicos, como por exemplo a prednisolona, que estão associados a inúmeros efeitos adversos, a budesonida exibiu tanto uma atividade anti-inflamatória local satisfatória como uma baixa absorção sistémica, apresentando assim um melhor perfil de segurança. (108) Contrariamente, o uso de aminossalicilatos, tais como a messalazina e a sulfassalazina, para a indução da remissão da DC ligeira a moderada não é recomendado, na medida em que, apesar de serem bem toleradas, não demonstram um efeito significativo na indução de remissão (Risco Relativo (RR) = 1,28; IC 95% = 0,97–1,69). (55) Por outro lado, o uso de antibióticos, tais como o metronidazol e a ciprofloxacina, para além de ser limitado devido aos seus efeitos adversos, também não demonstrou, em numerosos estudos, ter eficácia na indução da remissão clínica em comparação ao placebo. (109)

9.1.2. Doença de Crohn moderada a grave

Em doentes acometidos por apresentações mais severas da doença, a utilização de corticosteroides sistêmicos revela ser uma estratégia terapêutica bastante eficaz na indução da remissão e da resposta clínica, a qual é definida como um decréscimo igual ou superior a 100 pontos, ou um somatório igual ou inferior a 150 pontos na pontuação do CDAI. (55) Contudo, dada a elevada frequência de efeitos adversos sistêmicos, o seu uso a longo prazo deve ser limitado, sendo, por isso, a sua eficácia transitória. (70)

Tendo em conta os fármacos imunossuppressores, numerosos estudos avaliaram a eficácia das tiopurinas na indução da remissão clínica em comparação ao placebo, não tendo sido verificadas diferenças significativas entre ambos. Face a esta evidência, o uso das tiopurinas, em monoterapia, para a indução da remissão da DC moderada a grave não é recomendado. (55) Contudo, na prática clínica, o uso concomitante de tiopurinas e corticosteroides é uma estratégia terapêutica frequentemente utilizada, pelo facto das tiopurinas apresentarem um início de ação lento e serem eficazes na manutenção da remissão clínica em doentes dependentes de corticoides. (75) Por outro lado, dada a ausência de estudos que comprovem a eficácia do metotrexato, em monoterapia, na indução da remissão da DC moderada a grave, nenhuma recomendação sobre o seu uso foi estabelecida. (55) Em doentes que sejam dependentes da ação dos corticosteroides, o uso concomitante de metotrexato e corticosteroides revela ter uma eficácia limitada na indução da remissão da DC, sendo, por isso, apenas considerado quando o recurso a outras alternativas terapêuticas ou o tratamento cirúrgico não é indicado. (110)

Perante a intolerância ou a resposta inadequada às terapêuticas convencionais, o uso de medicamentos biológicos, em doentes com DC moderada a grave, é fortemente recomendado, sendo a escolha específica do fármaco dependente das características da doença, das preferências do doente e da disponibilidade das terapêuticas biológicas a nível nacional. (55) Por norma, os anticorpos monoclonais anti-TNF- α são os primeiros medicamentos a serem recomendados na indução da remissão da DC em doentes que nunca foram tratados previamente com uma terapêutica biológica. (111) De acordo com a evidência científica, a toma concomitante de infliximab e uma tiopurina revela ser uma estratégia terapêutica bastante eficaz, demonstrando ter um benefício superior do que o uso isolado de infliximab. (112) Em contrapartida, a combinação de adalimumab com

as tiopurinas não demonstrou ter nenhum benefício terapêutico em comparação ao uso de adalimumab em monoterapia. (113) Já em doentes que não toleram nem beneficiam de nenhuma terapêutica anti-TNF- α , o uso tanto de vedolizumab como de ustecinumab é indicado, não existindo evidência atual que priorize a escolha de um medicamento em detrimento do outro. (55) Por fim, em doentes que apresentem uma extensão limitada das lesões ou que não beneficiem da ação de pelo menos um anticorpo monoclonal, o tratamento cirúrgico deve ser sempre considerado como uma opção alternativa. (42)

9.2. Tratamento de manutenção da remissão

Enquanto os aminossalicilatos e os corticosteroides não são recomendados para a manutenção da remissão em doentes diagnosticados com DC moderada a grave, quer devido à sua falta de eficácia, quer devido ao risco aumentado de efeitos adversos, os imunossuppressores e os medicamentos biológicos, pelo contrário, revelam ser bastante eficazes, sendo recomendados em doentes dependentes de corticosteroides. (55) Já em doentes acometidos por apresentações mais ligeiras da doença, até à data, não existem dados científicos disponíveis que corroborem a necessidade do estabelecimento de uma abordagem terapêutica específica, devendo, portanto, a instituição de um tratamento ser feita com base na situação clínica particular de cada doente. (114)

Atendendo aos fármacos utilizados no tratamento de manutenção da remissão da DC, existem diversas estratégias terapêuticas que são recomendadas pelas diretrizes atuais da ECCO. Em primeiro lugar, o uso prolongado de imunossuppressores, sobretudo de tiopurinas, apesar de estar associado a diversos efeitos adversos, de entre os quais se destaca o desenvolvimento de linfomas e de outros cancros da pele, não deve ser interrompido, uma vez que pode aumentar o risco de recidivas. Contudo, em doentes que alcançaram a remissão clínica por meio do uso concomitante de imunossuppressores e medicamentos biológicos, o tratamento com apenas o medicamento biológico deve ser considerado. (55) Por outro lado, os doentes que alcançaram a remissão através de uma terapêutica biológica devem continuar o tratamento de manutenção com o mesmo medicamento biológico, uma vez que não existe atualmente evidência suficiente que apoie a mudança para um agente biológico diferente após o tratamento de indução da remissão com um anticorpo monoclonal que demonstrou ser eficaz. (55)

9.3. Tratamento da doença perianal fistulante

A única opção terapêutica que, até à data, demonstrou ser eficaz no tratamento da doença perianal fistulante é o infliximab. (55) Em doentes que sejam refratários ao seu uso, o adalimumab, apesar de ser suportado por uma reduzida evidência científica, pode ser usado como alternativa terapêutica, uma vez que demonstrou ter uma eficácia ligeiramente superior em relação ao placebo. (115) Tendo em consideração o uso do vedolizumab e do ustecinumab no tratamento de fístulas perianais, não existem dados significativos que demonstrem a sua eficácia. Contudo, o seu uso pode ser considerado em doentes que não toleram nem beneficiam do uso dos medicamentos anti-TNF- α e que não disponham de opções terapêuticas adicionais. (116) Por outro lado, a toma concomitante de tiopurinas e de anticorpos monoclonais, em particular o infliximab, também carece de evidência, sendo, na prática clínica, considerada em doentes que são acometidos concomitantemente por DC luminal e fístulas perianais. (55) Para além das estratégias terapêuticas preconizadas, o tratamento cirúrgico da DC perianal também revela ser um recurso indispensável para todos os doentes com fístulas perianais, sendo a abordagem médico-cirúrgica extensamente recomendada pela literatura atual. (64)

9.4. Tratamento em populações especiais

9.4.1. Gravidez e amamentação

Nas mulheres grávidas que estejam em remissão clínica, o risco de ocorrência de um aborto espontâneo, óbito ou anormalidades fetais é semelhante em comparação ao da restante população gestante. (117) Em contrapartida, nas mulheres grávidas com DC ativa, embora não exista um aumento do risco de anomalias congénitas, a taxa de partos prematuros, atrasos de crescimento e óbitos fetais revela ser superior à das mulheres grávidas sem diagnóstico de DC, pelo que a manutenção da remissão, antes e durante a gestação, é essencial para reduzir o risco associado. (42)

A maioria dos medicamentos que são utilizados no tratamento da DC, à exceção do metotrexato, o qual deve ser interrompido pelo menos 3 meses antes da tentativa de conceção, são considerados seguros tanto na gravidez como na amamentação, sendo os aminossalicilatos e os corticosteroides as estratégias terapêuticas preferidas no caso de ocorrer uma recidiva. (15) Apesar de não ter sido observada nenhuma complicação

para o feto resultante do uso de imunossupressores e de medicamentos biológicos, em bebês expostos a estas terapêuticas foi verificado um risco ligeiramente aumentado do desenvolvimento de infecções até aos 12 meses de idade. (42) Posto isto, os bebês que foram expostos a terapêuticas biológicas durante a gravidez não devem receber vacinas vivas durante os primeiros 6 meses de vida. (15) Tanto o infliximab como o adalimumab têm a capacidade de atravessar diretamente a barreira placentária a partir do segundo trimestre, atingindo concentrações 4 vezes mais elevadas no feto do que no organismo materno. (118) Por este motivo, e dado que as complicações da exposição prolongada aos medicamentos biológicos ainda não são totalmente conhecidas, algumas diretrizes recomendam a descontinuação do tratamento com anticorpos monoclonais anti-TNF- α a partir do início do segundo trimestre em mulheres grávidas que estejam em remissão e que tenham um risco muito baixo de recidiva. (119)

Tendo em conta o tratamento cirúrgico, as orientações cirúrgicas estabelecidas para as mulheres gestantes e para as mulheres não grávidas são semelhantes, devendo a cirurgia nas mulheres grávidas ser feita sempre que a doença demonstrar ser um risco maior para o feto do que a própria intervenção cirúrgica. (15) Por outro lado, em relação ao trabalho de parto, o método de nascimento do bebé deve ser determinado segundo indicações obstétricas, sendo as gestantes com DC perianal normalmente submetidas a um parto por cesariana. (120)

9.4.2. População pediátrica

À semelhança do que acontece nos doentes adultos diagnosticados com DC, o estabelecimento de um plano terapêutico para o tratamento da DC pediátrica requer uma abordagem multidisciplinar, devendo ser considerados diversos fatores, tais como a idade, a atividade, a localização e o comportamento da doença, o perfil de eficácia e segurança dos medicamentos, a ocorrência de atrasos no crescimento e a qualidade de vida. (121) Em crianças com DC ativa, o tratamento de primeira linha para a indução da remissão consiste na nutrição entérica exclusiva (NEE), devendo ser usada uma fórmula líquida como única fonte de alimento durante 6 a 8 semanas. (122,123) Contudo, no caso da NEE ser ineficaz ou mal tolerada após 2 a 4 semanas, o uso de corticosteroides sistémicos deve ser considerado. (121) Como não existe evidência referente ao uso das

tiopurinas no tratamento de indução da remissão da DC pediátrica, o uso das tiopurinas em monoterapia não é recomendado com base na extrapolação dos dados relativos à eficácia destes medicamentos na população adulta, uma vez que não foi demonstrada eficácia para induzir a remissão clínica em comparação ao placebo. (124) Entre todas as terapêuticas usadas na DC, os anticorpos monoclonais anti-TNF- α são os fármacos mais eficazes na indução da remissão clínica, sendo o seu uso recomendado em crianças que apresentem uma doença com um alto risco de evolução ou que não conseguem alcançar a remissão através do uso de terapêuticas convencionais. Contudo, em doentes que não consigam alcançar ou manter a remissão clínica com anticorpos anti-TNF- α , apesar da otimização da dose e do uso concomitante com imunossupressores, o ustecinumab ou o vedolizumab podem ser considerados. (121)

Em doentes que conseguiram atingir a remissão, o metotrexato é recomendado na manutenção da mesma, podendo ser usado como tratamento de primeira linha ou em caso de falha ou intolerância terapêuticas do uso de tiopurinas. (121) Os fármacos biológicos, para além de demonstrarem uma elevada eficácia na indução da remissão, também são eficazes na sua manutenção, podendo ser utilizados em monoterapia ou em conjunto com medicamentos imunossupressores. (125)

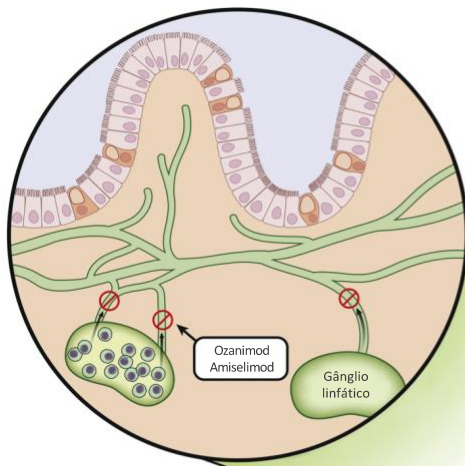
Já em doentes que sejam acometidos pela DC perianal fistulante, o tratamento que demonstrou sistematicamente ter eficácia quer na indução, quer na manutenção da remissão das fístulas perianais é o uso de anticorpos monoclonais anti-TNF- α associado à prática cirúrgica. (121) Em combinação com as terapêuticas biológicas, a utilização de antibióticos, como, por exemplo, a ciprofloxacina e o metronidazol, pode ser usada como uma terapêutica adjuvante, uma vez que em doentes tratados com antibióticos e anticorpos monoclonais anti-TNF- α são obtidos melhores resultados que em doentes medicados com apenas as terapêuticas biológicas. (109)

10. Novas estratégias terapêuticas

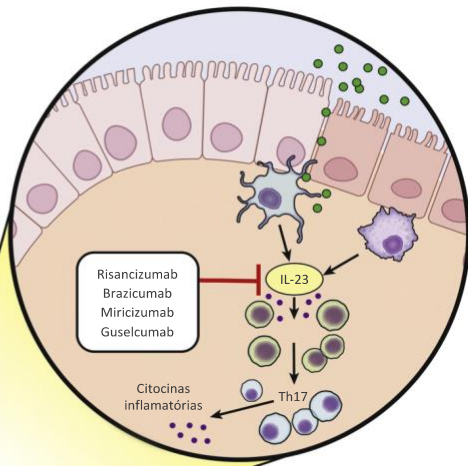
As DII têm sido, ao longo das últimas décadas, um dos maiores focos de inovação e investigação científicas no âmbito da gastroenterologia. A utilização de medicamentos imunossupressores, como a azatioprina, e a descoberta dos medicamentos biológicos, inaugurada pela introdução do infliximab, permitiu revolucionar o tratamento das DII, reduzindo significativamente a necessidade do uso de corticoides e, por consequência, melhorando a saúde e a qualidade de vida dos doentes. (78,126) Porém, apesar dos grandes avanços terapêuticos, até à data, aproximadamente 30% dos doentes com DII não demonstram ter nenhum benefício com o uso dos anticorpos anti-TNF- α e cerca de 10% dos doentes que inicialmente respondiam de uma forma positiva ao uso destas terapêuticas acabam por perder a resposta terapêutica a cada ano. (2) Para além disso, embora o perfil de segurança dos medicamentos biológicos seja aceitável, o uso destas terapêuticas caracteriza-se normalmente por apresentar efeitos adversos associados a um risco aumentado de infeções e ao desenvolvimento de neoplasias. (127) Posto isto, a necessidade de descobrir estratégias terapêuticas inovadoras que sejam mais eficazes e que apresentem perfis de segurança mais favoráveis revela ser uma medida de grande urgência, pelo que já estão a decorrer atualmente numerosos ensaios clínicos centrados no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento das DII. (128)

Entre as estratégias terapêuticas em desenvolvimento para o tratamento da DC, destaca-se a introdução de novos inibidores das integrinas e inibidores das interleucinas e a descoberta de terapêuticas inovadoras, tais como os inibidores da *Janus Associated Kinases* (JAK), os inibidores da proteína *Suppressor of Mothers against Decapentaplegic homolog 7* (SMAD7) e os fármacos moduladores dos recetores da esfingosina-1-fosfato (S1P) (Figura 10.1). (3) Paralelamente, dado o impacto que a microbiota intestinal tem na patogénese da DC, a regulação da diversidade e densidade microbianas, através do transplante de microbiota fecal, também é uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento da DC, estando, por isso, a ser objeto de investigação científica. (127) O transplante de células estaminais, ao longo dos últimos anos, também tem vindo a ser uma abordagem terapêutica de grande interesse para a DC pelo facto de promover a regeneração dos tecidos intestinais lesados, restaurando a integridade da barreira da mucosa intestinal. (78)

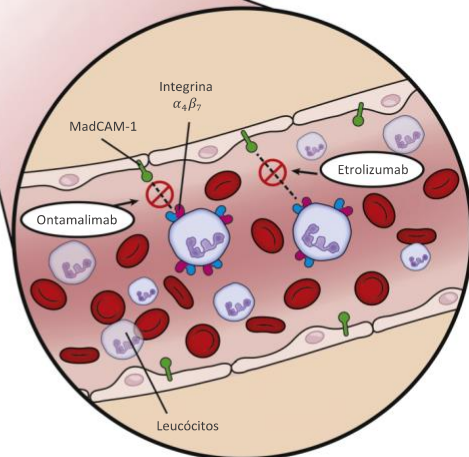
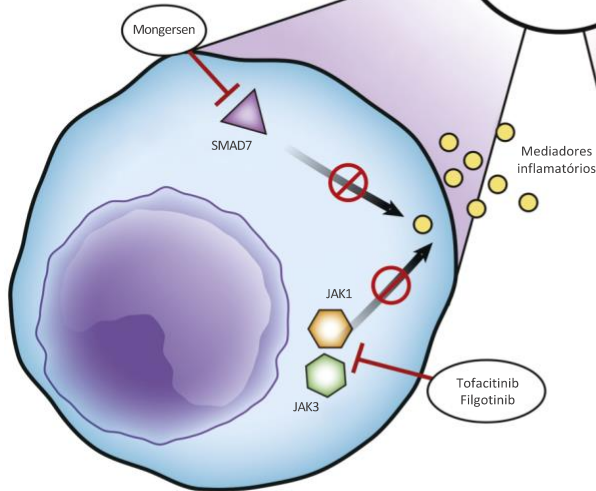
Moduladores dos recetores S1P



Inibidores das interleucinas



Novas estratégias terapêuticas na DC



Inibidores das JAK e do SMAD7

Inibidores das integrinas

Figura 10.1 – Novas estratégias terapêuticas promissoras para o tratamento da Doença de Crohn (DC). S1P = Esfingosina-1-fosfato, IL = Interleucina, JAK = *Janus Associated Kinase*, Th = T auxiliar, SMAD7 = *Suppressor of Mothers against Decapentaplegic homolog 7*, MadCAM-1 = *Mucosal vascular addressin Cell Adhesion Molecule 1*. Adaptado de (129).

10.1. Inibidores das integrinas

O etrolizumab é um fármaco, pertencente à classe terapêutica dos inibidores das integrinas, que demonstrou ter resultados favoráveis em ensaios clínicos de fase II e III, sendo, por isso, considerado um potencial agente terapêutico para o tratamento da DC. (2) Enquanto o vedolizumab tem como alvo terapêutico apenas a integrina $\alpha_4\beta_7$, o etrolizumab tem a capacidade de se ligar seletivamente à subunidade β_7 , bloqueando

tanto a integrina $\alpha_4\beta_7$ como a integrina $\alpha_E\beta_7$. Posto isto, o etrolizumab, para além de modular o movimento das células inflamatórias para o trato gastrointestinal, também bloqueia a adesão dos linfócitos T às células epiteliais do intestino, reduzindo assim a sua acumulação e, por conseguinte, a inflamação dos tecidos intestinais. (3) Atualmente, vários estudos de fase III estão em curso para avaliar a resposta clínica e a eficácia do etrolizumab no tratamento de indução e manutenção da remissão da DC. (127)

O abrilumab também é um inibidor das integrinas, com um mecanismo de ação semelhante ao do vedolizumab, que demonstrou, em estudos preliminares, ter eficácia no tratamento da DC. Porém, num ensaio clínico de fase II, os resultados obtidos não foram satisfatórios, na medida em que a remissão clínica não foi alcançada. (130)

Já o ontamalimab, ao contrário do etrolizumab e do abrilumab, é um anticorpo monoclonal que se liga seletivamente a uma molécula de adesão molecular denominada de *Mucosal vascular addressin Cell Adhesion Molecule 1* (MadCAM-1), bloqueando a sua interação com as integrinas, e, portanto, a migração de diversas células imunes para o trato gastrointestinal. (127) Embora seja uma terapêutica promissora, dada a ausência de divergências significativas entre a sua eficácia e a do placebo em doentes acometidos com DC moderada a grave, os ensaios clínicos foram suspensos. (131)

10.2. Inibidores das interleucinas

Ao contrário do mecanismo de ação do ustecinumab, o qual se caracteriza pelo bloqueio específico da ligação da subunidade p40 ao recetor IL-12R β 1 presente tanto na IL-12 como na IL-23, a maioria dos novos inibidores das interleucinas, em particular o risancizumab, brazicumab, miricizumab e o guselcumab, liga-se, de forma exclusiva, à subunidade p19, inativando assim apenas os efeitos mediados pela IL-23. (132) Tendo em consideração a sua eficácia, tanto o risancizumab como o brazicumab, miricizumab e guselcumab têm demonstrado resultados bastante satisfatórios durante os ensaios clínicos realizados. (3) Em particular, o risancizumab, durante um estudo controlado de fase II, apresentou uma eficácia superior no tratamento de indução da remissão da DC moderada a grave em comparação ao placebo, sendo a remissão clínica alcançada por aproximadamente 31% dos doentes em 12 semanas. (2) Para além disso, a eficácia do risancizumab também foi avaliada por alguns estudos de fase III, sendo verificados, de uma forma sistemática, resultados superiores em relação ao placebo. (132)

Por outro lado, o brazicumab, num ensaio clínico de fase II, demonstrou, após 8 semanas, ter resposta clínica em cerca de 49% dos doentes com DC moderada a grave que não beneficiaram anteriormente do uso das terapêuticas anti-TNF- α . (127) De uma forma similar, o guselcumab, num estudo de fase II, também demonstrou, em doentes com DC, ter uma resposta clínica e uma taxa de remissão significativamente superiores em comparação ao placebo. (130) Atualmente, tanto o brazicumab como o guselcumab estão a ser avaliados em ensaios clínicos de fase II e fase III. (3)

Por fim, tendo em consideração o miricizumab, um estudo de fase II observou que a resposta endoscópica foi alcançada mais frequentemente em doentes tratados com este anticorpo monoclonal do que com o placebo. (131) Adicionalmente, a resposta clínica também foi superior ao placebo, destacando-se uma taxa de 56,3% no grupo que foi tratado com 600 mg de miricizumab em comparação 23,4% do grupo tratado com placebo. (132) Hoje em dia, a eficácia do miricizumab no tratamento da DC está a ser avaliada num ensaio clínico de fase III. (131)

Contrariamente aos restantes inibidores das interleucinas em desenvolvimento, o briacinumab, à semelhança do ustecinumab, é caracterizado por ligar-se seletivamente à subunidade p40 comum da IL-12 e da IL-23. (127) Num estudo de fase II, apesar de ter sido observada inicialmente uma resposta clínica superior ao placebo em doentes com DC moderada a grave, o objetivo principal do estudo de alcançar a remissão clínica na 6.ª semana não foi alcançado. (131)

10.3. Inibidores das JAK

As JAK são uma família de enzimas intracelulares, compreendida pela JAK1, JAK2, JAK3 e a tirosina cinase 2, que medeiam a transmissão de sinais de múltiplas citocinas, hormonas e fatores de crescimento através da interação com as proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT). (133) Dado que a via de sinalização JAK-STAT regula a transcrição de genes responsáveis pela expressão de diversos mediadores pró-inflamatórios, tais como a IL-6, IL-12, IL-23 e o IFN- γ , o uso de inibidores das JAK, como, por exemplo, o tofacitinib, filgotinib e o upadacitinib, resulta no bloqueio da transdução de sinais inflamatórios, levando, no contexto das DII, à redução da inflamação do trato gastrointestinal. (127) O tofacitinib é um medicamento que, apesar de apresentar uma ação inibitória sobre todos os membros da família das JAK, bloqueia preferencialmente

as JAK1 e JAK3, reduzindo os efeitos de diversas citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL -12, IL-15, IL-21 e o IFN- γ . (78,127) Em dois ensaios clínicos de fase II, o tofacitinib não demonstrou ter um benefício estatisticamente significativo na indução e manutenção da remissão da DC, não sendo atingidos os objetivos primários definidos pelos estudos. (132) Atendendo ao seu perfil de segurança, o uso de tofacitinib foi associado a um aumento do risco de infecção pelo vírus herpes-zóster e à ocorrência de eventos tromboembólicos, nomeadamente a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. (131)

Em contrapartida, o filgotinib é um inibidor seletivo da JAK1 que, num estudo de fase II, demonstrou ter eficácia na indução da remissão da DC em 47% dos doentes face a 23% dos doentes tratados com placebo. (78) Adicionalmente, foi ainda observada uma diferença maior entre as taxas de eficácia do uso do filgotinib (60%) e do placebo (13%) em doentes que nunca foram tratados com uma terapêutica anti-TNF- α . (133) Embora o filgotinib tenha apresentado um perfil de segurança aceitável, a ocorrência de reações adversas graves ocorreu em cerca de 3% dos doentes tratados por este inibidor das JAK, não sendo relatados quaisquer efeitos adversos no grupo do placebo. (3) Atualmente, para além de um estudo de fase III que está a avaliar a eficácia e a segurança do filgotinib na indução e manutenção da remissão da DC moderada a grave, também estão em curso estudos de fase II que determinam a eficácia do uso do filgotinib no tratamento da DC no intestino delgado e da DC fistulante. (132)

O upadacitinib é outro inibidor seletivo da JAK1 que tem vindo a demonstrar uma eficácia promissora no tratamento da DC. Num ensaio clínico de fase II, embora as taxas de remissão clínica não tenham sido significativamente diferentes entre os grupos que foram submetidos ao tratamento com upadacitinib e placebo, a indução da remissão endoscópica entre a 12.^a e a 16.^a semana foi consideravelmente maior no grupo tratado com o inibidor da JAK1 em comparação com o placebo. (3) Relativamente ao seu perfil de segurança, o upadacitinib, comparativamente ao placebo, apresenta um maior risco de desenvolvimento de infeções graves, tendo sido relatados três casos de infecção pelo vírus herpes-zóster no grupo teste e nenhum no grupo placebo. (3) Hoje em dia, diversos ensaios de fase III estão a ser realizados para avaliar a eficácia do upadacitinib tanto na indução como na manutenção da remissão da DC em doentes que tenham ou não sido anteriormente submetidos a tratamento com inibidores anti-TNF- α . (127)

10.4. Moduladores dos recetores S1P

A S1P é um mediador lipídico, derivado dos esfingolípido da membrana celular dos mamíferos, responsável por mediar, através da ligação seletiva aos seus recetores, diversas funções biológicas no organismo humano. (134) Dado que o recrutamento e a migração de diversas células do sistema imunitário, nomeadamente dos linfócitos, são regulados, em parte, pelos efeitos da S1P, a modulação dos recetores S1P tem vindo a despertar um enorme interesse no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento das DII. (135) Entre os fármacos em desenvolvimento, o ozanimod é um modulador seletivo dos recetores S1P1 e S1P5 que tem vindo a revelar resultados satisfatórios no tratamento da DC. (131) Num estudo de fase II, após o tratamento com o ozanimod durante 12 semanas, cerca de 23%, 39% e 57% dos doentes apresentaram resposta endoscópica, remissão clínica e resposta clínica, respetivamente. (78) Tendo em conta a ocorrência de efeitos adversos, o ozanimod demonstrou um bom perfil de segurança, sendo a taxa de reações adversas relatadas em ensaios de fase II e fase III bastante baixa. (134) Hoje em dia, vários estudos de fase III em doentes acometidos com DC moderada a grave estão atualmente em andamento para o tratamento de indução e manutenção da remissão clínica. (127)

Por outro lado, o amiselimod é um novo modulador seletivo dos recetores S1P1, que tem sido avaliado num ensaio clínico de fase II. Contudo, até à data, os resultados ainda não foram publicados. Num estudo preliminar, a resposta clínica, ao fim da 12.^a semana, foi alcançada por cerca de 50% dos doentes tratados com amiselimod e por aproximadamente 54% dos doentes tratados com placebo, pelo que se conclui que não foram observados resultados satisfatórios. (3) A maior afinidade do amiselimod pelo recetor S1P1 torna este fármaco mais seguro em relação a outros moduladores dos recetores S1P não seletivos. De facto, num ensaio clínico de fase II, ambos os grupos submetidos ao tratamento com o amiselimod e com o placebo apresentaram taxas de incidência de efeitos adversos semelhantes. (134)

Já o etrasimod é um modulador dos recetores S1P que se liga seletivamente aos recetores S1P1, S1P4 e S1P5. Até ao momento, não existe nenhum estudo a relatar os efeitos do etrasimod no tratamento da DC. (78) Contudo, um estudo de fase II e fase III que pretende avaliar a eficácia do etrasimod na indução e manutenção da remissão da DC foi iniciado recentemente. (3)

10.5. Inibidores do SMAD7

O fator de transformação do crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) é um mediador com ação anti-inflamatória que desempenha um papel importante na homeostase celular. (127) Em condições fisiológicas, a ligação do TGF- $\beta 1$ aos seus recetores resulta, através da sinalização da via *Suppressor of Mothers against Decapentaplegic* (SMAD), na supressão de vários mediadores inflamatórios. (136,137) Em contrapartida, na DC, apesar do TGF- $\beta 1$ ser altamente expresso, a sinalização da via SMAD é reduzida devido a concentrações elevadas da proteína intracelular SMAD7, pelo que a sua inibição poderá constituir uma estratégia terapêutica promissora para o seu tratamento. (127)

O mongersen é um fármaco que, por meio da sua ligação ao ácido ribonucleico mensageiro transcrito do gene codificante da proteína SMAD7, bloqueia a tradução do SMAD7, inibindo assim, a sua atividade fisiológica. (138) Relativamente à sua eficácia, embora os estudos de fase II tenham relatado, de uma forma global, taxas de remissão clínica satisfatórias face ao placebo, o mongersen, num ensaio clínico recente de fase III, não demonstrou eficácia no tratamento da DC, tendo o estudo sido terminado. (133)

10.6. Outras abordagens terapêuticas

10.6.1. Transplante de microbiota fecal

Durante os últimos anos, o estudo da colonização microbiana permitiu revelar a importância que a microbiota comensal tem para o normal funcionamento do sistema gastrointestinal, evidenciando assim, o papel da microbiota intestinal na patogénese das DII. (2) O transplante de microbiota fecal (TMF) é uma nova estratégia terapêutica que se baseia no transplante de microbiota funcional das fezes de doadores saudáveis para o trato gastrointestinal de doentes que sofrem de distúrbios intestinais de forma a restaurar a sua microbiota intestinal e, portanto, ajudar no tratamento da doença subjacente (Figura 10.2). (78) Em relação à sua eficácia na DC, uma revisão sistemática de 18 estudos que usaram o TMF como uma terapêutica primária evidenciou que em 122 doentes houve uma taxa de remissão geral de 45%. (2) Em particular, o estudo também indicou que os doentes com DC são mais propensos a apresentar uma resposta terapêutica favorável ao TMF em relação às restantes DII, tendo 61% dos doentes com DC alcançado remissão clínica. (2)

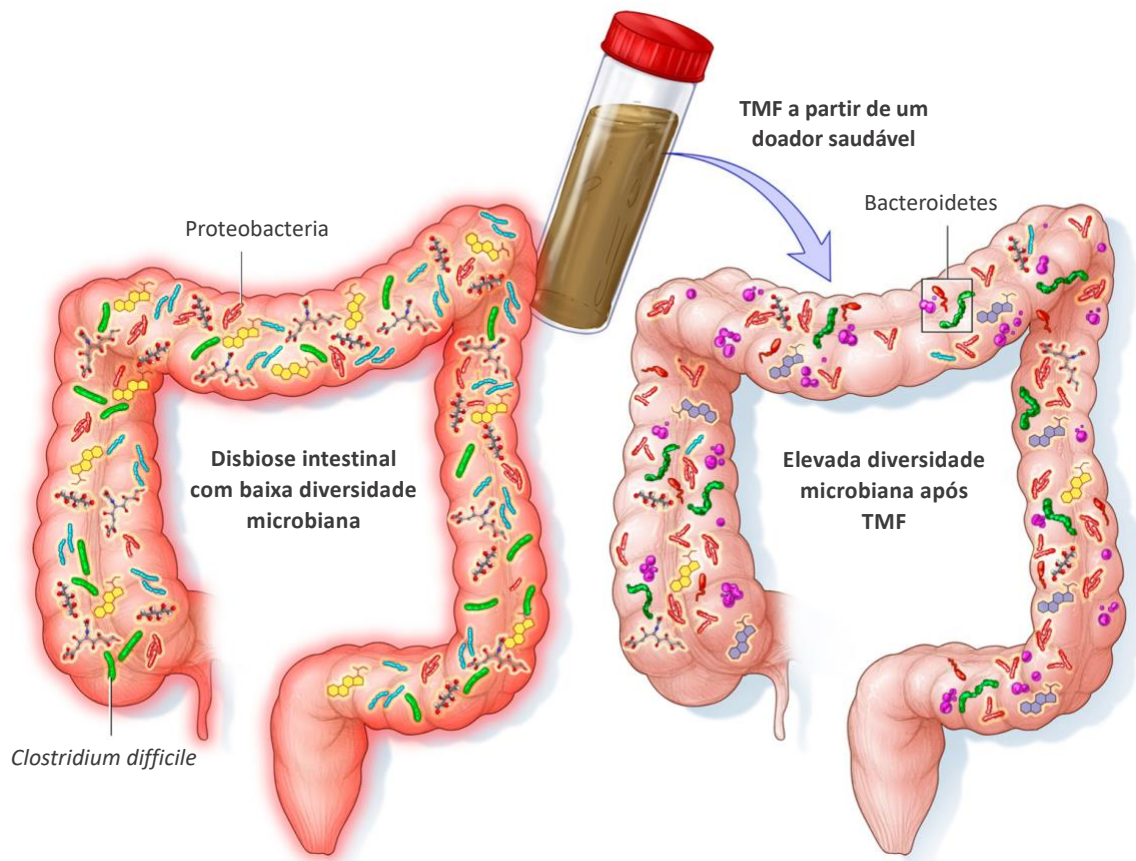


Figura 10.2 – Tratamento da disbiose intestinal na Doença de Crohn através do transplante de microbiota fecal (TMF). Adaptado de (139).

De acordo com a literatura, dado que o estado funcional da microbiota intestinal do doador pode afetar a eficácia do TMF, a escolha do doador revela ser uma medida bastante importante, sendo verificado que quanto maior é a diversidade microbiana do doador, maior é a taxa de sucesso do tratamento com o TMF. (78) Contrariamente às terapêuticas convencionais, os efeitos adversos relatados associados ao TMF são menos frequentes, sendo os mais comuns o desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais, febre, infecções e complicações relacionadas com a administração. (140)

10.6.2. Transplante de células estaminais

As células estaminais, para além de terem a capacidade de se multiplicarem de uma forma indefinida, também podem diferenciar-se em múltiplas linhagens celulares, sendo utilizadas no tratamento de diversas doenças. Dado que as células inflamatórias da lâmina própria, células mesenquimais intestinais e as células epiteliais intestinais tem uma influência determinante na patogénese da DC, o transplante de células estaminais

hematopoiéticas (CEH), células estaminais mesenquimais (CEM) e de células estaminais intestinais (CEI) revela ser uma estratégia terapêutica potencialmente promissora para o seu tratamento. (78) Em particular, enquanto as CEH são capazes de se diferenciarem em células sanguíneas e células epiteliais, favorecendo a restauração da integridade da barreira intestinal, as CEM, através da formação de células T reguladoras, tem um papel importante na redução da resposta imune intestinal, promovendo assim, a cicatrização tecidual. (2) Já as CEI, em virtude da sua capacidade de se diferenciarem em diferentes tipos de células epiteliais intestinais, possibilitam a cicatrização da mucosa lesada e a regeneração da barreira intestinal (Figura 10.3). (78)

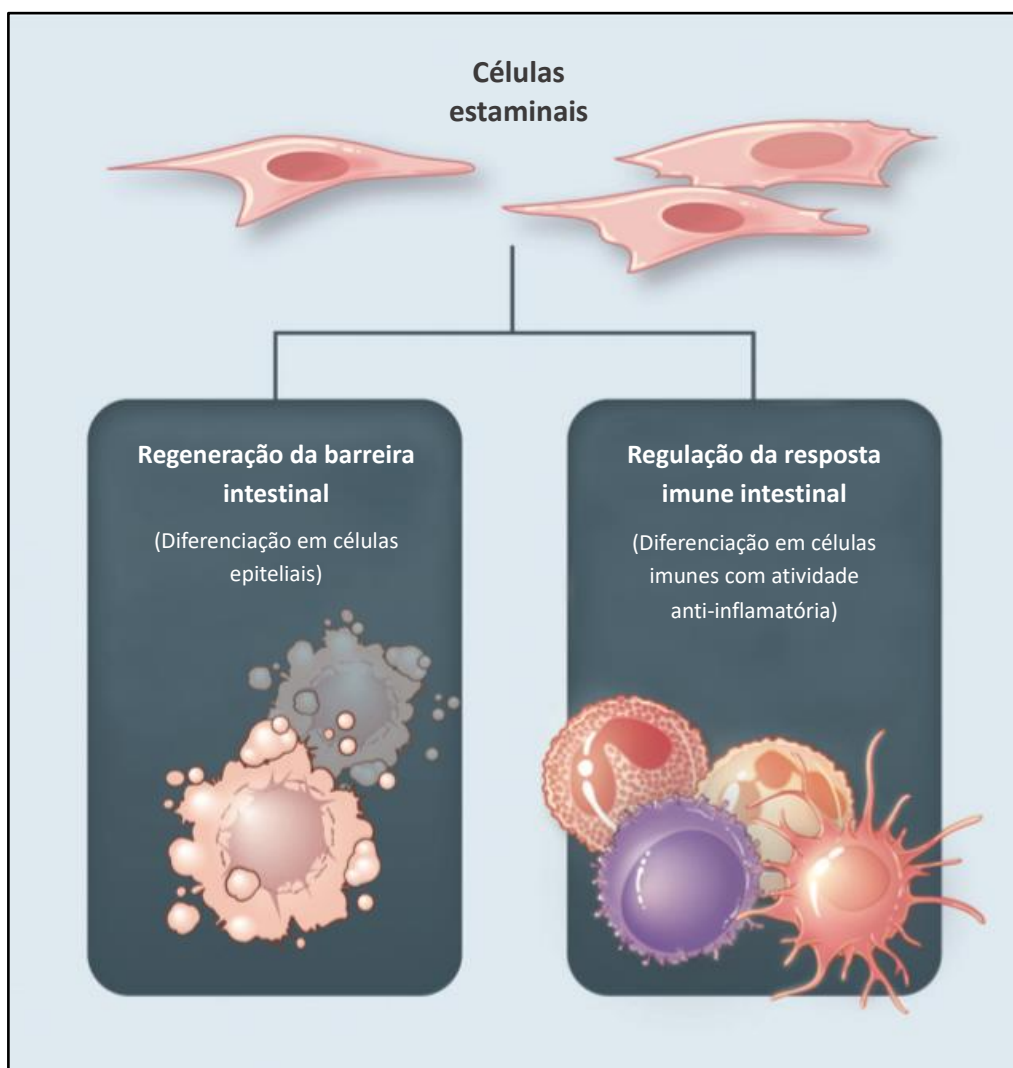


Figura 10.3 – Efeitos benéficos do transplante de células estaminais no tratamento da Doença de Crohn. As células estaminais podem diferenciar-se tanto em células epiteliais estaminais como em células imunes, promovendo a cicatrização da mucosa intestinal. Adaptado de (141).

Tendo em conta os ensaios clínicos, até à data, um estudo de fase III que avaliou quer a eficácia, quer a segurança do transplante de CEH declarou que, embora tenha sido observada a remissão clínica em 38% dos doentes, o objetivo primário do estudo não foi atingido. (2) Para além disso, uma taxa alarmante de efeitos adversos também foi relatada, destacando-se a ocorrência de infeções relacionadas ao desenvolvimento de pancitopenia e um óbito. (132) Um estudo mais recente também avaliou a eficácia do transplante de CEH, tendo 68% dos doentes alcançado a remissão clínica e, de entre os mesmos, 27% não evidenciaram a necessidade de ser medicados com terapêuticas adicionais após o tratamento. Adicionalmente, aproximadamente 57% dos doentes que precisaram de reiniciar a toma de medicamentos obtiveram uma melhoria ou remissão clínicas com opções terapêuticas que anteriormente não tinham apresentado uma resposta satisfatória. (132) Um estudo de coorte também relatou uma taxa de remissão de aproximadamente 70%, tendo cerca de 15% dos doentes permanecido em remissão clínica durante 5 anos. (2)

Por outro lado, um ensaio clínico de fase II demonstrou que, após o transplante de CEM, 80% dos doentes com DC apresentaram uma resposta clínica favorável e mais de metade alcançou a remissão clínica, tendo também 47% dos doentes exibido uma melhoria endoscópica. (78) Paralelamente, num estudo de fase III que incluiu doentes com DC luminal e perianal também foram observados resultados promissores, tendo sido verificada, na 24.^a semana, a remissão combinada de fístulas perianais, a qual foi classificada como o fechamento de todas as fístulas externas que foram tratadas e a ausência de achados imagiológicos durante o exame de RM, em 51,5% dos doentes sujeitos ao tratamento com CEM em comparação com 35,6% dos doentes tratados com placebo. (2) Além disso, na 52.^a semana, enquanto 56,3% dos doentes transplantados com CEM alcançaram a remissão combinada em comparação com 38,6% dos doentes do grupo placebo, 59,2% dos doentes alcançaram a remissão clínica face a 41,6% dos doentes tratados com placebo. (2) Atendendo ao seu perfil de segurança, a principal vantagem do transplante de CEM em detrimento do transplante com CEH é a sua baixa imunogenicidade, podendo ser usado sem o receio que ocorra o desenvolvimento de imunossupressão. (78) De acordo com o estudo de fase III referido anteriormente, a taxa de reações adversas foi de 76,7% nos doentes submetidos ao tratamento com CEM comparativamente a 72,5% dos doentes pertencentes ao grupo placebo. (2)

Por fim, em relação ao transplante de CEI, até ao momento, não existem ensaios clínicos em curso, estando a sua eficácia a ser avaliada em ensaios em murganhos e *in vitro*. (78) Em murganhos induzidos com colite experimental, o transplante de CEI tem vindo a demonstrar resultados promissores, tendo sido observada a cicatrização do epitélio intestinal e, por conseguinte, o restabelecimento do equilíbrio intestinal. Posto isto, apesar da escassa evidência atual, o transplante de CEI revela ser uma estratégia terapêutica com uma eficácia promissora para o tratamento da DC, devendo, por isso, o interesse da comunidade científica ser centrado no seu estudo. (142)

11. Cuidados Farmacêuticos

11.1. Impacto na saúde pública

A DC, por ser uma patologia inflamatória crônica, de natureza imprevisível e com uma elevada taxa de manifestações clínicas, tem um impacto significativo na saúde dos doentes. (143) Para além da sintomatologia relacionada ao trato gastrointestinal, a DC também está associada a uma extensa lista de comorbilidades, destacando-se a artrite reumatoide, a psoríase e o cancro coloretal. (144) Em particular, estima-se que, a nível mundial, aproximadamente 3,6% dos doentes com DC sejam também diagnosticados com psoríase, sendo a taxa de prevalência de 4,7% nas populações europeias. (145) Por outro lado, os doentes diagnosticados com DC têm um risco significativamente maior de desenvolver artrite reumatoide em comparação à população geral, sendo o RR cerca de 3 vezes superior. (146) A espondilite anquilosante também é uma doença reumática crônica frequentemente diagnosticada em doentes com DC, sendo a sua prevalência de aproximadamente 4%. (147) Já o cancro coloretal, embora não tenha uma prevalência muito elevada, é uma das complicações mais graves da DC, contribuindo para uma taxa de mortalidade significativa. Neste sentido, ainda que apenas aproximadamente 1 a 2% dos doentes desenvolvam cancro coloretal, a taxa de mortalidade relacionada a esta condição é cerca de 15%. (148)

Para além do impacto na saúde, a DC também tem um papel determinante no decréscimo da qualidade de vida dos doentes, principalmente durante os períodos de doença ativa e de elevada sintomatologia. (149) Este impacto negativo manifesta-se, de forma geral, através do comprometimento de várias áreas, tais como a vida pessoal, a interação social e a atividade profissional, pelo que, neste sentido, não só o doente é afetado fisicamente como também psicologicamente (Figura 11.1). (29) A nível pessoal, o bem-estar mental, o equilíbrio emocional e a qualidade do sono são fatores habituais que contribuem para a redução da qualidade de vida. Estatisticamente, estima-se que, enquanto aproximadamente 36,7% dos doentes com DC apresentam ansiedade, 24,8% foram diagnosticados com depressão. (150) Tendo em conta a qualidade da higiene do sono, cerca de 56% dos doentes revelam ter dificuldades a adormecer e/ou a manter o sono, sendo a sua produtividade ao longo do dia seguinte afetada devido à sonolência diurna e fadiga constantes. (151) Por outro lado, a nível social, a redução da qualidade de vida em doentes diagnosticados com DC está normalmente associada a mudanças no

comportamento social e ao comprometimento da vida sexual devido à diminuição da autoestima e à alteração da imagem corporal. (152) Já a nível profissional, a vida laboral também é altamente prejudicada pela DC, sendo os doentes afetados constantemente pela necessidade de redução do número de horas de trabalho, falta de produtividade, possibilidade de mudança de carreira profissional e, inclusive, pelo risco de desemprego, o que, por sua vez, tem um impacto na sua vida e estabilidade financeira. (153)



Figura 11.1 – Fatores que exercem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes com Doença de Crohn. Adaptado de (29).

Relativamente ao impacto da qualidade de vida por sexo, numerosos estudos verificaram que as mulheres com DC têm uma qualidade de vida menor em comparação aos homens. Entre as hipóteses formuladas para explicar este fenómeno, a teoria mais aceite é a diferença do impacto dos fatores psicológicos entre ambos os sexos, tendo as mulheres uma preocupação maior relacionada com a doença e às suas complicações, e, por conseguinte, uma perceção mais negativa da sua condição. (143) Para além disso, a imagem corporal e a falta de autoestima também parecem ter uma influência maior no sexo feminino. (154)

11.2. Papel do farmacêutico comunitário

O farmacêutico, como elemento integrante de uma equipa multidisciplinar, tem um papel essencial no acompanhamento do doente crónico, devendo a sua intervenção ser focada numa abordagem global das suas necessidades de saúde, de forma a reduzir a morbilidade e mortalidade decorrentes da expressão da doença. (155) No contexto das DII, dado o impacto significativo que a DC exerce tanto na saúde como na qualidade de vida dos doentes, o farmacêutico, ao ter uma posição privilegiada que permite estar em contacto próximo com a população, é um profissional de saúde de elevada importância no acompanhamento dos doentes acometidos com DC, devendo a sua intervenção ser realizada segundo as atividades definidas no ato farmacêutico. (156)

A área de intervenção do farmacêutico comunitário é bastante vasta, estando compreendidos diversos aspetos relacionados com o uso correto da medicação, como, por exemplo, a orientação do doente acerca da posologia, do modo de administração, da ocorrência de possíveis efeitos adversos, da existência de eventuais estratégias para atenuar as reações desenvolvidas, das condições de armazenamento, das precauções de utilização e de outros cuidados especiais a ter em consideração durante o regime terapêutico. (157) Para além disso, o farmacêutico também pode ajudar na gestão das expectativas do doente face ao tratamento estabelecido, na adesão à terapêutica e na comunicação entre o doente e a restante equipa no caso de agravamento da situação clínica ou quando é verificado um risco aumentado de complicações. (158)

Embora a intervenção farmacêutica seja, de uma forma frequente, centrada no medicamento, o farmacêutico também exerce um papel bastante ativo na educação do doente, sendo recomendada a promoção de estilos de vida saudáveis através de uma dieta equilibrada e da prática regular de exercício físico. (159) Paralelamente, dado que o tabagismo é um dos maiores fatores de risco associados ao desenvolvimento da DC, a cessação tabágica é uma medida não farmacológica vivamente aconselhada a todos os doentes que sejam fumadores. (160) O farmacêutico pode ainda promover, por meio da disponibilização de informação científica em linguagem acessível, o aumento da literacia em saúde, permitindo ajudar os doentes na tomada de decisões em saúde mais informadas e, por conseguinte, aumentar a sua capacidade em controlar, de uma forma mais autónoma, a própria doença. (161)

11.3. Papel do farmacêutico hospitalar

Os cuidados farmacêuticos em contexto hospitalar abrangem uma vasta gama de atividades relacionadas com o medicamento, sendo a sua prática orientada para o doente e para a melhoria dos seus resultados em saúde. Hoje em dia, o farmacêutico hospitalar, para além de ser responsável pela preparação, gestão e distribuição dos medicamentos, também assume um compromisso na monitorização e promoção do seu uso responsável, visando assim, a otimização dos cuidados de saúde do doente. (162) No contexto da DC, o farmacêutico assume um papel ativo em todo o circuito dos medicamentos biológicos, estando envolvido desde a sua preparação, em instalações destinadas à mesma, até à sua farmacovigilância. (163) Adicionalmente, a intervenção do farmacêutico hospitalar na reconciliação terapêutica também contribui, de uma forma eficaz, para o aumento da eficácia e segurança dos medicamentos, sendo registados todos os medicamentos que o doente toma e, posteriormente, avaliada a existência de discrepâncias, tendo a título de exemplo as duplicações terapêuticas e as interações medicamentosas. (164)

12. Conclusão

A DC é uma condição patológica idiopática, pertencente ao grupo das DII, que se caracteriza pela inflamação da mucosa gastrointestinal, levando ao desenvolvimento de uma variedade de manifestações clínicas, tais como, a diarreia crónica, náuseas, vômitos e a dor abdominal, e de complicações gastrointestinais, como por exemplo de abscessos, fístulas e de estenoses intestinais. (29) Até à data, a sua etiopatogenia exata permanece desconhecida. Contudo, sugere-se que a sua expressão tenha uma origem multifatorial, sendo a alteração da homeostase intestinal resultado de uma interação complexa entre diversos fatores fisiológicos, imunológicos, genéticos e ambientais. (12)

Tendo em conta a sua fisiopatologia, a DC pode afetar qualquer região do trato gastrointestinal, desde a boca até à região perianal, sendo, no entanto, as zonas mais frequentemente lesadas a região terminal do íleo e a integridade do cólon. Para além disso, a inflamação caracteriza-se por transmural, estendendo-se por todas as camadas do tecido intestinal, e segmentada, estando as lesões delimitadas em regiões localizadas e descontínuas entre si. (165)

Durante as últimas décadas, numerosos estudos têm vindo a apontar para uma mudança alarmante no padrão epidemiológico da DC, tendo sido observado um elevado crescimento da sua prevalência até à escala mundial. (6) Neste sentido, e dado que, até hoje, não existem quaisquer medicamentos ou procedimentos cirúrgicos que permitam curar a DC, o tratamento da DC tem sido objeto de grande estudo, sendo a estratégia terapêutica atual centrada na indução e manutenção da remissão clínica. (55)

Embora existam vários medicamentos eficazes no tratamento da DC, tais como os aminossalicilatos, corticosteroides, imunossuppressores e os anticorpos monoclonais, uma parte dos doentes não apresenta uma resposta adequada a estas terapêuticas, pelo que a descoberta de novas estratégias terapêuticas que sejam mais eficazes e que tenham perfis de segurança mais favoráveis constitui atualmente uma necessidade para o controlo mais efetivo da doença. (2) De entre as estratégias terapêuticas em estudo, destacam-se o desenvolvimento de novos inibidores das integrinas e inibidores das interleucinas, e a descoberta de terapêuticas inovadoras, como os inibidores da JAK, os inibidores do SMAD7 e os moduladores dos recetores da S1P. (3) De uma forma global, a maioria dos ensaios clínicos em curso demonstrou sistematicamente ter resultados,

em termos de eficácia e segurança, bastante satisfatórios, sendo os fármacos em estudo considerados opções terapêuticas promissoras para o tratamento da DC. (127) Adicionalmente, tanto o transplante de microbiota fecal como o transplante de células estaminais também têm revelado ser estratégias com um elevado potencial terapêutico para o tratamento de doentes com DC. (78)

O farmacêutico desempenha um papel determinante no acompanhamento do doente com DC, sendo a sua intervenção baseada numa abordagem centrada no doente de forma a promover a melhoria quer do seu estado de saúde, quer da sua qualidade de vida. (156) A intervenção farmacêutica na DC, para além de abarcar uma vasta diversidade de atividades relacionadas com o medicamento, também está envolvida na educação do doente, destacando-se o papel do farmacêutico na promoção de estilos de vida mais saudáveis através de uma alimentação equilibrada, da prática regular de exercício físico e da cessação tabágica. (159)

13. Referências bibliográficas

1. Peppercorn M, Cheifetz A. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease. *UpToDate*. **2021**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease> (Acesso em setembro de 2022)
2. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *The Adv Chronic Dis*. **2020**; 11: 1–12.
3. Al-Bawardy B, Shivashankar R, Proctor DD. Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol*. **2021**; 12(651415): 1–16.
4. Mulder D, Noble A, Justinich C, Duffin J. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. **2014**; 8(5): 341–8.
5. Connelly T, Malik Z, Sehgal R, Coffey JC, Peirce C. Should surgical intervention become a primary treatment modality in Crohn's disease? - A review of the role of surgery and emerging surgical techniques. *Mesentery and Peritoneum*. **2018**; 2(2): 1–9.
6. Alatab S, Sepanlou S, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. **2019**; 5(1): 1–14.
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood F, Tang W, Benchimol E, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. **2017**; 390(10114): 2769–78.
8. Sonnenberg A. Age distribution of IBD hospitalization. *Inflamm Bowel Dis*. **2010**; 16(3): 452–7.
9. Shi HY, Levy AN, Trivedi HD, Chan F, Ng SC, Ananthakrishnan A. Ethnicity Influences Phenotype and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-based Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2018**; 16(2): 190–7.
10. Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. **2010**; 19(5): 499–510.
11. Santiado M, Magro F, Correia L, Portela F, Ministro P, Lago P, et al. What forecasting the prevalence of inflammatory bowel disease may tell us about its evolution on a national scale. Vol. 12, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. **2019**; 1–6

12. Ferré M, Boscá-Watts M, Pérez M. Crohn's disease. *Med Clínica*. **2018**; 151(1): 26–33.
13. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. **2015**; 12(4): 205–17.
14. Santos M, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. **2018**; 31(1): 14–23.
15. van der Woude C, Ardizzone S, Bengtson M, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. **2015**; 9(2): 107–24.
16. Annese V. Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol Res*. **2020**; 159(104892): 1–6.
17. Snapper SB, Abraham C. Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *UpToDate*. **2020**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechan...int?search=crohn%27sdi%20sease&topicRef=4066&source=see_link (Acesso em fevereiro de 2022)
18. Ramos GP, Papadakis K. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. **2019**; 94(1): 155–65.
19. Wang MH, Picco MF. Crohn's Disease: Genetics Update. *Gastroenterol Clin North Am*. **2017**; 46(3): 449–61.
20. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. **2019**; 2019(7247238): 1–16.
21. Sidiq T, Yoshihama S, Downs I, Kobayashi KS. Nod2: A critical Regulator of Ileal Microbiota and Crohn's Disease. *Front Immunol*. **2016**; 7(367): 1–11.
22. Negroni A, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. NOD2 and inflammation: Current insights. *J Inflamm Res*. **2018**; 11: 49–60.
23. Kee BP, Ng JG, Ng CC, Hilmi I, Goh KL, Chua KH. Genetic polymorphisms of ATG16L1 and IRGM genes in Malaysian patients with Crohn's disease. *J Dig Dis*. **2020**; 21(1): 29–37.
24. Kim S, Eun H, Jo E-K. Roles of Autophagy-Related Genes in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Cells*. **2019**; 8(1): 1–24.
25. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol*. **2021**; 12(622934): 1–12.
26. Choy M, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. **2017**; 23(1): 2–13.
27. Maranduba CMDC, De Castro SBR, Souza GT De, Rossato C, Da Guia FC, Valente

- MAS, et al. Intestinal Microbiota as Modulators of the Immune System and Neuroimmune System: Impact on the Host Health and Homeostasis. *J Immunol Res.* **2015**; 2015(931574): 1–14.
28. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2016**; 13(1): 13–27.
 29. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Prim.* **2020**; 6(22): 1–19.
 30. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* **2018**; 11(1): 1–10.
 31. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting. *Pathogens.* **2019**; 8(3): 1–28.
 32. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov V. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2017**; 14(10): 573–84.
 33. Van Der Sloot K, Weersma R, Alizadeh B, Dijkstra G. Identification of Environmental Risk Factors Associated with the Development of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis.* **2020**; 14(12): 1662–71.
 34. Ramos GP, Kane S. Alcohol Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* **2021**; 17(5): 221–5.
 35. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* **2013**; 144(1): 36–49.
 36. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med.* **2015**; 8(12): 22529–42.
 37. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos G, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology.* **2019**; 157(3): 647–59.
 38. Ranasinghe IR, Hsu R. Crohn disease. *StatPearls.* **2022**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/?report=classic> (Acesso em março de 2022)
 39. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* **2017**; 92(7): 1088–103.
 40. Cheifetz AS. Management of Active Crohn Disease. *JAMA.* **2013**; 309(20): 2150–8.
 41. 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. *J Port Gastreenterologia.* **2011**; 18: 15–21.

42. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. **2017**; 389(10080): 1741–55.
43. Peppercorn MA, Kane S V. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults. *UpToDate*. **2022**. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-inadults?topicKey=GAST%2F4070&elapsedTimeMs=2&source=search_result&searchTerm=crohns+disease&selectedTitle=3~150&view=print&displayedView=full (Acesso em abril de 2022)
44. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. **2017**; 26(6): 349–55.
45. Annese V. A review of extraintestinal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Saudi J Med Med Sci*. **2019**; 7(2): 66–73.
46. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. **2017**; 11(1): 3–25.
47. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's disease: Diagnosis and Management. *Am Acad Fam Physicians*. **2018**; 98(11): 661–9.
48. Kalla R, Kennedy NA, Ventham NT, Boyapati RK, Adams AT, Nimmo ER, et al. Serum Calprotectin: A Novel Diagnostic and Prognostic Marker in Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. **2016**; 111(12): 1796–805.
49. Khaki-khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S. Calprotectin in inflammatory bowel disease Fatemeh. *Clin Chim Acta*. **2020**; 510: 556–65.
50. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. **2013**; 7(12): 982–1018.
51. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. **2015**; 47(4): 352–76.
52. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. **2019**; 13(2): 144–64.
53. Szałwińska P, Włodarczyk J, Spinelli A, Fichna J, Włodarczyk M. IBS-Symptoms in IBD Patients - Manifestation of Concomitant or Different Entities. *J Clin Med*. **2021**; 10(1): 1–14.

54. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. **2018**; 3(9): 644–53.
55. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment. *J Crohn’s Colitis*. **2020**; 14(1): 4–22.
56. Caio G, Lungaro L, Caputo F, Zoli E, Giancola F, Chiarioni G, et al. Nutritional Treatment in Crohn’s Disease. *Nutrients*. **2021**; 13(1): 1–23.
57. Oliveira C, Antunes C, Santos C, Marques A, Sousa M. Suporte Nutricional na Doença de Crohn. *ACTA Port Nutr*. **2017**; 10: 44–8.
58. Nazarenkov N, Seeger K, Ananthakrishnan AN, Khalili H, Lewis JD, Konijeti GG. Implementing Dietary Modifications and Assessing Nutritional Adequacy of Diets for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. **2019**; 15(3): 133–44.
59. Reddavid R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C, et al. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed*. **2018**; 89(9): 60–75.
60. Ruellemele 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. *J Crohn’s Colitis*. **2014**; 8(10): 1179–207.
61. Lee DY. Vitamin and mineral deficiencies in inflammatory bowel disease. *UpToDate*. **2021**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-and-mineral-deficiencies-in-inflammatory-bowel-disease/print?search=inflammatory> (Acesso em julho de 2022)
62. Rosen HN. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *UpToDate*. **2021**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/metabolic-bone-disease-in-inflammatory-bowel-disease?search=crohn%27sdisease&topicRef=4070&source=see_link (Acesso em julho de 2022)
63. Fleshner PR. Operative management of Crohn disease of the small bowel, colon, and rectum. *UpToDate*. **2022**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/operative-management-of-crohn-disease-of-the-small-bowel-colon-and-rectum?search=overview-of-the-management-of-crohn-disease-&topicRef=4084&source=see_link#H3604678941 (Acesso em julho de 2022)
64. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Surgical Treatment. *J Crohn’s Colitis*. **2020**; 14(2): 155–68.
65. Ministro P. Terapêutica da Doença de Crohn com actividade ligeira. Em: Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal. GEDII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal; **2007**. Cap. VII, 127–31.

66. Hemstreet BA. Gastrointestinal Disorders. Em: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 11.^a ed. McGraw Hill; **2020**. Cap. 51, 530–6.
67. Nielsen OH, Munck LK. Drug Insight: Aminosalicilates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. **2007**; 4(3): 160–70.
68. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*. **2018**; 63(6): 655–70.
69. Regueiro M, Hashash J. Overview of the medical management of mild (low risk) Crohn disease in adults. *UpToDate*. **2022**. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-medical-management-of-mild-to-moderate-crohn-disease-in-adults?topicKey=GAST%2F4069&elapsedTimeMs=0&source=search_result&searchTerm=IBD+treatment&selectedTitle=1~150&view=print&displayedView=full# (Acesso em agosto de 2022)
70. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol*. **2021**; 12(691480): 1–9.
71. Zenlea T, Peppercorn MA. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. **2014**; 20(12): 3146–52.
72. Coskun M, Steenholdt C, de Boer NK, Nielsen OH. Pharmacology and Optimization of Thiopurines and Methotrexate in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*. **2016**; 55(3): 257–74.
73. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Xaluprine. **2016**. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xaluprine-epar-product-information_pt.pdf (Acesso em agosto de 2022)
74. de Boer NKH, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, Sanderson JD, Meijer B, Atreya I, et al. Thiopurines in inflammatory bowel disease: New findings and perspectives. *J Crohn's Colitis*. **2018**; 12(5): 610–20.
75. Tominaga K, Sugaya T, Tanaka T, Kanazawa M, Iijima M, Irisawa A. Thiopurines: Recent Topics and Their Role in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Front Pharmacol*. **2021**; 11(582291): 1–10.
76. Crouwel F, Buitert HJC, de Boer NK. The Thiopurine Tale: An Unexpected Journey. *J Crohn's Colitis*. **2022**; 16(7): 1177–83.
77. Nielsen OH, Ainsworth MA, Steenholdt C. Methotrexate for inflammatory bowel disease: time for reconsideration. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. **2019**; 13(5): 407–9.
78. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med*. **2021**; 8(765474): 1–24.
79. Hardinger K, Magee CC. Pharmacology of cyclosporine and tacrolimus. *UpToDate*.

- 2021.** Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-cyclosporine-and-tacrolimus/print?search=calcineurin &source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-cyclosporine-and-tacrolimus/print?search=calcineurin&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3) (Acesso em agosto de 2022)
80. Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* **2018**; 11(6): 1558–70.
81. Patel PK, King CR, Feldman SR. Biologics and biosimilars. *J Dermatolog Treat.* **2015**; 26(4): 299–302.
82. Laredo V, Gargallo-Puyuelo CJ, Gomollón F. How to Choose the Biologic Therapy in a Bio-Naïve Patient with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* **2022**; 11(3): 1–22.
83. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: Practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2015**; 12(9): 537–45.
84. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives. *J Inflamm Res.* **2018**; 11: 215–26.
85. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Remicade. **2009.** Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf (Acesso em agosto de 2022)
86. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The Binding Specificity and Selective Antagonism of Vedolizumab, an Anti- $\alpha 4\beta 7$ Integrin Therapeutic Antibody in Development for Inflammatory Bowel Diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* **2009**; 330(3): 864–75.
87. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Entyvio. **2018.** Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pt.pdf (Acesso em agosto de 2022)
88. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Ustekinumab in Crohn’s Disease: From Clinical Evidence to Clinical Practice. *J Crohn’s Colitis.* **2017**; 11(10): 1258–66.
89. Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, Panaccione R. Clinical utility of ustekinumab in Crohn’s disease. *J Inflamm Res.* **2018**; 11: 35–47.
90. EMA. Resumo das Características do Medicamento: Stelara. **2013.** Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pt.pdf (Acesso em agosto de 2022)
91. Genaro LM, Gomes LEM, Franceschini APM de F, Ceccato HD, Jesus RN de, Lima AP, et al. Anti-TNF therapy and immunogenicity in inflammatory bowel diseases: a translational approach. *Am J Transl Res.* **2021**; 13(12): 13916–30.

92. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. **2016**; 22(3): 1078–87.
93. Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VBF, Fonseca MTC, Bonfá G, Nardini V, et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Brazilian J Med Biol Res*. **2015**; 48(2): 96–107.
94. Zhang XF, Guan XX, Tang YJ, Sun JF, Wang XK, Wang WD, et al. Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. **2021**; 60(5): 2855–75.
95. Scarpellini E, Rinninella E, Basilico M, Colomier E, Rasetti C, Larussa T, et al. From Pre- and Probiotics to Post-Biotics: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. **2022**; 19(1): 1–14.
96. Cravo M, Santos PM. Nutrição da Doença Inflamatória do Intestino (DII). Em: *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal*. GEDII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal; **2007**. Cap. III, 37–40.
97. Santana PT, Rosas SLB, Ribeiro BE, Marinho Y, de Souza HSP. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*. **2022**; 23(7): 1–25.
98. Zielińska A, Sałaga M, Włodarczyk M, Fichna J. Focus on current and future management possibilities in inflammatory bowel disease-related chronic pain. *Int J Colorectal Dis*. **2019**; 34(2): 217–27.
99. Docherty MJ, Jones III CW, Wallace MS. Managing Pain in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. **2011**; 7(9): 592–601.
100. Moraczewski J, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. *StatPearls*. **2022**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/> (Acesso em outubro de 2022)
101. Sidhu HS, Sadhotra A. Current Status of the New Antiepileptic Drugs in Chronic Pain. *Front Pharmacol*. **2016**; 7: 1–15.
102. Abraham BP. Symptom management in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. **2015**; 9(7): 953–67.
103. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. **2018**; 113(4): 481–517.
104. Heckroth M, Luckett RT, Moser C, Parajuli D, Abell TL. Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. *J Clin Gastroenterol*. **2021**; 55(4): 279–99.
105. Lacy BE, Parkman HP, Camilleri M. Chronic nausea and vomiting: Evaluation and treatment. *Am J Gastroenterol*. **2018**; 113(5): 647–59.

106. Chen M, Shen B. Overview of Diagnosis and Medical Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. Em: Interventional Inflammatory Bowel Disease: Endoscopic Management and Treatment of Complications. 1.^a ed. Academic Press; **2018**. Cap. 1, 1–13.
107. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, Boland BS, Jairath V, Feagan BG, et al. Histologic Remission Is Associated with Lower Risk of Treatment Failure in Patients with Crohn Disease in Endoscopic Remission. *Inflamm Bowel Dis*. **2021**; 27(8): 1277–84.
108. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. **2015**; (6): 1–101.
109. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. **2011**; 106(4): 661–73.
110. Kalman RS, Hartshorn K, Farraye FA. Does a personal or family history of malignancy preclude the use of immunomodulators and biologics in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. **2015**; 21(2): 428–35.
111. Hahn GD, Golovics PA, Wetwittayakhleng P, Al Khoury A, Bessissow T, Lakatos PL. Is There a Best First Line Biological/Small Molecule in IBD: Are We Ready for Sequencing? *Biomedicines*. **2022**; 10(4): 1–19.
112. Colombel J-F, Sandborn W, Reinisch W, Al. E. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. **2010**; 362(15): 1383–95.
113. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn’s Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohn’s Colitis*. **2016**; 10(11): 1259–66.
114. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User’s Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. **2021**; 161(1): 47–65.
115. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D’Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn’s disease. *Gut*. **2009**; 58(7): 940–8.
116. Vasudevan A, Bruining DH, Loftus E V., Faubion W, Raffals L, Ehman EC. Approach to medical therapy in perianal Crohn’s disease. *World J Gastroenterol*. **2021**; 27(25): 3693–704.
117. Cimpoica BA, Nedelea F, Furtuna M, Peltecu G, Panaitescu AM. Managing Crohn’s Disease during Pregnancy. *Maedica (Bucur)*. **2016**; 11(3): 221–6.

118. Seow CH, Leung Y, Vande Casteele N, Ehteshami Afshar E, Tanyingoh D, Bindra G, et al. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* **2017**; 45(10): 1329–38.
119. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* **2016**; 150(3): 734–57.
120. Peppercorn MA, Mahadevan U. Fertility, pregnancy, and nursing in inflammatory bowel disease. *UpToDate.* **2022**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/fertility-pregnancy-and-nursing-in-inflammatory-bowel-disease?search=crohn%27sdiseasepregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H81259234 (Acesso em setembro de 2022)
121. Van Rheenen PF, Aloji M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn’s Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn’s Colitis.* **2021**; 15(2): 171–94.
122. Von Allmen D. Pediatric Crohn’s Disease. *Clin Colon Rectal Surg.* **2018**; 31(2): 80–8.
123. Hansen T, Duerksen DR. Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn’s Disease. *Nutrients.* **2018**; 10(5): 1–9.
124. Chande N, Townsend CM, Parker CE, Macdonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane Database Syst Rev.* **2016**; (10): 1–52.
125. Zimmerman L, Bousvaros A. The pharmacotherapeutic management of pediatric Crohn’s disease. *Expert Opin Pharmacother.* **2019**; 20(17): 2161–8.
126. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2017**; 14(5): 269–78.
127. Na SY, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver.* **2019**; 13(6): 604–16.
128. Kumar A, Cole A, Segal J, Smith P, Limdi JK. A review of the therapeutic management of Crohn’s disease. *Ther Adv Vaccines.* **2022**; 15: 1–19.
129. Danese S. New Drugs in the Ulcerative Colitis Pipeline: Prometheus Unbound. *Gastroenterology.* **2020**; 158(3): 467–70.
130. Cohen NA, Rubin DT. New targets in inflammatory bowel disease therapy: 2021. *Curr Opin Gastroenterol.* **2021**; 37(4): 357–63.
131. Schmidt C, Grunert PC, Stallmach A. An Update for Pharmacologists on New Treatment Options for Inflammatory Bowel Disease: The Clinicians’ Perspective. *Front Pharmacol.* **2021**; 12(655054): 1–10.

132. Santiago P, Braga-Neto MB, Loftus E V. Novel Therapies for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. **2022**; 18(8): 453–65.
133. Misselwitz B, Juillerat P, Sulz MC, Siegmund B, Brand S. Emerging Treatment Options in Inflammatory Bowel Disease: Janus Kinases, Stem Cells, and More. *Digestion*. **2020**; 101: 69–82.
134. Dal Buono A, Gabbiadini R, Alfarone L, Solitano V, Repici A, Vetrano S, et al. Sphingosine 1-Phosphate Modulation in Inflammatory Bowel Diseases: Keeping Lymphocytes Out of the Intestine. *Biomedicines*. **2022**; 10(7): 1–13.
135. Verstockt B, Vetrano S, Salas A, Nayeri S, Duijvestein M, Castele N Vande. Sphingosine 1-phosphate modulation and immune cell trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. **2022**; 19: 351–66.
136. Troncone E, Marafini I, Stolfi C, Monteleone G. Involvement of Smad7 in Inflammatory Diseases of the Gut and Colon Cancer. *Int J Mol Sci*. **2021**; 22(8): 1–13.
137. Santacroce G, Lenti MV, Di Sabatino A. Therapeutic Targeting of Intestinal Fibrosis in Crohn’s Disease. *Cells*. **2022**; 11(3): 1–19.
138. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, et al. Mongersen, an Oral SMAD7 Antisense Oligonucleotide, and Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. **2015**; 372(12): 1104–13.
139. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*. **2015**; 149(1): 223–37.
140. Fehily SR, Basnayake C, Wright EK, Kamm MA. Fecal microbiota transplantation therapy in Crohn’s disease: Systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. **2021**; 36(10): 2672–86.
141. Lightner A. Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of perianal fistulizing Crohn’s disease. *Cleveland Clinic*. **2021**. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/-/scassets/files/org/digestive/center-regenerative-medicine-surgery/crms-adult-perianal-fistulas-binder.pdf?la=em> (Acesso em outubro de 2022)
142. Holmberg FE, Seidelin JB, Yin X, Mead BE, Tong Z, Li Y, et al. Culturing human intestinal stem cells for regenerative applications in the treatment of inflammatory bowel disease. *EMBO Mol Med*. **2017**; 9(5): 558–70.
143. Habibi F, Habibi ME, Gharavinia A, Mahdavi SB, Akbarpour MJ, Baghaei A, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study. *J Res Med Sci*. **2017**; 22(104): 1–7.
144. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn’s and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohn’s Colitis*. **2007**; 1(1): 10–20.

145. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global Prevalence and Bidirectional Association between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease - A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. **2020**; 14(3): 351–60.
146. Chen Y, Chen L, Xing C, Deng G, Zeng F, Xie T, et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. **2020**; 20(1): 1–11.
147. Karreman MC, Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. **2017**; 11(5): 631–42.
148. Majumder S, Shivaji UN, Kasturi R, Sigamani A, Ghosh S, Iacucci M. Inflammatory bowel disease-related colorectal cancer: Past, present and future perspectives. *World J Gastrointest Oncol*. **2022**; 14(3): 547–67.
149. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses - Part II. *Inflamm Bowel Dis*. **2018**; 24(5): 966–76.
150. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino E V., Ford AC. Prevalence of Symptoms of Anxiety and Depression in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. **2021**; 6(5): 359–70.
151. Barnes A, Mountifield R, Baker J, Spizzo P, Bampton P, Andrews JM, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of poor sleep in inflammatory bowel disease. *Sleep Adv*. **2022**; 3(1): 1–10.
152. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses - Part I. *Inflamm Bowel Dis*. **2018**; 24(4): 742–51.
153. Paulides E, Gearry RB, de Boer NKH, Mulder CJJ, Bernstein CN, McCombie AM. Accommodations and Adaptations to Overcome Workplace Disability in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review. *Inflamm Intest Dis*. **2018**; 3(3): 138–44.
154. Moradkhani A, Beckman LJ, Tabibian JH. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease: Psychosocial, clinical, socioeconomic, and demographic predictors. *J Crohn's Colitis*. **2013**; 7(6): 467–73.
155. Rahayu SA, Widiyanto S, Defi IR, Abdulah R. Role of Pharmacists in the Interprofessional Care Team for Patients with Chronic Diseases. *J Multidiscip Healthc*. **2021**; 14: 1701–10.
156. Prasad SS, Duncanson K, Keely S, Talley NJ, Kairuz T, Holtmann GJ, et al. A Role for Primary Care Pharmacists in the Management of Inflammatory Bowel Disease? Lessons from Chronic Disease: A Systematic Review. *Pharmacy*. **2020**; 8(4): 1–13.

157. Mullican KA, Francart SJ. The role of specialty pharmacy drugs in the management of inflammatory diseases. *Am J Heal Pharm.* **2016**; 73(11): 821–30.
158. Alrashed F, Almutairi N, Shehab M. The Role of Clinical Pharmacists in Improving Quality of Care in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Evaluation of Patients' and Physicians' Satisfaction. *Healthcare.* **2022**; 10(10): 1–10.
159. Lupascu F, Herciu LA, Tatarusanu S-M, Vasincu I-M, Profire L. The role of the pharmacist in the prevention of gastrointestinal diseases. *Rom J Pharm Pract.* **2021**; 14: 7–10.
160. Wang Q, Mi S, Yu Z, Li Q, Lei J. Opening a Window on Attention: Adjuvant Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* **2020**; 2020(4): 1–8.
161. Ilardo ML, Speciale A. The Community Pharmacist: Perceived Barriers and Patient-Centered Care Communication. *Int J Environ Res Public Health.* **2020**; 17(2): 1–16.
162. Gomes JM, Gonçalves J, Barros VG, Mota GP. Estudo da valorização do desempenho do farmacêutico hospitalar. *NOVA SBE - School of Business and Economics.* **2021**. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/estudos/valorizacao-do-desempenho-do-farmacutico-hospitalar/> (Acesso em outubro de 2022)
163. Kunter İ, Balogun HO, Şahin G. The role of the pharmacist from development to pharmacovigilance of biosimilars. *Marmara Pharm J.* **2018**; 22(4): 469–73.
164. Bhat S, Khamo N, Abdou S, Hanson R, Khiani V, Stubbings JA. The Pharmacist's Role in Biologic Management for IBD in a Health System–Integrated Practice Model. *Am J Pharm Benefits.* **2015**; 7(5): 215–20.
165. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* **2014**; 20(1): 91–9.