

Sandra Margarida Rodrigues Santos

**Doença de Crohn:  
Etiopatogenia, aspetos clínicos, diagnóstico e tratamento.**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto 2013



Sandra Margarida Rodrigues Santos

**Doença de Crohn:  
Etiopatogenia, aspetos clínicos, diagnóstico e tratamento.**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto 2013

Sandra Margarida Rodrigues Santos

**Doença de Crohn:**  
**Etiopatogenia, aspetos clínicos, diagnóstico e tratamento.**

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para a obtenção do  
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

(Assinatura da aluna)

## **Resumo**

A Doença de Crohn é descrita como uma subcategoria das doenças inflamatórias intestinais, de caráter crônico, transmural e que pode afetar qualquer parte do trato digestivo, mas, principalmente, o intestino delgado e o cólon.

É uma doença que afeta pessoas de várias idades, sexos e raças, apesar de se verificar maior incidência em jovens adultos do sexo feminino, caucasianos e em países industrializados.

Embora muitos aspetos da etiopatogenia continuem por esclarecer, os estudos realizados sugerem que a DC é uma entidade heterogénea, caracterizada por defeitos genéticos, que originam uma resposta exacerbada do sistema imunitário. Contudo, acontecimentos recentes apontam outras possíveis etiologias, que desempenham um papel chave na patogénese desta patologia, como é o caso da própria alimentação, certos medicamentos, fatores genéticos, imunológicos, ambientais e infeções.

O diagnóstico da DC, por vezes, é um procedimento extremamente complicado, sendo esta patologia muitas vezes confundida com a Colite Ulcerosa pelos vários aspetos em comum. É um processo que recorre a várias ferramentas, nomeadamente, exames endoscópicos, histológicos e bioquímicos. O diagnóstico diferencial é também uma ferramenta indispensável neste processo para auxiliar no despiste de possíveis interferentes que possam induzir em erro a análise.

Relativamente aos sintomas, aqueles que são considerados clássicos da DC são a diarreia, dores abdominais e febre. Para além disso esta doença é caracterizada por provocar fadiga, perda de peso, anorexia, massa abdominal, por vezes sangue nas fezes e em crianças causa problemas de crescimento.

O tratamento tem como objetivo induzir e manter a remissão da doença, e baseia-se no uso de anti-inflamatórios e imunomoduladores. Para além do tratamento farmacológico, existe ainda a vertente não farmacológica que se relaciona com a alimentação do paciente e estilos de vida, bem como o tratamento cirúrgico reservado para situações refratárias ao tratamento farmacológico. Contudo são intervenções que sempre que possível são evitadas devido à sua elevada taxa de recidiva/remissão do processo inflamatório.

## **Abstract**

Crohn's disease is described as a subcategory of the inflammatory bowel diseases, chronic, all over the intestine and can affect any part of the digestive tract, but mainly the small intestine and the colon.

Although it is more seen on female young adults, Caucasians and in industrialized countries, it's a disease which affects people from several ages, gender and race.

Although many aspects of the etiopathogenesis aren't still clarified, the researches suggest Crohn's disease as a heterogeneous entity, characterized by genetic defects, which gives rise to a heightened response of the immune system. However, recent events point out other possible etiologies, which have a key role in the pathogenesis of this pathology, like feeding, some medicines, genetic, immunological and environmental aspects, and infections.

The Crohn's disease diagnosis is, sometimes, an extremely complicated process, once this pathology is several times mistaken for an ulcerative colitis due to many aspects they have in common. It's a process which requires many tools, particularly, endoscopic, histologic and biochemical exams. The differential diagnosis is also a necessary tool to help to outwit possible interferences that can lead to an analysis error.

As far as the symptoms are concerned, the ones which are more classical are diarrhea, abdominal pains and temperature. Moreover, this disease is characterized by tiredness, weight loss, anorexia and abdominal mass loss. Sometimes it can happen to have bloody stools. With children it can lead to a poor growth.

The cure as the goal to induce and maintain the remission of the disease and relies on the use of anti-inflammatories and immunomodulators. Apart from the pharmacological treatment, there is a non-pharmacological side which is related to the patient feeding and his/ her lifestyle. There is also a surgical treatment only used in refractory situations to the pharmacological treatment. However, these surgeries are avoided to the maximum due to the high rate of residency/ remission of the inflammatory process.

## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus pais por tudo o que me proporcionaram, por todo o apoio, compreensão e incentivo que me deram ao longo do curso. Sem eles nada disto era possível e por isso um muito Obrigado!

Ao João que nestes últimos anos tem sido o meu suporte, meu ombro amigo, meu confidente. Ajudaste-me a ser o que sou hoje.

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Joana Machado pela sua prontidão, disponibilidade e paciência. Obrigada!

## Índice de abreviaturas

**5-ASA** – 5-aminossalicilato

**6-MP** – 6-mercaptopurina

**6-MMP** – 6-metil-mercaptopurina

**6-TGN** – 6-tioguanina

### A

**AINES's** – Anti-inflamatórios não esteróides

**ASCA** – Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*

**AZA** – Azatioprina

### C

**CARD15** – *Caspase recruitment domain-containing protein 15*

**CDAI** – *Crohn's Disease Activity Index*

**CMV** – Citomegalovírus

**COX** – Enzima cicloxigenase

**CU** – Colite Ulcerosa

### D

**DC** – Doença de Crohn

**DII** – Doença(s) inflamatória(as) intestinal(ais)

**DNA** – Ácido desoxirribonucleico

### E

***E. coli.*** – *Escherichia coli*

### F

**Fab** - *Fragment antigen binding*

**Fc** - *Fragment cristallizable*

## **G**

**GI** – Gastrointestinal

**GWAS** – *Genome-Wide Association Study*

## **I**

**IFN- $\gamma$**  – Interferão  $\gamma$

**IgG** – Imunoglobulina G

**IL**- Interleucina

**IM** – Intramuscular

**IV** – Intravenosa

## **L**

**LPS** – Lipopolissacarídeo

**LRR** – Região rica em repetições de leucina

## **M**

**MDP** – Muramil dipeptídeo

**MEI** – Manifestações extra-intestinais

**MTX** – Metotrexato

## **N**

**NBD** – Domínio de ligação ao nucleótido

**NF- $\kappa$ B** – Fator nuclear  $\kappa$ B

**NOD** – *Nucleotide-binding oligomerization domain*

**NOD2** - *Nucleotide-binding oligomerization domain – containing protein 2*

## **P**

**PAMPS** – Padrões moleculares associados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns*)

**pANCA** – Anticorpos anti-citoplasma perinuclear dos neutrófilos

**PRR** – Recetores de reconhecimento padrão (*Pattern recognition receptors*)

## **R**

**RMN** – Ressonância magnética nuclear

**ROS** – Espécies reativas de oxigénio

## **S**

**SC** – Subcutânea

**SMA** – Síndrome de má absorção

## **T**

**Tc** – Linfócitos T citotóxicos (*T cytotoxic cells*)

**TC** – Tomografia computadorizada

**TCR** – Recetor da célula T (*T cell receptor*)

**TGI** – Trato gastrointestinal

**Th** – Linfócitos T auxiliares (*T helper cells*)

**TLR** – Recetores *Toll-like*

**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral- $\alpha$

**TNF- $\beta$**  – Fator de necrose tumoral- $\beta$  ou linfotoxina (*tumor necrosis factor  $\beta$* )

**TPMT** – Tiopurina-S-metiltransferase

## **W**

**Wt** - *wild-type*

## Índice de conteúdos

<b>I. Introdução</b> .....	15
<b>II. Enquadramento teórico</b> .....	20
<b>1. Etiologia e patogenia da doença</b> .....	20
1.1. Fatores imunológicos .....	20
1.2. Fatores genéticos .....	25
1.2.1. <i>NOD2/CARD15</i> .....	28
1.2.2. <i>TLR4</i> .....	33
1.3. Fatores de risco.....	34
1.3.1 Alimentação/dieta.....	34
1.3.1.2. Intolerância alimentar .....	35
1.3.2. Tabagismo .....	38
1.3.3. AINEs .....	39
1.3.4. Infecções intestinais .....	39
1.3.5. Outros fatores ambientais .....	40
<b>2. Aspetos clínicos da DC</b> .....	42
2.1. Aspetos da DC a nível macro e microscópico.....	49
2.1.1. A nível macroscópico .....	49
2.1.2. A nível microscópico .....	50
<b>3. Diagnóstico na DC</b> .....	52
<b>4. Tratamento na DC</b> .....	55
4.1. Tratamento farmacológico .....	56
4.1.1. Aminossalicilatos.....	56
4.1.1.1. Sulfassalazina (Azulfidina®) .....	57
4.1.2. Corticosteróides .....	58
4.1.2.1. Prednisolona (Lepicortinolo®) .....	60

4.1.2.2. Hidrocortisona (Hydrocortone®).....	60
4.1.2.3. Budesonida .....	61
4.1.3. Imunomoduladores.....	62
4.1.3.1. AZA (Azatioprina - Imuran®) e 6-MP (6-mercaptopurina – Purinethol®) .....	63
4.1.3.2. Metotrexato (Ledertrexato®) .....	65
4.1.4. Anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$ .....	67
4.1.4.1. Infliximab (Remicad®) .....	68
4.1.4.2. Adalimumab (Humira®) .....	69
4.1.5. Antibióticos.....	70
4.1.5.1. Metronidazol (Flagyl®) .....	70
4.2. Tratamento não farmacológico.....	71
4.3. Tratamento cirúrgico .....	74
4.3.1. Ressecção segmentar do intestino delgado.....	75
4.3.2. Colectomia abdominal total .....	77
4.3.3. Proctocolectomia total com ileostomia.....	78
<b>III. Conclusão .....</b>	<b>80</b>
<b>IV. Bibliografia.....</b>	<b>81</b>
<b>V. ANEXOS .....</b>	<b>91</b>
<b>1. Anexo 1.....</b>	<b>91</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> - Do lado esquerdo locais de lesão na DC e à direita locais de lesão na CU..	15
<b>Figura 2</b> – Várias designações da patologia, consoante a localização da CU .....	16
<b>Figura 3</b> – A região mais afetada pela patologia, a região ileocecal, e outras possíveis áreas abrangidas pela doença.....	17
<b>Figura 4</b> - Principais citocinas relacionadas com a resposta imunológica inata e adaptativa, bem como as respetivas funções e implicações terapêuticas. ....	23
<b>Figura 5</b> – Exemplo de uma mutação <i>frameshift</i> mostrando a alteração do quadro de leitura do mRNA .....	30
<b>Figura 6</b> – Mutação <i>missense</i> .....	31
<b>Figura 7</b> – Tríade multidimensional e altamente interativa que controla, positiva ou negativamente, e influencia a função dos TLR´s na mucosa intestinal.....	33
<b>Figura 8</b> – Causas que podem estar relacionadas com SMA. ....	46
<b>Figura 9</b> - Superfície do cólon com aspeto de “pedras de calçada” .....	50
<b>Figura 10</b> - Inflamação da parede intestinal composta por linfócitos, macrófagos e plasmócitos. A letra G representa pequenos granulomas não-caseosos observáveis em qualquer camada intestinal, em 70% dos casos.....	51
<b>Figura 11</b> - Representação esquemática das principais características da DC observáveis no intestino delgado.....	52
<b>Figura 12</b> – Metabolismo da AZA e 6-MP em nucleótidos 6-TGN.....	63
<b>Figura 13</b> – Metabolismo hepático e intracelular do MTX.. ....	66
<b>Figura 14</b> - Resseção segmentar do intestino delgado.....	76
<b>Figura 15</b> - A: antes da colectomia abdominal total; B: depois da colectomia abdominal total já com a anastomose íleo-retal .....	77
<b>Figura 16</b> - Ileostomia. ....	78
<b>Figura 17</b> - Saco coletor de fezes ligado ao intestino delgado .....	78

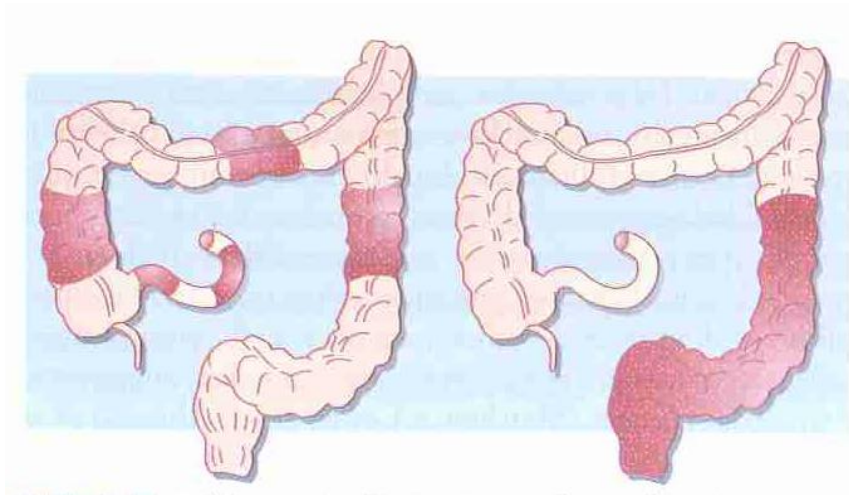
## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1</b> - Diferenças entre os dois tipos de respostas imunológicas.....	21
<b>Tabela 2</b> - Polimorfismos genéticos relacionados com a DC.....	27
<b>Tabela 3</b> - Classificação de Montreal da DC.....	42
<b>Tabela 4</b> - Subcategorias da DC e respectivas áreas afetadas .....	44
<b>Tabela 5</b> - Sinais e sintomas da DC.....	44
<b>Tabela 6</b> - Deficiências nutricionais e consequentes complicações de saúde nos indivíduos.....	47
<b>Tabela 7</b> - Manifestações extra-intestinais na DC.....	48
<b>Tabela 8</b> - Tratamento convencional da DC e respetivos mecanismos de ação .....	56
<b>Tabela 9</b> - Princípios gerais do tratamento com imunomoduladores na DC .....	67
<b>Tabela 10</b> - Fármacos usados no tratamento da DC bem como a sua aplicação em cada forma da doença.....	71
<b>Tabela 11</b> - Várias situações recorrentes na DC e respetivas medidas de tratamento nutricional.....	73

## I. Introdução

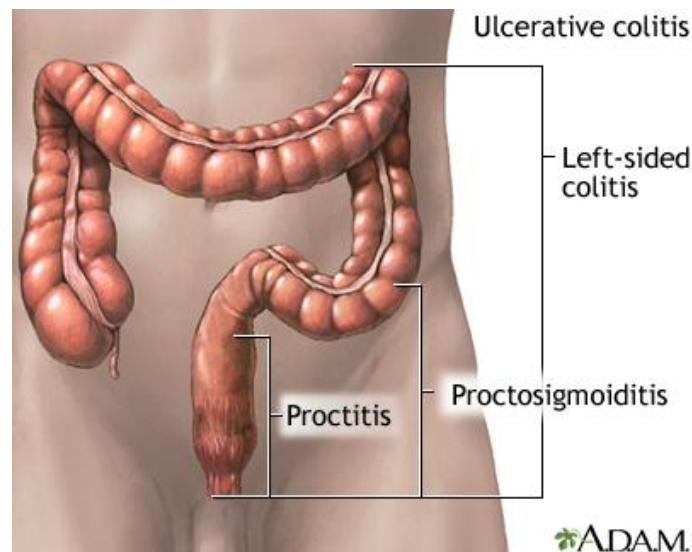
Com este trabalho pretende-se rever o estado da arte no que diz respeito à etiopatogénese, diagnóstico, aos aspetos clínicos e tratamento da doença de Crohn (DC).

A doença inflamatória intestinal é caracterizada como uma inflamação crónica da mucosa intestinal e pode ser limitada à zona intestinal ou abranger outros órgãos subjacentes. É um termo que caracteriza dois tipos de patologias: a Colite Ulcerosa (CU) e a Doença de Crohn (DC) (Rubin e Palazza, 2006). Uma forma clássica de distinguir estas duas patologias é que a CU envolve um processo de doença contíguo, afetando o reto e progredindo de forma proximal envolvendo comprimentos variáveis do cólon; a DC envolve, tipicamente, o intestino delgado e o intestino grosso de forma segmentar, com áreas entrepostas, ou seja, é caracterizado por possuir segmentos saudáveis que separam os segmentos inflamados (ver figura 1) (Beyer, P., L. 2012). Assim, estes dois distúrbios intestinais possuem evoluções clínicas e histórias naturais distintas, como se pode constatar mais à frente na literatura (Rubin e Palazza, 2006).



**Figura 1** - Do lado esquerdo locais de lesão na DC e à direita locais de lesão na CU (Adaptado de Beyer, 2012).

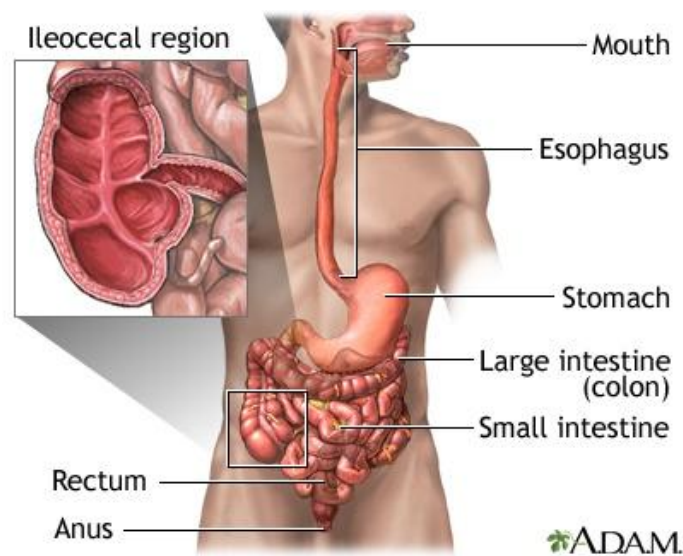
A colite ulcerosa (CU) é uma subcategoria das DII que resulta no desenvolvimento de úlceras, no revestimento do reto e cólon, e está confinada ao intestino grosso e limitada à mucosa. É uma doença com várias classificações consoante o local onde se desenvolveu a inflamação: **Proctite** quando envolve apenas o reto; **Proctossigmóidite** quando afeta o reto e o cólon sigmóide; **Colite** esquerda quando afeta o lado esquerdo do intestino grosso e **Pancolite** quando há inflamação generalizada do cólon (figura 2) (Rubin e Palazza, 2006).



**Figura 2** –. Várias designações da patologia, consoante a localização da CU. (Adaptado de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19308.htm>).

É uma patologia que pode ocorrer em qualquer idade mas constata-se uma maior incidência em jovens entre os 15 e os 30 anos. Os sintomas mais comuns são dor no abdómen e diarreia sanguinolenta. Outros sintomas são a anemia, cansaço, perda de peso, apetite, sangramento do reto, e outras alterações extra-intestinais. Existem alguns medicamentos que ajudam a controlar a doença e em casos mais graves os médicos aconselham mesmo a realizar colectomia total (Frances *et al.*, 2010; Rubin e Palazza, 2006).

Segundo Rubin e Palazza (2006) “a doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica transmural que pode afetar qualquer parte do trato digestivo, mas que ocorre principalmente no intestino delgado distal e, ocasionalmente, no cólon direito”. Foi também designada de **ileíte terminal ou regional**, quando a inflamação incide mais sobre o íleo ou de **colite granulomatosa e colite transmural** quando afeta principalmente o cólon (Rubin e Palazza, 2006). A DC é, então, considerada uma doença inflamatória crônica, progressiva, que afeta regiões do intestino, abrangendo todo o tubo digestivo, desde a boca até ao ânus, mais precisamente, regiões do intestino delgado e do cólon, mais a porção do íleo distal (figura 3) (Sérgio *et al.*, 2004).



**Figura 3** – A região mais afetada pela patologia, a região ileocecal, e outras possíveis áreas abrangidas pela doença (Adaptado de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19293.htm>).

A DII é muito comum nos americanos de descendência europeia (Frances *et al.*, 2010) cujos valores estatísticos indicam que 1 em 2 milhões sofrem de DII (Head e Jurenka, 2004), constatando-se, também, que a prevalência está a aumentar, cada vez mais, nos afro-americanos. Quanto à predominância a nível racial ou em sexos, não está nada comprovado apesar de se observar um maior risco em mulheres de raça branca (Frances *et al.*, 2010). Quanto à DC, esta é uma doença prevalente em países industrializados, especialmente nos Estados Unidos e Europa. Sabe-se que afeta, anualmente 0,5 a 5 em 100 000 de pessoas (Rubin e Palazza, 2006), em jovens com idades compreendidas

entre os 15-35 anos. Apesar dos dados apresentados, pode afetar qualquer indivíduo, seja homem ou mulher, jovem ou adulto, mas verifica-se maior incidência em pessoas de raça branca, com uma taxa de prevalência de 149 por 100 000 pessoas (Head e Jurenka, 2004). Foi também detetada uma predominância de 40% relacionada com a história familiar, cuja maior prevalência é entre irmãos (Rubin e Palazza, 2006).

A etiologia desta doença é ainda, e apesar de uma basta investigação nesta área, muito inconclusiva. Contudo, constata-se que possui caris multifatorial, envolvendo fatores genéticos, imunitários, que desencadeiam situações inflamatórias, e ambientais. A DC é diferenciada de qualquer outra DII pela sua natureza inflamatória, pela localização da lesão no aparelho gastrointestinal e pela sua distribuição e penetração na mucosa. As manifestações mais características, ocorridas inicialmente, são a formação de úlceras, provenientes do processo inflamatório, estreitamento do lúmen, espessamento da parede intestinal e granulomas na mucosa (Frances *et al.*, 2010).

Clinicamente é marcado por sintomas e sinais como dores abdominais, diarreia, com sério risco de evolução hemorrágica, astenia, emagrecimento, febre, anemia e défice nutricional. Na fase ativa da doença verifica-se um elevado número de neutrófilos infiltrados causadores dos tão característicos abscessos. É também comum a formação de fístulas. Posteriormente, e devido a todas estas manifestações referidas, podem ainda ocorrer problemas extra-intestinais, como é o caso de artrites, complicações oculares, cutâneas, hepatobiliares e renais (Frances *et al.*, 2010; Sérgio *et al.*, 2004).

O diagnóstico baseia-se, inicialmente, na avaliação da história clínica do utente, em análises laboratoriais, testes serológicos de anticorpos, realização de enemas de bário, ecografias transabdominais, TC e procedimentos endoscópicos, como a colonoscopia (Rameshshanker e Arebi, 2012).

O tratamento desta doença é essencialmente à base de medicação anti-inflamatória e imunomoduladora com o intuito de aliviar sintomas, prolongar a remissão da doença, tentar adiar intervenções cirúrgicas e melhorar a qualidade de vida do utente. Assim, no tratamento, consoante a fase da doença, podem ser usados aminossalicilatos (Sulfassalazina, Mesalamina, Olsalazina e Balsalazida), corticosteróides (Prednisolona, Hidrocortisona e Budesonido), imunomoduladores (Azatioprina, 6-mercaptopurina, Metotrexato), anticorpos monoclonais anti-TNF $\alpha$  (Infliximab e Adalimumab) e antibióticos (Metronidazol). Para além do tratamento a nível farmacológico, é

importante corrigir os aspetos de má alimentação por parte do utente e há, ainda, a possibilidade de intervenção cirúrgica, reservada às complicações desta patologia (Frances *et al.*, 2010).

## II. Enquadramento teórico

### 1. Etiologia e patogenia da doença

A etiologia da palavra doença de Crohn surge após a publicação de um trabalho marcante, em 1932, de um médico especialista, Dr<sup>o</sup> Burrill Bernard Crohn, e seus colaboradores, sobre doenças intestinais, que decidiu apelidar a sua descoberta com o seu próprio nome, doença de Crohn (Head e Jurenka, 2004).

Tal como foi já referido, os estudos sobre a etiologia e patogenia desta doença têm sido até à data pouco conclusivos, tendo sido descobertos fatores que podem contribuir para o seu aparecimento, nomeadamente, algumas das espécies de bactérias, (Pseudomonas e Micobactérias atípicas) ou vírus. Outros estudos têm demonstrado o compromisso do estado imunológico dos pacientes com DC mediado por células. Muitos autores defendem o aumento da atividade supressora das células T e outros a alteração da função fagocitária. Mas mais uma vez, nenhuma destas ideias foram confirmadas. Recentemente, autores têm sugerido a existência de alterações das respostas imunitárias humorais ou de complexos imunes circundantes, em doentes com esta patologia. Presentemente, os estudos têm focado o papel citotóxico mediado por células, entre os quais muitos defendem a hipótese que as células citotóxicas, sensibilizadas por certos antígenos, desencadeiam o processo inflamatório da parede intestinal (Rubin e Palazza, 2006).

#### 1.1. Fatores imunológicos

A imunidade, de uma forma geral, pode ser definida como o somatório de todos os mecanismos de defesa do nosso organismo, que nos protegem de todas as agressões, sejam elas de natureza antigénica ou através de microrganismos ou macromoléculas estranhas ao organismo. Todo este processo pode ser enquadrado em dois tipos de respostas: a **resposta imunológica inata** ou **natural** (de largo espectro) e a **resposta imunológica adaptativa** ou **adquirida** (de especificidade restrita). Uma resposta imunológica excessiva ou exacerbada, pode conduzir ao desenvolvimento de lesões tecidulares de carácter autoimune. Pelo contrário, uma resposta deprimida pode favorecer o desenvolvimento de infeções persistentes (Pacheco e Cardoso, 2007).

Independentemente das variadas formas de reatividade do sistema imunológico, este é controlado por diversos sistemas reguladores responsáveis pelo equilíbrio e pela capacidade reativa, cumprindo assim o seu papel de preservar a individualidade biológica. Segundo Pacheco e Cardoso (2007), “tanto a imunidade inata como a adaptativa são a expressão de um sistema imunológico uno e integrado, composto por células e moléculas solúveis, interagindo e funcionando sinergicamente para eliminar ou neutralizar o estímulo agressor” (Pacheco e Cardoso, 2007).

A tabela abaixo resume as diferenças entre a resposta inata e a resposta adaptativa.

**Tabela 1** - Diferenças entre os dois tipos de respostas imunológicas (Adaptado de Pacheco e Cardoso, 2007; Peakman e Vergani 1999).

<b>Respostas imunológicas</b>	
<b>Resposta inata ou natural</b>	<b>Resposta adaptativa ou adquirida</b>
Resposta imediata; é a defesa de primeira linha contra as agressões; designada de imunidade não-específica; está presente ao nascer e não muda com a exposição; o seu funcionamento é assegurado através de mecanismos mecânicos, químicos, fisiológicos, pelas células fagocíticas, fatores humorais, linfocíticas, e células dendríticas, mastócitos e basófilos. Fatores imunologicamente ativos, presentes nas secreções mucosas são designados de humorais, como por exemplo, proteína C reativa, lecitinas, no qual o mais importante é sistema de complemento; células fagocíticas: neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, bem como as células Natural Killer (NK).	Possui especificidade; memória; adquirida a partir da exposição e aumenta em intensidade com a exposição; existem dois tipos de respostas: a resposta humoral, que gere anticorpos específicos; resposta celular, aquando da produção de células efectoras capazes de reconhecerem e atacarem as células portadoras de antigénios estranhos.

A inflamação não é mais que o resultado de uma reação de um tecido e da sua microcirculação a uma agressão patogénica. Caracteriza-se pela produção de

mediadores inflamatórios e pelo afluxo de leucócitos e moléculas do plasma para o foco inflamatório, desencadeando-se os mecanismos reacionais que a caracterizam (Murphy e Ward, 2006).

Em pacientes com DII, a resposta inflamatória a qualquer estímulo antigénico, sendo ele patogénico ou não, é exacerbada, contrariamente ao que se verifica em indivíduos saudáveis, resultando daí um sistema imunitário cronicamente ativado e uma mucosa intestinal inflamada (Head e Jurenka, 2004).

O mecanismo que serve como barreira entre o hospedeiro e os antígenos do lúmen é o sistema imune mucoso, responsável por manter o equilíbrio entre a resposta imune perante as agressões e tolerância a antígenos normalmente inócuos. Nos indivíduos com DC este equilíbrio está comprometido, originando um processo inflamatório crónico com consequente lesão tecidual (Murphy e Ward, 2006; Pacheco e Cardoso, 2007; Peakman e Vergani 1999).

As citocinas são estruturas proteicas, de baixo peso molecular, produzidas por diferentes tipos celulares do sistema imune. A sua produção é estimulada quando as células são ativadas por diferentes estímulos, tais como agentes infecciosos, tumores, entre outros, e promovem a indução ou regulação da resposta imune. Apesar de várias células poderem produzir citocinas, as principais fontes produtoras são as células T, macrófagos e células dendríticas. Entre as atividades fisiológicas que as citocinas possuem, destacam-se as atividades ao nível da resposta imunológica inata (resposta humoral) e adaptativa (resposta celular). Na figura 4 estão descritas as principais funções de diversas citocinas (Bialate, 2007).

1. Citocinas relacionadas à resposta imune inata			
TNF- $\alpha$	Macrófagos, células dendríticas, células endoteliais	Vasculatura (inflamação); fígado (indução de proteínas de fase aguda); caquexia; morte celular; ativação de neutrófilos	Anti-TNF- $\alpha$ (Infliximab) e sTNFR:Fc (Etanercept), doenças auto-imunes (em uso)
IL-1	Monócitos, macrófagos, células endoteliais e epiteliais	Vasculatura (inflamação); hipotálamo (febre); fígado (indução de proteínas de fase aguda)	IL1Ra, choque séptico (modelos experimentais); artrite reumatóide (ensaio clínico)
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Ativa células NK, promove a diferenciação de células Th1	IL-12, linfomas; anti-IL-12, doença de Crohn (ensaios clínicos)
IL-6*	Macrófagos, células endoteliais, fibroblastos	Fígado (induz proteínas de fase aguda), promove proliferação de células B e secreção de anticorpos, inibe diferenciação de células Treg	IL-6, câncer (ensaio clínico)
IFN- $\alpha$	Macrófagos	Induz resposta antiviral, aumenta a expressão de MHC classe I e ativa células NK	IFNrec, hepatite e câncer (em uso)
IL-23	Macrófagos	Promove a diferenciação de células Th17	Anti-IL-23, encefalomielite auto-imune (modelo experimental)
2. Citocinas relacionadas à resposta imune adaptativa			
IL-2	Células T	Induz proliferação de células T e B, ativação de células NK e pode promover morte induzida por ativação	Anti-IL2R (anti-TAC), rejeição de transplantes (modelos experimentais)
IFN- $\gamma$	Células Th1, células T CD8+, células NK	Ativa macrófagos, induz a expressão de MHC classe I e classe II, aumenta apresentação de antígenos	Actimmune, doença granulomatosa crônica, osteopetrose (em uso)
IL-5*	Células Th2	Promove diferenciação e ativação de eosinófilos	Anti-IL-5, síndrome hipereosinofílica (ensaio clínico)
IL-4	Células Th2, mastócitos	Promove a diferenciação de células Th2 e mudança de classe de anticorpos para IgE	IL-4, leucemia (ensaio clínico)
IL-17	Células Th17, neutrófilos	Promove inflamação induzindo a produção de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-1 e TNF- $\alpha$ em células endoteliais	Anti-IL-17, doenças auto-imunes (modelos experimentais)
IL-10	Macrófagos, células dendríticas, linfócitos Treg	Inibe proliferação de células Th1	IL-10, psoríase e hepatite C (ensaio clínico)
TGF- $\beta$	Células T, macrófagos, fibroblastos	Inibe proliferação de células T e B, inibe ativação de macrófagos, promove mudança de classe de anticorpos para IgE e diferenciação de células Treg	TGF- $\beta$ , câncer (ensaio clínico); anti-TGF- $\beta$ , leishmaniose (modelo experimental)

**Figura - 4** - Principais citocinas relacionadas com a resposta imunológica inata e adaptativa, bem como as respectivas funções e implicações terapêuticas (Bialate, 2007).

Alguns autores defendem que o início e a sequência da inflamação em indivíduos com DC estão associados a um desequilíbrio entre citocinas pró- e anti-inflamatórias, produzidas na mucosa intestinal (Head e Jurenka, 2004).

É este processo de produção e libertação de citocinas que pode causar o aparecimento de determinadas complicações, nomeadamente, ulcerações e o aumento da permeabilidade intestinal. Estudos realizados em pacientes com a DC demonstraram níveis aumentados de células Th1, da citocina IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (Dohi *et al.*, 2000; Iqbal *et al.*, 2002). Estas citocinas estão envolvidas na produção de quimiocinas e moléculas de adesão, recrutando mais células inflamatórias da corrente sanguínea (Arosa e Cardoso, 2007).

Estudos realizados em modelos animais corroboram o aumento da expressão das células Th1 na DC como condição dominante, sendo que a doença induzida por ativação destas células, resulta em lesões histologicamente compatíveis com a DC em humanos (como por exemplo, granulomas) (Dohi *et al.*, 2000; Iqbal *et al.*, 2002). As lesões granulomatosas observadas na DC são uma evidência de uma resposta imune exacerbada mediada pelas células Th1 (Head e Jurenka, 2004). Alguns autores referem que o recrutamento de neutrófilos ao local de inflamação pode estar de alguma maneira retardada, comprometendo a resposta imune a agentes bacterianos (Arosa e Cardoso, 2007; Bialate, 2007; Head e Jurenka, 2004).

Contudo, a investigação nesta área permitiu estabelecer diferentes padrões de citocinas, em diferentes fases da doença. As lesões crônicas estão essencialmente associadas a níveis elevados de IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-12 e IL-18 (Desreumaux *et al.*, 1997; Rutgeerts e Geboes, 2001). Por outro lado, lesões mais precoces parecem ter níveis de IL-4 aumentados e de IFN- $\gamma$  diminuídos (Desreumaux *et al.*, 1997), um quadro imunológico mais consistente para uma resposta imune de células Th2 hiperativas. Apesar de as células Th1 serem consideradas ativadoras das respostas imunes, as IL-18 têm-se mostrado como potenciais citocinas pleiotrópica capazes de mediar tanto as respostas Th1 como as Th2, reforçando assim a divergência dos padrões de citocinas na patogênese da DC (Head e Jurenka, 2004).

Outros estudos demonstraram que pacientes com DC apresentam também níveis elevados de IL-23, uma citocina da família da IL-12, produzida essencialmente por células mononucleares da própria lâmina intestinal. Esta é considerada como reguladora principal dos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  e IL-17, no intestino (Peluso *et al.*, 2006).

Relativamente à expressão de TNF- $\alpha$ , este é um fator importante na terapêutica envolvendo medicação monoclonal, retratado mais a frente nesta monografia. O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória que induz a expressão de fatores de adesão que permitem a penetração de células inflamatórias e consequente ativação dos macrófagos, para promover a libertação de outros mediadores pró-inflamatórios, como por exemplo, do IFN- $\gamma$  (Head e Jurenka, 2004).

A possibilidade dos doentes com DC padecerem de uma determinada deficiência imune, que posteriormente possa despoletar a inflamação, aponta para uma terapêutica que vise melhorar a imunidade e não suprimi-la (Head e Jurenka, 2004). Assim, a hipótese de a

DC ser causada por uma deficiência imunitária do intestino é sugerida pela natureza crónica e recorrente da inflamação e pela ocorrência de manifestações sistémicas frequentemente associadas a doenças auto-imunes (Rubin e Palazza, 2006). Especialistas especulam que a origem da inflamação possa estar relacionada com determinado antigénio microbiano, ou com uma alteração da imunidade, que resulta numa reação exacerbada à flora normal do intestino. Em ambos os casos, pensa-se que o antigénio persiste devido à incapacidade dos fagócitos em quebrar a parede das células dos micróbios comensais. A teoria que defende a existência de uma resposta imunológica anormal na DC, perante uma flora intestinal normal, é refutada pela presença de anticorpos contra antigénios microbianos (Head e Jurenka, 2004). Apesar de todas as suspeitas e especulações, pensa-se que a inflamação possa estar relacionada com o aumento da atividade agressiva de linfócitos efectores e citocinas pro-inflamatórias que superam os mecanismos de controlo (Rubin e Palazza, 2006). Estudos comprovaram que na DC, os níveis de anticorpos citoplasmáticos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (levedura da cerveja) estão elevados, em cerca de 49 a 60% dos casos (Vermeire e Rutgeerts, 2004). Foram ainda observados níveis de proteínas de ligação IgG (ligação a bactérias não patogénicas) na mucosa intestinal de pacientes com DC ativa significativamente superior ao verificado em doentes com CU, característico pela sua ação irritável do intestino (MacPherson *et al.*, 1996). Segundo Zareie *et al.*, (2001), foram encontradas células mononucleares espontaneamente ativadas aparentemente por bactérias luminais gram-negativas. Dessa ativação resultou a secreção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e subseqüentes alterações epiteliais (Zareie *et al.*, 2001).

## 1.2. Fatores genéticos

Atualmente, reconhece-se que a suscetibilidade genética para a DC é bastante diversa, com inúmeras mutações génicas identificadas que contribuem para o aumento do risco e que modulam as características da doença. Vários estudos epidemiológicos indicaram que a importância de antecedentes familiares é mais significativa na DC do que na CU, e que existe uma maior suscetibilidade genética para desenvolver DC em pares de gémeos e irmãos (Rubin e Palazza, 2006). Contudo, a história familiar por si só não está diretamente relacionada com a gravidade da doença mas sim com o aumento do risco em desenvolver DC (Beaugerie e Sokol, 2012).

Muito recentemente, duas principais abordagens têm sido usadas para a identificação de genes envolvidos na DC, nomeadamente, (1) abordagem da clonagem posicional que se baseia na análise de ligação, e (2) abordagem do gene candidato, onde um gene específico com potencial interesse para a doença é alvo de estudos de associação. Estes estudos são designados de GWAS (*Genome-Wide Association Study*) e permitem identificar se determinados polimorfismos genéticos estão associados a um risco para o desenvolvimento da doença (Tsianos *et al.*, 2012). Note-se que, um polimorfismo corresponde a variações de uma sequência particular no DNA, cujo os mais comuns consistem na alteração de um único par de bases, chamados polimorfismos singulares de nucleótidos (*single nucleotide polymorphisms* ou SNPs) (Collins).

Contudo, a abordagem dos GWAS não é capaz de identificar a variante exata causadora da doença pelo que o mapeamento genético torna-se crucial para localizar as variantes de risco, permitindo a diminuição do número de genes candidatos a futuros estudos funcionais (Tsianos *et al.*, 2012).

Os genes identificados até agora estão envolvidos em diferentes mecanismos, nomeadamente, a imunidade inata, através do reconhecimento de recetores padrão (referenciados mais à frente), genes relacionados com a homeostasia da barreira epitelial, com o mimetismo molecular e autofagia, com a diferenciação dos linfócitos, com a resposta imunitária secundária e com a apoptose. Estes genes permitem também indicar qual o comportamento da doença, a sua localização e atividade, sendo possível relacioná-los com a cirurgia, o cancro e displasia, as manifestações extra-intestinais e a própria farmacogenética da DC (Naser *et al.*, 2012; Tsianos *et al.*, 2012) (ver tabela 2).

**Tabela 2** - Polimorfismos genéticos relacionados com a DC (Adaptado de Tsianos *et al.*, 2012).

<b>Genes e o diagnóstico da DC</b>
<b>Genes relacionados com o reconhecimento de recetores padrão</b> <i>NOD2/CARD15, OCTN, TLR</i>
<b>Genes relacionados com a homeostasia da barreira epitelial</b> <i>IBD5, DLG5</i>
<b>Genes relacionados com o mimetismo molecular e a autofagia</b> <i>ATG16L1, IRGM, LRRK2</i>
<b>Genes relacionados com a diferenciação dos linfócitos</b> <i>IL23R, STAT3</i>
<b>Genes relacionados com a resposta imunitária secundária e a apoptose</b> <i>MHC, HLA</i>
<b>Genes e o prognóstico da DC</b>
<b>Genes relacionados com a data de início da DC</b> <i>TNFRSF6B, CXCL9, IL23R, NOD2, ATG16L1, CNR1, IL-10, MDR1, DLG5, IRGM</i>
<b>Genes relacionados com o comportamento da DC</b> <b>Estenosante:</b> <i>NOD2, TLR4, IL-12B, CX3CR1, IL-10, IL-6</i> <b>Penetrante/fistuloso:</b> <i>NOD2, IRGM, TNF, HLADRB1, CDKAL1</i> <b>Comportamento inflamatório:</b> <i>HLA</i> <b>Doença granulomatosa:</b> <i>TLR4/CARD15</i>
<b>Genes relacionados com a localização da DC</b> <b>TGI superior:</b> <i>NOD2, MIF</i> <b>Ileal:</b> <i>IL-10, CRP, NOD2, ZNF365, STAT3</i> <b>Ileo-cólon:</b> <i>ATG16L1, TCF-4 (TCF7L2)</i> <b>Colónica:</b> <i>HLA, TLR4, TLR1, -2, -6</i>
<b>Genes relacionados com a atividade</b> <i>HSP70-2, NOD2, PAI-1, CNR1</i>
<b>Genes relacionados com a cirurgia</b> <i>NOD2, HLA-G</i>
<b>Genes relacionados com o cancro e displasia</b> <i>FHIT</i>

**Genes relacionados com as manifestações extra-intestinais**

*CARD15, FcRL3, HLADRB\*103, HLAB\*27 HLA-B\*44, HLA-B\*35, TNF $\alpha$ -308A, TNF-1031C, STAT3*

**Farmacogenética da DC**

*CARD15, NAT, TPMT, MDR1, MIF, DLG5, TNF, LTA*

Como já foi referido anteriormente, vários genes têm sido implicados na etiopatogenia da DC, mas os mais discutidos na literatura e nesta monografia são:

- os genes *NOD2* e *CARD15*, localizados na região centromérica do cromossoma 16;
- o gene *TLR4*

**1.2.1. NOD2/CARD15**

O produto do gene *NOD2/CARD15* é classificado como sendo um recetor de reconhecimento padrão envolvido na imunidade inata. O sistema imunológico inato é capaz de detetar padrões moleculares associados a patogénios (*PAMPs/ pathogen-associated molecular patterns*), tais como lipopolissacarídeos (LPS), muramíl dipeptídeo (MDP), flagelinas e lipoproteínas através de recetores PRR (*Pattern recognition receptors*), como, por exemplo, os recetores Toll-Like (TLR) e NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*) (Kumar *et al.*, 2009).

Entre a família NOD, o *NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2)* também designado por *CARD15 (caspase recruitment domain-containing protein 15)* é uma proteína citoplasmática que está presente, principalmente, nos monócitos e macrófagos (Chamberlin e Naser, 2006). A sua função é regular a inflamação e a apoptose através da ativação de vias pró-inflamatórias, como é o caso da via do fator nuclear-kB (NF-kB). Esta proteína pode também expressar-se nas células intestinais epiteliais, onde desempenham um papel antibacteriano, pois funcionam como um sensor na deteção de bactérias. A opinião de vários autores divide-se em relação à sua especificidade, pois uns defendem que possuem especificidade para detetar MDP (uma parte do peptidoglicano presente na parede das bactérias *Gram* negativas e *Gram*

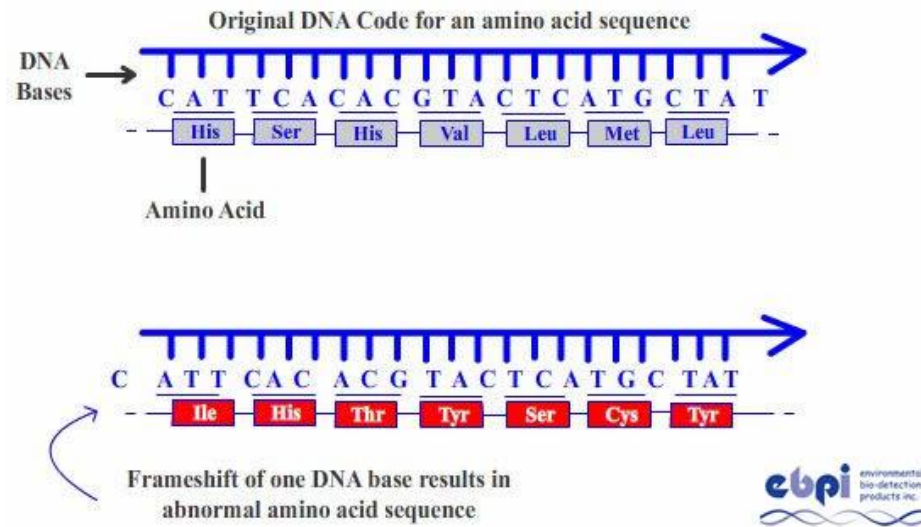
positivas) (Girardin *et al.*, 2003). Outros defendem, que reconhece LPS (Head e Jurenka, 2004; Naser *et al.*, 2012).

Estudos genéticos envolvendo famílias com a DC, permitiram a identificação de mutações numa área na região pericentromérica do cromossoma 16q12 (cromossoma 16, braço longo e exão 12), muito comum nesses indivíduos. Hugot e colegas (2001) mapearam exaustivamente o cromossoma 16, permitindo assim a identificação do gene *NOD2/CARD15* responsável por essa associação (Head e Jurenka, 2004; Hugot *et al.*, 2001; Naser *et al.*, 2002). A mutação no gene *NOD2/CARD15* foi a primeira alteração genética a ser relacionada com a DC (Hampe *et al.*, 2001). O mecanismo responsável pelas mutações ainda não é claro mas sabe-se que são estas mesmas que determinam a doença ileal. Contudo, verificou-se que as mutações neste gene contribuem para a deterioração da função de barreira da mucosa intestinal e conseqüentemente da resposta imunológica (Head e Jurenka, 2004; Rubin e Palazza, 2006).

Após a identificação do gene e da caracterização dos seus polimorfismos, concluiu-se que existiam três variantes associadas à DC: uma do tipo *frameshift* e duas do tipo *missense* (Lesage *et al.*, 2002; Noguchi *et al.*, 2009).

A mutação *frameshift* (figura 5) é um tipo de mutação que envolve a inserção, deleção ou duplicação de um nucleótido, cujo número de pares de bases deixa de ser divisível por três, aspecto muito importante, uma vez que a célula traduz o mRNA em grupo de três bases, os codões. Esta mutação altera o quadro de leitura a partir do local da mutação até à extremidade 3' do mRNA, muitas vezes conduzindo à presença precoce de um codão stop, resultando numa proteína truncada sem atividade (Noguchi *et al.*, 2009; Ogura *et al.*, 2001).

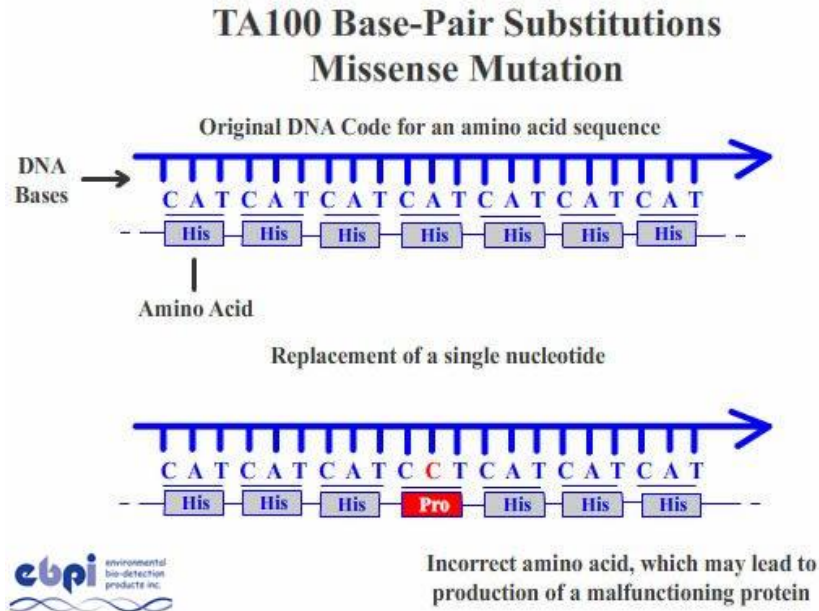
## TA98 Frame-Shift Mutation



**Figura 5** – Exemplo de uma mutação *frameshift* mostrando a alteração do quadro de leitura do mRNA (Adaptado de <http://www.google.pt/imgres?imgurl=http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/illustrations/frameshift>)

Uma mutação deste género no gene *NOD2/CARD15* é a mutação *Leu1007fsinsC* que consiste na inserção de uma citosina no exão 11, nucleótido 3020, originando uma alteração no segundo nucleótido do codão 1007, com a substituição da leucina 1007 por uma prolina, seguida por um codão stop prematuro, que por sua vez codifica uma proteína NOD truncada e inativa. Assim, o gene alterado codifica uma proteína com 1013 aminoácidos em vez dos 1040 aminoácidos do *NOD2 wild-type* (Ogura *et al.*, 2001).

Relativamente, ao outro tipo de mutação, a mutação *missense*, (figura 6) consiste genericamente numa troca de uma base por outra, ou seja, na troca de um aminoácido por outro diferente. Deste tipo de mutação pode resultar uma proteína disfuncional como também pode não resultar qualquer tipo de alteração ou efeito (Lesage *et al.*, 2002).



**Figura 6** – Mutação *missense* (Adaptado de <http://www.google.pt/search?hl=pt-PT&q=missense+mutation>)

Associadas a este tipo de mutação, existem duas variantes mais recorrentes na DC, são elas as mutações *R702W* ou *Arg702Trp* - significa que uma arginina substitui um triptofano – e a *G908R* ou *Gly908Arg* - onde uma glicina substitui uma arginina (Lesage *et al.*, 2002).

O gene *NOD2* do terminal amina ao terminal carboxílico é composto por dois domínios de recrutamento de caspases (CARD), um domínio de ligação ao nucleótido (NBD) e uma região rica em repetições de leucina (LRR) (Hugot *et al.*, 2001).

As mutações descritas alteram a estrutura do domínio LRR ou da região adjacente, responsável pela ativação inadequada do fator nuclear NF-κB, resultando, assim, no aumento da suscetibilidade para a DC (Hugot *et al.*, 2001; Lesage *et al.*, 2002). Esta

teoria é também suportada por outros autores (Hampe *et al.*, 2001), segundo os quais a proteína truncada tem um poder de ativação do NF- $\kappa$ B cinco vezes superior à proteína selvagem, traduzindo-se numa ativação inapropriada em presença de bactérias (Hampe *et al.*, 2001).

Contudo, outras teorias defendem que as mutações originam outros efeitos, nomeadamente: (1) a proteína mutada é significativamente menos ativa em resposta a LPS bacterianos refletindo-se numa deficiente deteção de patogénios pelos macrófagos e monócitos, corroborando a conhecida resposta inflamatória exacerbada por parte da imunidade adaptativa, como forma de compensação; (2) uma outra explicação consiste no fato de a proteína NOD2 não mutada poder induzir citocinas anti-inflamatórias (exemplo: IL-10), o que não aconteceria caso a proteína fosse da forma mutada. Para além de todos estes fatores referidos há a possibilidade da proteína alterada conseguir detetar novos componentes bacterianos de patogénios desconhecidos, havendo um ganho de função associado (Lesage *et al.*, 2002; Noguchi *et al.*, 2009; Ogura *et al.*, 2001); (3) outros autores como Hampe *et al.*, (2001), defendem que a proteína truncada tem um poder de ativação do NF. $\kappa$ B bastante elevado, traduzindo-se numa ativação inapropriada em presença de bactérias (Hampe *et al.*, 2001).

A questão das mutações resultarem num ganho ou perda de função da proteína *NOD2* continua a ser debatida e a gerar contradições, por partes dos autores.

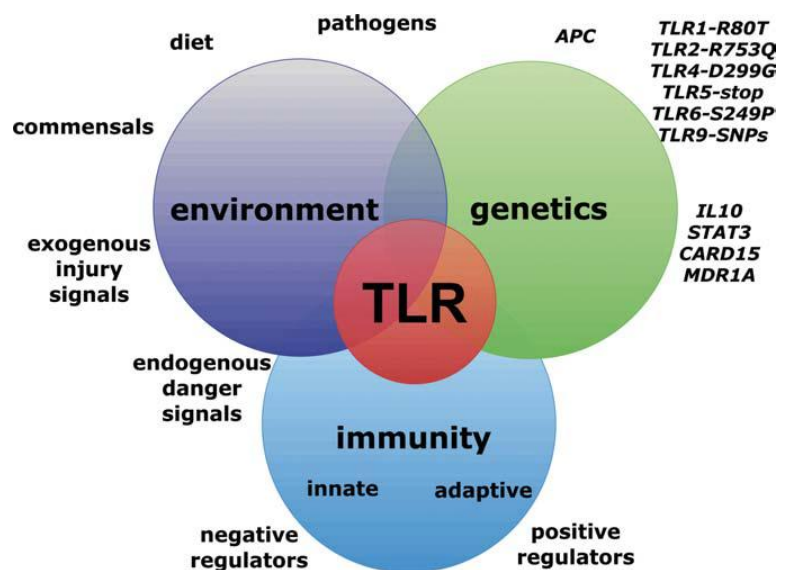
Estas três variantes foram associadas a um maior risco de desenvolver estenoses intestinais (fenótipo do tipo estenosante/penetrante) (Beaugerie e Sokol, 2012; Hampe *et al.*, 2001). Esta relação genótipo-fenótipo, pode vir a contribuir para terapêuticas mais específicas, com resultados consequentemente melhores (Lesage *et al.*, 2002).

### 1.2.2. *TLR4*

A família dos *Toll-like Receptors (TLR)* é constituída por dez recetores transmembranares diferentes, *TLR1-10*, que podem ser encontrados quer nas membranas celulares, como é o caso dos *TLR1, 2* e *4-6*, quer em compartimentos intracelulares (ex: endossomas), tais como o *TLR3, 7-9*. São genes que podem ser expressos de uma forma constitutiva ou indutiva, ao longo do TGI e numa gama bastante variável de células, incluindo as células epiteliais – enterócitos, células de Paneth, células caliciformes e enteroendócrinas, miofibroblastos sub-epiteliais e células do sistema imunitário da própria lâmina basal do intestino – monócitos, macrófagos, células dendríticas e TCD<sup>4+</sup> (Cario, 2010; Gribar *et al.*, 2008).

Numa situação de intestino saudável, os recetores *TLR2* e o *TLR4* estão expressos em menor quantidade que no intestino com DC, o que implica um reconhecimento deficiente, e portanto, maior tolerância relativamente à flora intestinal basal.

A função destes recetores está sujeita a vários fatores, nomeadamente, ambientais, genéticos ou imunitários (figura 7). Assim, os TLR possuem mecanismos de inibição que são desligados e mecanismos reguladores positivos ativados, para sinalizar uma ameaça e assim poder despoletar uma resposta imune (Cario, 2010).



**Figura 7** – Tríade multidimensional e altamente interativa que controla, positiva ou negativamente, e influencia a função dos TLR's na mucosa intestinal (Cario, 2010).

O recetor *TLR4* foi o mais recentemente implicado na DC e está envolvido no reconhecimento de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos e na sua posterior resposta imune. O compromisso da via de sinalização dos LPS, resulta numa resposta imune alterada num aumento da inflamação intestinal (Cario, 2010; Head e Jurenka, 2004).

Estudos realizados na Bélgica demonstram que polimorfismos no gene *TLR4* aumentam o risco relativo do desenvolvimento de DC (Franchimont *et al.*, 2004). O polimorfismo *Asp299Gly* ou *D299G* no gene *TLR4*, parece ser fator preditor de fenótipo estenosante na DC, mas apenas na ausência das mutações do *NOD2/CARD15* (Cario, 2010). Este polimorfismo resulta da substituição de uma adenina por uma guanina na posição 896, traduzindo-se na substituição do aminoácido aspartato da posição 299 por uma glicina (Cario, 2010; Gribar *et al.*, 2008).

### **1.3. Fatores de risco**

Vários fatores de risco têm sido apontados na etiologia da DC, nomeadamente: (Cabre e Domenech, 2012; Gilat *et al.*, 1987).

- 1.3.1. Alimentação/dieta
- 1.3.2. Tabagismo
- 1.3.3. AINE's
- 1.3.4. Infecções intestinais
- 1.3.5. Outros fatores ambientais como: amamentação, obesidade, vacinas, contraceptivos orais, apendicectomias e stress emocional/psicológico.

#### **1.3.1 Alimentação/dieta**

A temática dos hábitos alimentares no desenvolvimento das DII tem sido muito investigada e aprofundada em estudos caso-controlo, retrospectivos, de forma a compreender de que modo os alimentos e a dieta influenciam o quadro clínico da DC. Os produtos alimentares, juntamente com a microbiota, são considerados os antigénios luminiais mais comuns que poderão conduzir a uma eventual inflamação intestinal. Os mecanismos, que poderão estar envolvidos são o efeito antigénico direto, alteração na expressão dos genes, modulação dos mediadores inflamatórios, alterações na composição da flora entérica ou alterações na permeabilidade do intestino (Abraham *et al.*, 2011; Chapman-Kiddell *et al.*, 2010).

Numa revisão de estudos realizada recentemente, foi possível relacionar três parâmetros que podem estar envolvidos no aumento do risco de desenvolvimento de DII,

nomeadamente, o elevado consumo de gorduras totais, de ácidos gordos ómega-6 e de carne vermelha. Constatou-se, também, que o consumo adequado de vegetais e frutas contribuem para a diminuição do risco de desenvolvimento de DII (Abraham *et al.*, 2011).

A suplementação vitamínica, especialmente de folato, vitaminas B6 e B12 pode ser necessária em pacientes com DC, bem como a complementação de minerais e elementos traços para repor certos défices ou para manutenção, devido à má digestão, má absorção, interações entre fármacos e nutrientes ou até mesmo em casos em que o paciente não consegue seguir uma dieta completa (Beyer, 2010; Head e Jurenka, 2004). Noutro estudo caso-controlado verificou-se que o consumo de açúcares refinados contribuía para o desenvolvimento de DII (Hansen, 2011), sendo contudo necessários estudos prospetivos no intuito de se afirmar convictamente a sua ação no desenvolvimento de DII (Cabre e Domenech, 2012).

### **1.3.1.2. Intolerância alimentar**

A intolerância alimentar é muito incerta em doentes com DII pois não se consegue encontrar uma correlação exata do seu efeito. Porém, tem-se afirmado que a remissão prolongada da DC pode ser obtida após uma nutrição entérica ou parentérica, excluindo alimentos que exacerbam os sintomas do paciente (Cabre e Domenech, 2012; (Donnellan *et al.*, 2013). No seguimento da afirmação anterior, um estudo foi realizado e cujos alimentos usados foram o leite, amendoins, citrinos, trigo, ovos, peixe, feijão branco, maçã, coca-cola, aspirina, álcool, berbigão, carne de porco, frango, aveia, centeio, milho, chocolate, gelados, salsichas, ameixas, groselha, cogumelos, repolho, espinafre, alface e raiz de beterraba (Pearson *et al.*, 1993). Os resultados obtidos foram tão controversos que demonstraram o quão difícil é relacionar a intolerância alimentar em pacientes com DII, nomeadamente, doentes com DC. Portanto, o aconselhamento de uma dieta restrita de qualquer tipo de alimento é sempre uma medida incerta e de certo modo desaconselhada (Cabre e Domenech, 2012).

Em pacientes com DII é muito frequente ocorrerem situações de desnutrição energético-proteica e outras deficiências nutricionais, como tal, doentes com a DC devem ser aconselhados a evitar certo tipo de alimentos apenas e só aqueles que repetida e sistematicamente agravam os seus sintomas (Beyer, 2010; Donnellan *et al.*, 2013).

Perante este cenário, existem dois grupos de alimentos que têm retido a atenção, tanto dos pacientes como dos profissionais de saúde, são eles: os **laticínios** e **fibras alimentares**.

De uma forma primária, pode-se constatar que os **laticínios** não parecem estar envolvidos na inflamação do intestino ou na origem da doença. O que se tem verificado é que certas pessoas, principalmente indivíduos residentes na zona do mediterrâneo, possuem uma deficiência na enzima lactase, que é a enzima responsável pela degradação dos componentes do leite, a lactose. Quando isto acontece, a lactose aloja-se no cólon e é processada pelas bactérias intestinais, produzindo gás e contribuindo para a distensão abdominal e diarreias, sintomas esses muito frequentes e característicos em doentes com a DC. Ou seja, esta situação pode ocorrer em indivíduos com DC que possuem deficiência de lactase agravando o mau estar abdominal que, por outros motivos, já existe num paciente que sofre de DC (Cabre e Domenech, 2012). A prevalência da má absorção da lactose não parece estar diretamente relacionada com a DII, quando comparado com uma população de controlos saudáveis (Rosinach *et al.*, 2002). Assim, pacientes com DC não necessitam de restringir a sua alimentação de produtos lácteos, a não ser que estes piorem a diarreia. É de salientar que, mesmo produtos derivados de laticínios, como é o caso de iogurtes, podem ser muito bem tolerados por doentes com DC (Beyer, 2010).

Relativamente às **fibras alimentares**, estas estão subdivididas em fibras solúveis e insolúveis. De uma forma generalizada, as fibras solúveis são aquelas que se encontram nas frutas, leguminosas, verduras e que proporcionam o atraso na absorção de glicose, atenuam o esvaziamento gástrico, diminuem os níveis de colesterol no sangue e têm uma ação protetora contra o cancro do intestino. A principal fibra solúvel é a pectina e é classificada como tal por ter capacidades de reter a água e formar uma estrutura similar a um gel. As fibras insolúveis são fibras que estão presentes em alimentos como o milho, soja, grão-de-bico e frutas consumidas com a casca, como a maçã, por exemplo. São fibras que proporcionam o aumento do bolo fecal, estimulando o trânsito intestinal prevenindo obstipações. Assim, com estas finalidades, contribui para a prevenção do cancro do colo-rectal, por redução da exposição dos patogénios no cólon (Head e Jurenka, 2004).

Por comparação, o consumo de fibras solúveis é mais aconselhado por gerar menos resíduos que as fibras insolúveis e pelo facto das fibras solúveis serem fermentadas pela microflora do cólon, produzindo produtos menos nefastos como é o caso de ácidos gordos de cadeia curta, principalmente o butirato, benéfico para doenças do foro intestinal. Uma outra vantagem das fibras solúveis em relação às fibras insolúveis é que estas últimas devem ser ingeridas sempre com muita água, porque se permanecerem muito tempo no TGI podem levar ao agravamento da doença e até o aparecimento de outras patologias (Cabre e Domenech, 2012). Contudo, a influência das fibras no percurso clínico na DC é ainda muito inconclusiva.

Pacientes com este tipo de patologia, como já foi referido anteriormente, têm problemas na absorção de nutrientes correndo o risco de padecerem de carências nutricionais e peso reduzido. Para contornar estas situações e melhorar a qualidade de vida do utente, existem alguns alimentos que devem ser incluídos na dieta, alimentos protetores, bem como alimentos que devem se evitados, por precaução (Hark e Deen, 2007).

Existem então vários alimentos que podem aliviar ou prevenir a sintomatologia da DC, nomeadamente (Hark e Deen, 2007):

- Hidratos de carbono complexos dos cereais, legumes e frutos, pois estes constituem uma boa fonte de fibra, que ajuda ao bom funcionamento do intestino. Note-se que as fibras podem causar alguma flatulência;
- Beber muitos líquidos, principalmente água, evitando bebidas com cafeína. Pensa-se que o chá verde é benéfico nestas situações;
- Consumir alimentos ricos em ácidos gordos ómega-3, como por exemplo, linhaça, óleo de colza, feijões de soja e peixes gordos;
- Salva

Por outro lado, existem alimentos que, por sua vez, podem originar e agravar alguns dos sintomas da doença, e por esse motivo devem ser evitados, como por exemplo (Hark e Deen, 2007):

- Alcool, alimentos doces, incluindo frutos doces como uvas, ananás e cafeína, pois são alimentos que podem causar inflamação;
- Alimentos que contenham glúten, como trigo aveia e cevada;
- Leite e seus derivados;

- Ovos, soja e amendoins pois são potenciais alergénicos;
- Legumes da família das brassicáceas, como as couves-de-bruxelas e bróculos.

### 1.3.2. Tabagismo

O tabaco é dos fatores ambientais mais predominantes e vinculativos, que afetam a suscetibilidade das DII, existindo, contudo, resultados controversos sobre a sua incidência nas DII (Cabre e Domenech, 2012). Vários estudos afirmam que o tabaco está relacionado com o agravamento do estado clínico do paciente (Nos e Domènech, 2011), exacerbando o curso clínico da DC. Clinicamente, o fumo contribui para o aumento do risco de desenvolvimento de fístulas e estenoses, e consequentemente, para a eventual necessidade de recorrer à cirurgia, muito provavelmente devido a um aumento do influxo de neutrófilos na mucosa intestinal (Nielsen *et al.*, 2009). Associado a estes efeitos, pode estar uma supressão da atividade anti-microbiana, induzida pela nicotina do tabaco e a supressão das respostas imunes desencadeadas pelos macrófagos, o que compromete as respostas do organismo quando em contacto com possíveis bactérias luminais. Outros compostos do fumo do tabaco, como produtos químicos oxidantes, têm efeitos pró-trombóticos e alteram a micro-vasculatura intestinal conduzindo a eventuais isquemias. O desenvolvimento destas isquemias, resulta também do aumento dos níveis de monóxido de carbono que compromete a vasodilatação dos vasos, cronicamente inflamados, perpetuando o processo de ulceração e o aparecimento de fibroses. O mecanismo mais específico, que demonstra que fumar modula o sistema imunitário é o mecanismo que retrata a ação da nicotina ou do recetor nicotínico de acetilcolina, subunidade  $\alpha 7$ , recetor que é expresso pelos macrófagos e é responsável pela redução do lipopolissacarídeo, que por sua vez estimula a produção TNF- $\alpha$ , induzida pela nicotina e estimulação do nervo vago (Nielsen *et al.*, 2009).

Sabe-se também que o tabaco provoca o aumento da produção de ROS (espécies reativas de oxigénio) e diminui a capacidade anti-oxidante das células. Contudo, a maior evidência do efeito deletério do fumo do tabaco está nas consequências benéficas na cessação do tabagismo (Cabre e Domenech, 2012; Nielsen *et al.*, 2009).

Contudo, a etiologia do fumo na clínica da DC ainda não é muito conhecida mas pensa-se que os seus efeitos possam não ser iguais em todos os pacientes, e tem sido sugerido

que o sexo e a localização da doença intervêm com os efeitos causados pelo fumo do tabaco. Estes efeitos incidem mais em indivíduos do sexo feminino (Cabre e Domenech, 2012). Verifica-se, também, que fumar está associado a um maior risco no desenvolvimento de patologia no íleo e conseqüentemente um menor risco para o cólon, acreditando-se que o tabaco tem efeitos diferentes sobre o íleo e o cólon (Nielsen *et al.*, 2009). Para tal, foi desenvolvido um estudo, que reuniu 1947 pacientes com DII, de 19 centros europeus, dos quais 630 possuíam DC, que fumavam, e observou-se que havia uma menor probabilidade de haver um envolvimento do cólon, sugerindo até que o fumo poderia proteger o cólon da inflamação (Russel *et al.*, 1998).

### **1.3.3. AINEs**

Os AINEs, anti-inflamatórios não esteróides, são fármacos capazes de induzir a inflamação da mucosa gastrointestinal, e por isso têm sido sugeridos como potenciais responsáveis pela exacerbação da doença em doentes com DII. Vários mecanismos têm sido explorados para explicar este tipo de ação, como por exemplo, inibição da enzima cicloxigenase (COX), desvio de leucotrienos ou inibição da atividade da NF-κB (Cabre e Domenech, 2012). Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de testar o efeito deletério destes medicamentos em pacientes com DII. Num estudo para avaliar a incidência de recaídas em doentes com DII, testaram-se diferentes AINEs em comparação com o acetoaminofeno e observou-se um aumento significativo do risco de recaídas relacionadas com a toma de AINEs (Takeuchi *et al.*, 2006). Outro aspeto a ser discutido recentemente é se o uso de inibidores seletivos da COX-2 é mais seguro que os AINEs convencionais em pacientes com DII. Contudo, são necessários mais estudos para avaliar e demonstrar o efeito destes medicamentos em pacientes desta natureza (Cabre e Domenech, 2012; Head e Jurenka, 2004).

### **1.3.4. Infecções intestinais**

As infecções intestinais originadas por entero-patogénios têm sido associadas ao aparecimento e recorrência da DII. Estudos microbiológicos, utilizando fezes como meio de diagnóstico, podem ser aconselhados em pacientes com DII dada a deteção de

infecções intestinais nas coproculturas em 10% dos doentes com DII, principalmente em pacientes em que a patologia envolve toda a extensão do cólon (Cabre e Domenech, 2012). Contudo, nenhum estudo abordou especificamente o efeito dos antibióticos no combate a estas infecções. Mas segundo Baliellas *et al.*, (1996) apenas metade dos pacientes com a doença ativa e uma cultura de fezes positiva, atingiram a remissão da doença após antibioterapia isolada (Baliellas *et al.*, 1996).

Nos últimos anos, a infecção por *Clostridium difficile* tornou-se um fenómeno mundial em pacientes com DII, verificando-se um aumento de 3 vezes da sua prevalência, em indivíduos com DC. Para infecções desta natureza, os indivíduos cujas patologias envolvem toda a extensão do cólon são os mais afetados e estão em maior risco, tal como verificado nas infecções intestinais por entero-patogénios. Na infecção por *Clostridium difficile*, para além dos fatores de risco característicos, destacam-se dois em particular: o aumento da idade e o uso de AINEs, evidenciando-se particularmente relevantes em pacientes com DII, nomeadamente, a DC (Cabre e Domenech, 2012). Estudos apontam que este tipo de infecção piora o resultado clínico em pacientes com DII com maiores taxas de procedimentos cirúrgicos, maior tempo de internamento e maior mortalidade, em comparação com doentes hospitalizados com DII ou com infecção por *Clostridium difficile* separadamente (Sinh *et al.*, 2011).

### 1.3.5. Outros fatores ambientais

A **amamentação** é um processo fisiológico encarado como um meio de proteção contra várias doenças imunológicas, sendo o leite materno importantíssimo para a aquisição de determinadas imunidades bacterianas e antigénios alimentares (Cabre e Domenech, 2012). Estudos realizados, no sentido de investigar o papel do leite materno no desenvolvimento de qualquer tipo de DII, nomeadamente DC, mostraram um efeito protetor (Klement *et al.*, 2004). Contudo, estudos posteriores contrariaram esta investigação, afirmando que a amamentação pode promover DC na infância, em vez de proteger contra o seu desenvolvimento (Baron *et al.*, 2005).

As DII, particularmente a DC, têm sido tradicionalmente associadas a distúrbios energético-proteicos e outras deficiências nutricionais. No entanto, nos últimos anos a prevalência de **obesidade** em pacientes com DC tem vindo a acompanhar, em paralelo,

a epidemia de obesidade observada na população em geral dos países desenvolvidos (Cabre e Domenech, 2012). Estudos revelam que pacientes obesos com DC são indivíduos mais propensos a desenvolver a doença perineal e a sofrer tratamento cirúrgico precoce (Blain *et al.*, 2005).

O papel das **vacinas** e a sua relação com as DII é uma questão em debate, sendo que vários estudos estão a ser conduzidos no sentido de esclarecer este relacionamento. Um estudo recente demonstrou que vacinas contra a Pertússis (tosse convulsa) e a poliomielite aumentam a probabilidade do indivíduo sofrer de alguma DII (Hansen *et al.*, 2011). Contudo, o papel das vacinas em relação às DII, e mais concretamente à DC, está muito longe de ser elucidada (Cabre e Domenech, 2012).

Segundo um estudo realizado por Cornish *et al.*, (2008) o uso de **contracetivos orais** está associado a um risco aumentado de desenvolver DC. Este risco está relacionado com o tempo de exposição às hormonas (Cornish *et al.*, 2008) e pensa-se que poderá estar também relacionado com os estrogénios. Isto porque o estrogénio age como um potenciador imunológico podendo assim contribuir para o aumento da produção de TNF pelos macrófagos. Pode também induzir fenómenos micro-trombóticos no intestino devido ao seu potencial trombogénico (Cabre e Domenech, 2012). Ainda no estudo de Cornish verificou-se uma reversibilidade dos efeitos após a descontinuação da pílula (Cornish *et al.*, 2008).

Uma outra controvérsia é a relação entre a **Apendicectomia** e a DC, onde vários estudos têm sido realizados mas todos eles têm sido pouco conclusivos. Uma meta-análise realizada recentemente demonstrou um risco aumentado para desenvolver DC 1 a 4 anos após a intervenção cirúrgica, mas após 5 anos o risco decaiu para níveis basais. Contudo, esta associação revelou-se pouco fiável devido a esta heterogeneidade de resultados, sugerindo que esta associação é de carácter circunstancial e não de carácter causal (Cabre e Domenech, 2012; Kaplan *et al.*, 2008). Contudo, esta relação surgiu do facto de a DC dar sintomatologia muito semelhante a uma apendicite aguda, como dor abdominal, náuseas, vómitos, febre, falta de apetite. Por este motivo, os indivíduos eram inicialmente submetidos a apendicectomias, apesar da sua doença de base ser a DC (Rubin e Palazza, 2006).

O **stress emocional/psicológico** também é encarado como um fator de risco para o desenvolvimento de DII, tanto na patogênese da própria doença como na reincidência da doença (Cabre e Domenech, 2012).

## 2. Aspectos clínicos da DC

A DC apresenta características muito heterogêneas sendo um desafio a sua classificação, face aos diversos aspectos clínicos, genéticos e moleculares. Assim, a fim de uniformizar a avaliação desta doença, em 2005, foi pela primeira vez proposta uma classificação, a **Classificação de Montreal** (tabela 3) (Torres *et al.*, 2010). A DC é, também, classificada quanto à atividade da doença pelo **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)** e quanto à resposta terapêutica, sendo ela esteroide-dependente ou esteroide-resistente (Van Assche *et al.*, 2010).

**Tabela 3** - Classificação de Montreal da DC (Adaptado de Satsangi *et al.*, 2006).

<b>Idade de diagnóstico (A)</b>	<b>A1</b> ≤ 16 anos <b>A2</b> 17-40 anos <b>A3</b> ≥ 40 anos
<b>Localização (L)</b>	<b>L1</b> íleo terminal <b>L2</b> cólon <b>L3</b> íleo e cólon <b>L4</b> tubo digestivo superior
<b>Comportamento (B)</b>	<b>B1</b> não estenosante e não penetrante <b>B2</b> estenosante <b>B3</b> penetrante
<b>Modificador: localização no tubo digestivo superior (L4)</b>	<b>L1 + L4</b> íleo terminal + tubo digestivo superior <b>L2 + L4</b> cólon + tubo digestivo superior <b>L3 + L4</b> íleo e cólon + tubo digestivo superior
<b>Modificador: doença perianal (p)</b>	<b>B1p</b> não estenosante, não penetrante e doença perianal <b>B2p</b> estenosante, não penetrante e doença

	perianal <b>B3p</b> penetrante e doença perianal
--	---

Nesta patologia, a localização da doença é um passo chave para a interpretação clínica pois este critério corresponde à máxima extensão da mesma, antes da primeira ressecção intestinal. Atualmente, sabe-se que a localização da doença, num paciente adulto, permanece estável após o diagnóstico. Já o comportamento do fenótipo (L) muda ao longo do tempo, progredindo de não penetrante e não estenosante para penetrante (aparecimento de fistulas) e estenosante (Satsangi *et al.*, 2006; Siddique *et al.*, 2012).

O CDAI é o parâmetro que permite avaliar a atividade da doença, sendo a principal ferramenta para averiguar a eficácia da terapêutica. Assim, são realizadas determinadas análises em oito parâmetros – nº de dejeções líquidas, severidade da dor abdominal, bem-estar geral, MEI, necessidade de fármacos antidiarreicos, presença de massas abdominais, hematócrito e perda de peso. Com os resultados obtidos, para cada parâmetro é possível classificar o tipo de atividade que a doença apresenta. Considera-se **remissão** da doença quando o valor de *score* se encontra abaixo dos 150, doença **ligeiramente ativa** para um *score* entre 150-219, doença **moderadamente ativa** entre 220-450, e doença **grave** acima dos 450 (Lahiff *et al.*, 2013).

Como já foi referido anteriormente, as manifestações clínicas da DC são extremamente variáveis e estão relacionadas com a localização anatómica e a gravidade da inflamação (Frances *et al.*, 2010; Rubin e Palazza, 2006). Assim, a DC está subdividida em subcategorias, cujas denominações estão relacionadas consoante a área afetada (tabela 4).

**Tabela 4** - Subcategorias da DC e respectivas áreas afetadas (Head e Jurenka, 2004).

<b>Subcategorias</b>	<b>Área afetada</b>
<b>Ileocolites</b>	É a forma mais comum da DC e afeta o íleo e o cólon.
<b>Ileíte</b>	Afeta somente o íleo; fístulas ou possíveis abscessos inflamatórios.
<b>DC gastroduodenal</b>	Afeta o estômago e o duodeno; possibilidade de obstrução do intestino.
<b>Jejunoleítes</b>	Áreas de inflamação irregulares no jejuno; possíveis fístulas.
<b>Colite granulomatosa</b>	Afeta apenas o cólon e o ânus; fístulas anais, abscessos e possíveis úlceras.

As características clínicas da doença são várias mas a sintomatologia clássica na DC são a dor abdominal, diarreia e febre. Outros sintomas, também são muito distintivos, como se pode constatar na tabela abaixo (tabela 5) (Rubin e Palazza, 2006).

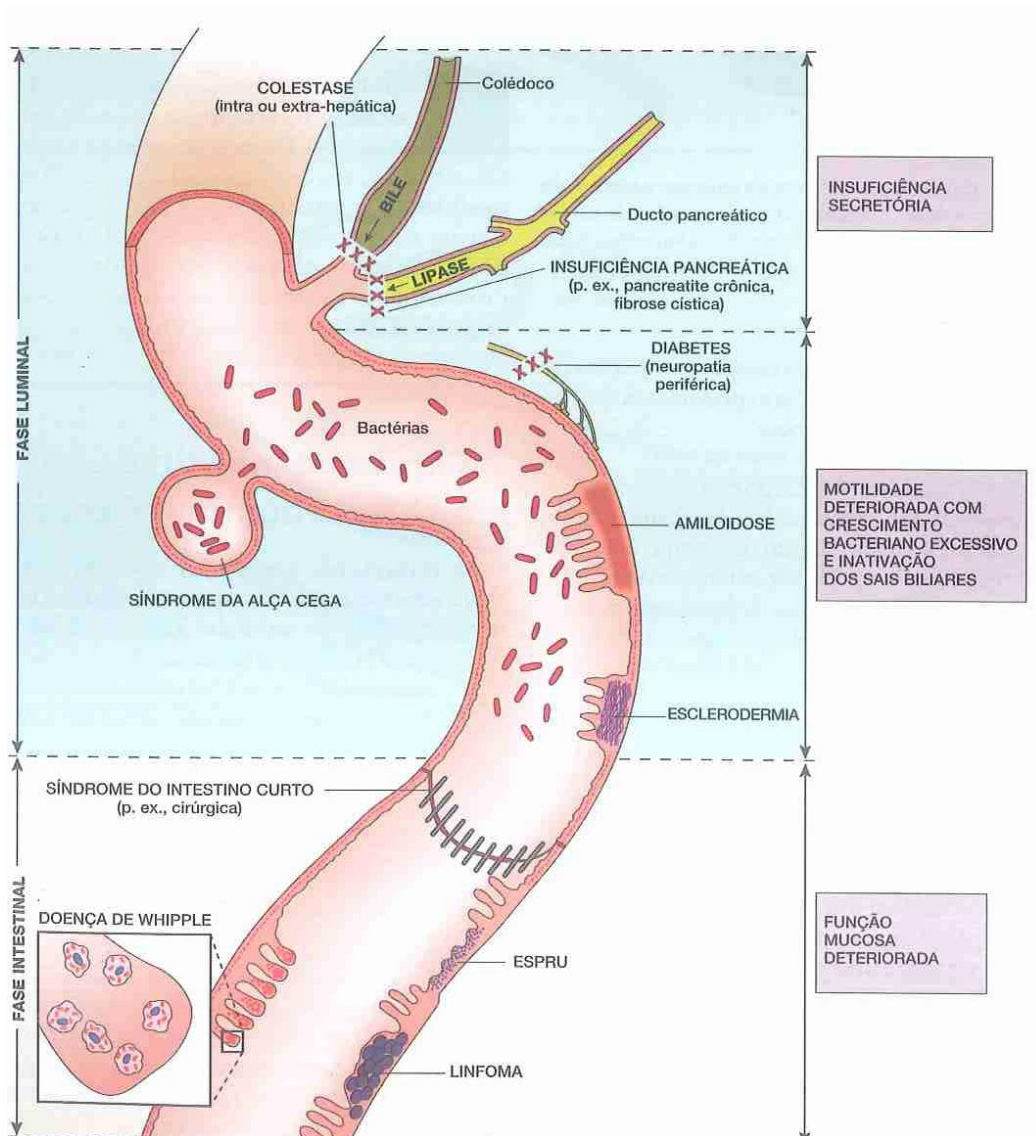
**Tabela 5** - Sinais e sintomas da DC (Head e Jurenka, 2004).

<b>Sinais</b>	<b>Sintomas</b>
Fadiga	Dor abdominal
Perda de peso	Diarreia crónica
Anorexia	Febre
Sangue nas fezes	Oclusão
Manchas de tecido saudável entre áreas afetadas	Ventre agudo

Portanto, as manifestações clínicas vão diferindo consoante a área afetada, ou seja, se a doença afeta principalmente (Rubin e Palazza, 2006):

- o **íleo e o cego**: a sintomatologia assemelha-se a uma apendicite e aqui o diagnóstico da DC é feito ocasionalmente por uma cirurgia abdominal;
- o **íleo**: as principais manifestações clínicas são a dor, no quadrante inferior direito, diarreia e febre intermitentes, e o aparecimento de uma massa hipersensível no quadrante inferior direito do abdómen;
- no **jejuno**: as principais manifestações podem ser a má absorção e a desnutrição.

A má absorção é um termo geral usado para descrever determinadas condições clínicas, que envolvem a deficiente absorção de nutrientes importantes através do TGI. Apesar de a absorção de alguns nutrientes ocorrer no estômago e cólon, a absorção ao nível do intestino delgado é que é clinicamente importante nesta patologia (Rubin e Palazza, 2006). Como tal, há compromisso das funções digestivas, quer na **fase luminal**, que ocorre no interior do intestino delgado e é responsável pela alteração físico-química dos vários nutrientes, para que estes possam ser absorvidos pelas células entéricas, quer na **fase intestinal**, que ocorre nas células da parede intestinal (Bya e Krueger, 2007; Rubin e Palazza, 2006). Esta síndrome de má absorção (SMA) é considerada homogénea e pode resultar de vários distúrbios identificados na figura 8.



**Figura 8** – Causas que podem estar relacionadas com SMA (Adaptado de Rubin e Palazza, 2006).

A apresentação clínica da DC é determinada também pelo déficit específico dos nutrientes não-absorvidos (tabela 6) e por sintomas gerais já referidos, tais como a perda de peso, anorexia e a distensão abdominal (Bya e Krueger, 2007).

**Tabela 6** - Deficiências nutricionais e consequentes complicações de saúde associadas (Bya e Krueger, 2007).

<b>Deficiências nutricionais</b>	<b>Complicações</b>
Vitamina B <sub>12</sub> (ou cobalamina) ou ácido fólico	Anemia megaloblástica
Vitamina K	Hemorragias com petéquias
Vitamina D (ou calciferol) e cálcio	Osteomalacia, tetania
Vitamina A (ou retinol)	Hiperqueratose e dermatite
Proteínas	Edema e má nutrição
Minerais (zinco)	Dermatite e defeitos imunes

Desta má absorção pode ainda resultar uma interrupção do ciclo entero-hepático dos sais biliares, em virtude da doença ileal (Rubin e Palazza, 2006). Ou seja, o ciclo de absorção dos sais biliares a partir do íleo distal, e a sua excreção para dentro do duodeno, através dos ductos biliares, ficam comprometidos (Bya e Krueger, 2007).

A má absorção de sais biliares pode conduzir a esteatorreia, ao défice de vitaminas lipossolúveis que requerem a presença destes sais para a sua absorção. Quando o intestino delgado é afetado aumenta também a probabilidade de ocorrer diarreia ou fezes semi-sólidas, contendo muco e eventualmente pus, mas raramente sangue (Frances *et al.*, 2010).

Para além de todas estas manifestações existem ainda manifestações extra-intestinais (tabela 7) que ocorrem com frequência e muitas vezes complicam o tratamento. Estes sintomas podem envolver praticamente qualquer sistema orgânico e embora sejam encarados como perturbações sistémicas independentes, não se conhece a sua etiologia. Contudo, aparentemente refletem uma vulnerabilidade tecidual generalizada associada a uma alteração dos mecanismos imunológicos sistémicos (Frances *et al.*, 2010; Head e Jurenka, 2004).

**Tabela 7** - Manifestações extra-intestinais na DC (Frances *et al.*, 2010).

<b>Manifestações extra-intestinais</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Artrite</b> (artrite periférica ou espondilite anquilosante)	<u>Artrite periférica</u> : envolvimento das grandes articulações (anca, tornozelos, punhos e cotovelos); caráter migratório, padrão assimétrico, não-deformante. <u>Espondilite anquilosante</u> : rigidez matinal, lombalgia e postura arqueada.
<b>Oculares</b>	Uveíte, episclerite, retinopatia serosa.
<b>Cutâneas</b>	Eritema nodoso: nódulos avermelhados, dolorosos, na superfície tibial anterior; Piodermite gangrenosa: ulceração necrosante dolorosa (principalmente nos membros inferiores).
<b>Hepatobiliares</b>	Colelitíase, fígado gordo, hepatite crónica ativa, cirrose, pericolangite.
<b>Renais</b>	Cálculos renais e obstrução ureteral

As principais complicações na DC são caracterizadas por hemorragias, estenoses (que consistem no estreitamento excessivo do intestino, principalmente no íleo terminal, levando à obstrução intestinal), aderências fibrosas que também conduzem a obstrução intestinal, perfurações intestinais (por úlceras profundas fissuradas levando a abscessos intra-abdominais), megacólon tóxico, fístulas, fissuras, abscessos perianais, e, finalmente, displasia celular que pode degradar em carcinoma coloretal (Frances *et al.*, 2010; Rubin e Palazza, 2006; Stevens e Lowe, 2002).

O desenvolvimento de displasia celular e consequente adenocarcinoma coloretal é significativamente mais frequente em doentes com DII, do que em indivíduos saudáveis e o risco está aumentado de quatro a sete vezes em doentes com DC (Rubin e Palazza, 2006). O risco aumenta quanto mais tempo passar desde o início da doença e quanto maior for o envolvimento do cólon. Os pacientes que sofrem da DC há oito, dez ou mais anos devem fazer exames de rotina, como colonoscopia e biópsias, de dois em dois anos (Frances *et al.*, 2010). Nas mulheres com DC anorectal, a inflamação pode propagar-se

até atingir a genitália externa. Nas crianças as manifestações características são o atraso do crescimento e do desenvolvimento físico (Rubin e Palazza, 2006).

## **2.1. Aspectos da DC a nível macro e microscópico**

A nível macroscópico e microscópico as evidências da patologia são variadas.

### **2.1.1. A nível macroscópico**

A **nível macroscópico** ou endoscópico, o intestino tem uma aparência espessa, edemaciada, ocorrendo o mesmo com o mesentério adjacente. Os gânglios mesentéricos costumam apresentar-se aumentados, duros e unidos entre si. O lúmen intestinal é estreitado pelo edema nos casos iniciais e por uma combinação de edema e fibrose em casos mais avançados. O aspeto “pedra de calçada” é originário da tumefação nodular, da fibrose e ulceração da mucosa e as clássicas “lesões em corda” resultam das estenoses tão características desta patologia. Podem também observar-se fístulas que podem penetrar no intestino e afetar outros órgãos, incluindo bexiga, útero, vagina e pele. O resultado final destas fístulas são a formação de abscessos dentro da cavidade peritoneal, no mesentério ou nas estruturas retroperitoneais. As lesões no reto distal e no ânus, muito características da DC, podem causar fístulas perianais. Contudo, o reto é tipicamente poupado (Frances *et al.*, 2010; Rubin e Palazza, 2006; Van Assche *et al.*, 2010).

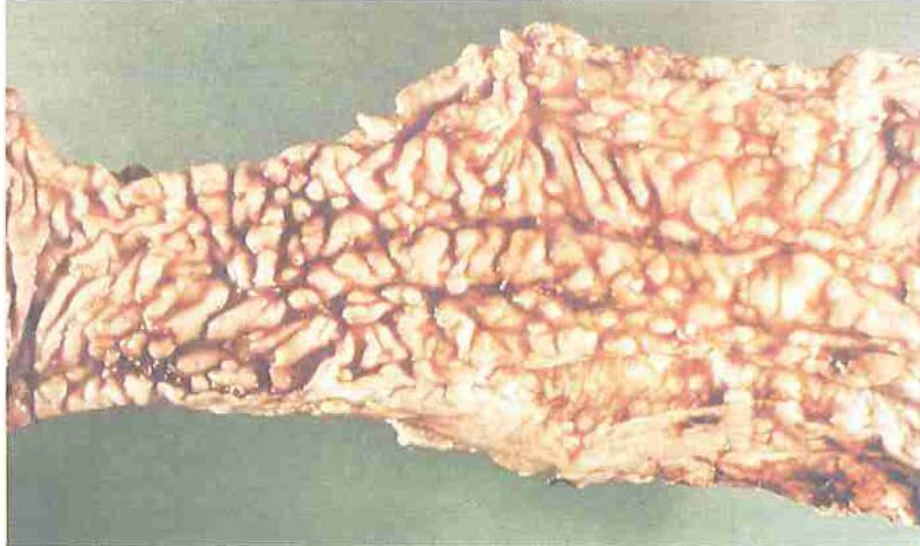
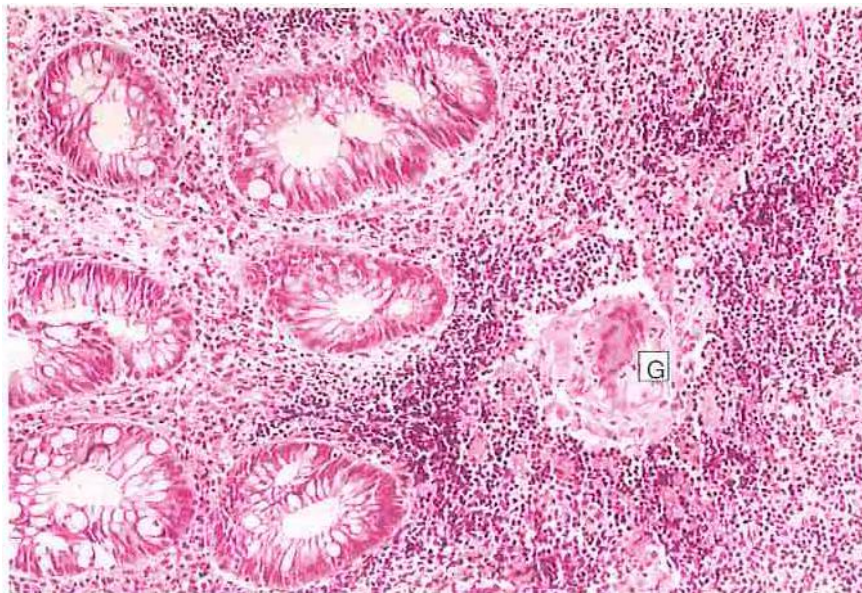


Figura 9 - **Superfície do cólon com aspeto de “pedras de calçada” (Adaptado de Rubin e Palazza, 2006).**

### **2.1.2. A nível microscópico**

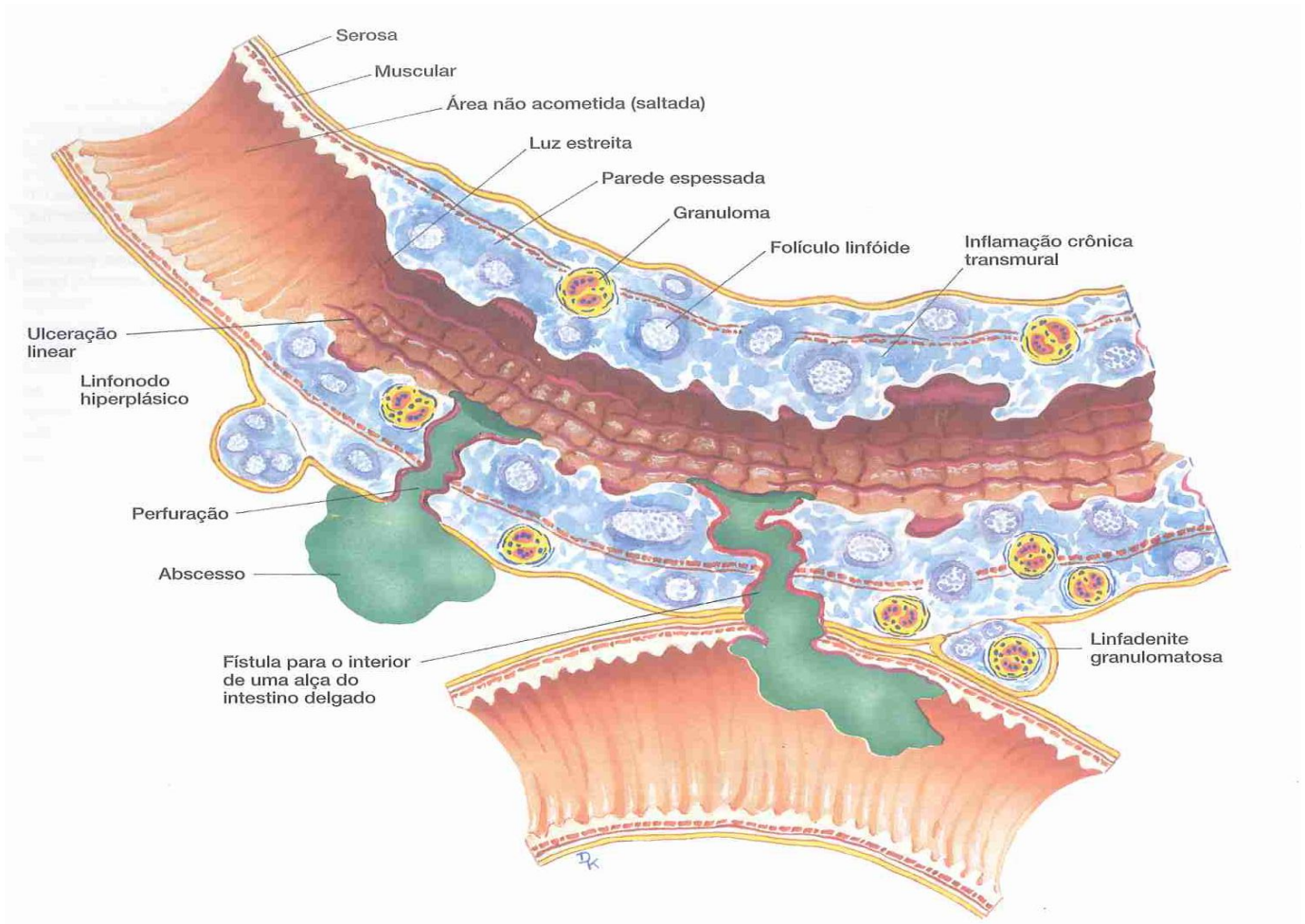
A **nível microscópico** ou histológico, a DC aparece como um processo inflamatório crónico. São visualizadas ulcerações mucosas superficiais (úlceras aftosas), acompanhado de edema mucoso e submucoso e um aumento do número de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Verifica-se, muito frequentemente, a destruição da arquitetura da mucosa, com alterações regenerativas nas criptas e distorção vilosa. São, também, visualizadas longas úlceras profundas semelhantes a fissuras e a hialinização vascular e a fibrose tornam-se evidentes. A principal característica é a visualização de agregados linfóides nodulares transmuralis, acompanhados por alterações proliferativas da mucosa e dos nervos plexos submucosos e mioentérico. Podem também estar presentes granulomas, principalmente na submucosa. Estes granulomas são agregados de células epitelioides, envolvidos por linfócitos. Podem ainda estar presentes células

gigantes multinucleadas e centros de granulomas constituídos por material hialino onde muito raramente ocorre necrose (Frances *et al.*, 2010; Rubin e Palazza, 2006; Van Assche *et al.*, 2010). Em casos de ausência de inflamação da mucosa, não se pode assumir que o paciente se encontre numa fase de remissão da doença, dada a elevada probabilidade de a parte que foi retirada para realizar a biópsia não ter apanhado tecido lesado, devido à característica descontínua da doença (Van Assche *et al.*, 2010).



**Figura 10** - Inflamação da parede intestinal composta por linfócitos, macrófagos e plasmócitos. A letra G representa pequenos granulomas não-caseosos observáveis em qualquer camada intestinal, em 70% dos casos (Adaptado de Stevens e Lowe, 2002).

A fim de resumir todas as características da DC a nível do intestino delgado, já referidas nos pontos anteriores, segue a seguinte representação esquemática:



**Figura 11** - Representação esquemática das principais características da DC observáveis no intestino delgado (Adaptado de Rubin e Palazza, 2006).

### 3. Diagnóstico na DC

O diagnóstico da DC é um processo extremamente complexo, que se inicia pela anamnese, que inclui toda a sintomatologia, gravidade e duração da doença (Frances *et al.*, 2010; Head e Jurenka, 2004). Uma vez que não existe um exame auxiliar de diagnóstico (EAD) *Gold Standard*, recorre-se a um conjunto de métodos para complementar a avaliação clínica: desde os exames endoscópicos, histológicos, radiológicos e bioquímicos. Para o diagnóstico da DC é importante excluir uma série de situações que podem cursar com sintomatologias/resultados de EAD semelhantes:

infecção, isquemia, irradiação e neoplasia. Como critérios de inclusão e, para resumir um pouco o que já foi referido até agora, teremos: um processo inflamatório que pode ocorrer da boca ao ânus, com caráter descontínuo, transmural (fissuras, abscessos, fistulas), fibrose (estenose), agregados linfóides, atividade mucípara conservada e granulomas (Lennard-Jones, 1989).

A **imagiologia**, sendo uma área muito utilizada e essencial para o diagnóstico da DC, é bastante útil no sentido de complementar a análise em estenoses intransponíveis, cujos estreitamentos não permitem a passagem do endoscópio, na doença perforante e em situações de massas, abscessos ou fístulas e aglomerados inflamatórios (Van Assche *et al.*, 2010). Exemplos destes exames são:

- Raio-X contrastado
- TC (tomografia computadorizada)
- RMN (ressonância magnética nuclear)
- Fistulografia (para estudar o trajeto das fistulas, quando necessário)

Os **procedimentos endoscópicos** são usados para determinar diretamente a natureza e o padrão da inflamação e são úteis na colheita de material para análise histopatológica permitindo a realização de biopsias guiadas em lesões suspeitas. De uma forma geral, permitem mostrar tipicamente as áreas ulceradas acometimento focal, assimétrico e descontínuo (Frances *et al.*, 2010; Rameshshanker e Arebi, 2012).

Das várias ferramentas endoscópicas, a **colonoscopia** é a principal ferramenta de diagnóstico, sendo encarada como de primeira linha para a investigação em pacientes com DC. Este tipo de exame é extremamente importante como meio de diagnóstico porque avalia a extensão da doença, monitoriza a sua atividade, proporciona uma vigilância em situações de displasia ou neoplasia, avalia a bolsa íleal e a anastomose íleoretal. Como outros exemplos de ferramentas endoscópicas temos a gastroscopia, enteroscopia e a ecografia endoanal, entre outros, que podem ser muito úteis na avaliação do envolvimento de órgãos específicos na DC (Rameshshanker e Arebi, 2012).

Em 2001, uma nova técnica foi implementada, como meio de diagnóstico, a **cápsula endoscópica** (Frances *et al.*, 2010). Foi uma técnica concebida, principalmente, para permitir a visualização do intestino delgado e nas últimas décadas tem evoluído como

uma modalidade sensível para a deteção de lesões na DC. A sua principal vantagem deve-se ao seu potencial para visualizar toda a extensão do intestino delgado, sendo também caracterizada por ser menos invasiva e de boa tolerabilidade (Rameshshanker e Arebi, 2012). É uma cápsula equipada com uma microcâmara, que é ingerida pelo paciente após doze horas em jejum. As imagens são transmitidas para um pequeno gravador, colocado na cintura do doente, e essas mesmas imagens são descarregadas cerca de oito horas mais tarde, altura em que a câmara já passou pelo intestino delgado. Posteriormente, são visualizadas sob a forma de fotogramas ou filme. A sua eliminação é feita pelo reto, no espaço de vinte e quatro a quarenta e oito horas (Frances *et al.*, 2010).

As **análises histológicas** podem demonstrar acometimento transmural, padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos (Rameshshanker e Arebi, 2012).

A nível hospitalar, geralmente, é feito um **Raio-X** contrastado com um enema de bário para avaliar as alterações morfológicas do intestino e é um exame que fornece dados importantes, e precisos, sobre a estrutura do cólon. São exames que demonstram também a presença de fístulas. É um exame rápido e pode constituir um registo permanente para futuras comparações. Permite detetar facilmente as clássicas “lesões em corda”, que constituem as estenoses tão características na DC. É, também, possível visualizar o aspeto “pedra de calçada” da DC avançada. Este aspeto pode, também, ser identificado por endoscopia, se se verificar presença de manchas focais de lesões ulcerativas (Rubin e Palazza, 2006).

A **ecografia transabdominal** tem vindo a ser muito usada para a deteção de fístulas e abscessos, e apesar de a **TC** ser mais precisa não é muito utilizada devido ao seu elevado custo (Frances *et al.*, 2010).

São também realizados vários outros exames para auxiliar no **diagnóstico diferencial** da DC, para despiste de possíveis patologias de causa infecciosa (ver anexo 1). Exemplos destes exames são (Frances *et al.*, 2010):

- **Coproculturas** para identificar bactérias (toxina do *Clostridium difficile*, *Chlamydia trachomatis*, *E. coli.*, *Mycobacterium*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Shigella*, *Aeromonas*, *Yersinia*);

- **Técnicas de amplificação do DNA viral ou bacteriano** (CMV – Citomegalovírus)
- **Identificação de protozoários** (*Entamoeba*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Balantidium*) ou **nemátodes** (*Schistossoma*, *Stronglyoides*)

As **análises laboratoriais** incluem o hemograma completo (para avaliar a leucocitose e a anemia), a velocidade de sedimentação, proteína C reativa (como marcadores de inflamação aguda), albumina sérica, e ainda, um teste serológico de anticorpos, que auxilia na diferenciação ente a colite de Crohn e a colite ulcerosa. Este teste consiste num mecanismo combinado, que identifica anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), habitualmente encontrados em doentes com DC e um marcador do anticorpo conexo (Frances *et al.*, 2010; Head e Jurenka, 2004). Estes anticorpos anti-*Saccharomyces* (ASCA) e os anticorpos anti-citoplasma perinuclear dos neutrófilos (pANCA) não têm *per si* valor de diagnóstico. Mas quando se pretende um diagnóstico diferencial da DC com a CU, o valor dos perfis conjuntos ASCA/pANCA é bastante elevado (Beaugerie e Sokol, 2012). Segundo estudos realizados neste âmbito, constatou-se que o perfil ASCA+/pANCA é bastante específico da DC (sensibilidade de 83% e 93% para doentes com DC), com um valor preditivo positivo de 75% (Mainardi *et al.*, 2007).

Novas técnicas imagiológicas, de carater não-invasivo, visam o uso de leucócitos e eritrócitos marcados para a deteção de focos de atividade da doença ou hemorragias, contudo são técnicas que ainda não são usadas na prática clínica (Frances *et al.*, 2010).

#### **4. Tratamento na DC**

O objetivo do tratamento na DC é conseguir a remissão e controlo dos sintomas, prevenção e tratamento de complicações. Nesta patologia o tratamento não é muito específico mas baseia-se, essencialmente, num tratamento médico, sendo a cirurgia reservada para complicações, com o intuito de melhorar a qualidade de vida do utente. Contudo, o tratamento tem também uma componente não farmacológica muito importante que consiste em corrigir maus hábitos alimentares (Frances *et al.*, 2010).

A tabela seguinte faz um resumo das classes de fármacos utilizados no tratamento da DC, bem como os seus principais mecanismos de ação, retratados posteriormente com maior pormenor.

**Tabela 8** - Tratamento convencional da DC e respetivos mecanismos de ação (Adaptado de Head e Jurenka, 2004).

Classe de fármacos	Mecanismo de ação
Aminossalicilatos	Ação anti-inflamatória
Corticosteroides	Ação anti-inflamatória e imunossupressora
Agentes Imunomoduladores/imunossupressores	Supressão da resposta imune na DC
Anticorpos monoclonais TNF- $\alpha$	Neutralização do TNF- $\alpha$ e apoptose
Antibióticos	Provocam dano celular na parede de patogénios e redução da carga bacteriana

#### 4.1. Tratamento farmacológico

##### 4.1.1. Aminossalicilatos

Este grupo de fármacos é muito usado no tratamento da DC, leve a moderada, devido à sua capacidade de manter a remissão da doença. Contudo têm um papel mais limitado em casos de recidiva aguda. De uma forma geral, o mecanismo de ação é muito semelhante aos AINE's, ou seja, inibem as enzimas COX-1 e COX-2, inibindo assim a síntese de prostaglandinas inflamatórias. Inibem, também, a produção de citocinas, ao bloquear o recetor NF-kB, responsável pela transcrição genética nuclear de genes envolvidos na resposta inflamatória. Exemplos destes fármacos são a **Sulfassalazina**, **Olsalazina**, **Mesalazina** e **Balsalazida** (Frances *et al.*, 2010; Page *et al.*, 1999).

#### 4.1.1.1. Sulfassalazina (Azulfidina®)

A sulfassalazina é um fármaco que deriva da combinação de uma sulfonamida (sulfapiridina) com um salicilato (5-aminossalicilato). O seu mecanismo de ação é um pouco incerto mas sabe-se que pode estar envolvido na redução da inflamação, por remover os metabolitos tóxicos do oxigénio, inibindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos e/ou por diminuir a quimiotaxia dos neutrófilos e posterior formação de superóxidos (Rang *et al.*, 2008). Os efeitos adversos associados são a diarreia, hipersensibilidade aos salicilatos e nefrite intersticial. É degradada pela microbiota intestinal, principalmente no cego e cólon, no composto ativo 5-aminossalicilato (5-ASA) e sulfapiridina. A nível intestinal, o 5-ASA não é absorvido, sendo absorvida, só, a sulfapiridina, responsável pelo aparecimento de efeitos adversos, tais como náuseas, distúrbios gastrointestinais, mal-estar e cefaleias. Pode ainda provocar determinadas reações cutâneas e leucopenia, que são, contudo, reversíveis aquando a cessação da toma do fármaco. Afeta também a absorção de ácido fólico, ficando esta muitas vezes comprometida. O problema é contornado pela toma de suplementos de ácido fólico. Foi ainda relatado que este medicamento pode conduzir a uma diminuição de espermatozoides e consequente redução da fertilidade, para além de discrasias sanguíneas e reações anafiláticas em alguns pacientes. Assim, o tratamento com sulfassalazina é muito limitado (Page *et al.*, 1999; Rang *et al.*, 2008).

Dentro desta classe de medicamentos, existem compostos mais recentes que partilham um mecanismo de ação semelhante, são eles (Pithadia e Jain, 2011):

**Mesalazina** que consiste no 5-ASA, cuja ação é idêntica à da sulfasalazina mas sem ação antibacteriana da sulfapiridina e com menos efeitos adversos devido a não possuir a sulfonamida.

É um fármaco formulado para ser libertado só no local de ação pretendido e por isso é ligado a determinadas moléculas, nomeadamente:

- Eudragil S (Asacol®) que faz com que a mesalazina só se liberte a um pH superior a 7, sendo atingido só na porção terminal do íleo;
- Eudragil L (Salofalk®) que faz com que a mesalazina se liberte a um pH superior a 6, permitindo uma libertação no íleo e cólon;

- Microgrânulos de etilcelulose (Pentasa®) que faz com que a mesalazina se liberte desde o estômago até ao cólon.

A mesalazina é um medicamento usado nos tratamentos de manutenção das formas ligeiras a moderadas da DC, mas perde alguma eficácia nas formas mais graves.

**Olsalazina** (Dipentum®) – corresponde a 2 moléculas de 5-ASA ligadas por uma ponte diazo, hidrolisável por bactérias presentes no cólon; ação igual à da Mesalazina;

**Balsalazida** (Colazal®) – não é mais que um ácido 4-aminossalicílico, um pró-fármaco de 5-ASA ligada ao veículo por uma ligação A20, quebrada pelas bactérias do cólon formando este composto.

Existem ainda aminossalicilatos de administração rectal que correspondem à Mesalazina em forma de suspensão para enema de retenção ou em forma de supositório. O mecanismo de ação é igual ao das formas orais, acima descritas (Frances *et al.*, 2010; Rang *et al.*, 2008).

A **nível comunitário**, o farmacêutico deverá participar no aconselhamento ao doente, alertando-o para os possíveis efeitos adversos da medicação, nomeadamente, o possível aparecimento de *rash* cutâneo, aconselhando-o a beber muita água ao longo do dia e ensinar o paciente a fazer tomas fracionadas do medicamento (Frances *et al.*, 2010).

#### 4.1.2. Corticosteróides

Os corticosteróides ou glucocorticosteróides são potentes anti-inflamatórios e imunossupressores, principalmente porque restringem a proliferação clonal das células Th através da diminuição da transcrição do gene para IL2. São também responsáveis pela diminuição da transcrição de muitos outros genes de citocinas, como TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-10, interleucinas), tanto na fase de indução como na fase efetora da resposta imunológica (Rang *et al.*, 2008).

São fármacos úteis nas crises agudas da DC, mas não são eficazes no tratamento de manutenção e nem no tratamento de fístulas. Não devem ser usados em tratamentos de longo prazo, devido aos seus efeitos adversos, nomeadamente, a supressão do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal e ao possível desenvolvimento de dependências aos esteróides.

Uma das medidas para reduzir a supressão adrenal é conjugar o tratamento em dias alternados. A sua dose, como o que acontece com outros esteróides, deverá ser reduzida progressivamente ao longo de semanas a meses (desmame), com o objetivo de terminar o uso de corticosteróides, mantendo a remissão da doença (Pithadia e Jain, 2011; Rang *et al.*, 2008).

A nível sistémico tem um amplo perfil de efeitos secundários, nomeadamente, aparecimento de acne grave, mais comuns em doentes jovens, insuficiência adrenal, alterações visuais causada por uma hiperglicemia que pode evoluir para diabetes, aparecimento precoce de cataratas, atrofia e fraqueza muscular (Pithadia e Jain, 2011). Em crianças, verificam-se efeitos inibitórios metabólicos e hormonais responsáveis pelo atraso no crescimento. Um efeito muito temido, por parte dos médicos é a osteoporose, em tratamentos de longo prazo, em doses elevadas de glucocorticóides. Isto acontece devido ao fato destes fármacos influenciarem a densidade óssea pela regulação do metabolismo de cálcio e fosfato e através dos efeitos na produção e degradação de colagénio. Os glucocorticóides reduzem a função dos osteoblastos (depositam a matriz óssea) e aumentam a atividade dos osteoclastos (digerem a matriz) levando à elevada fragilidade óssea e consequentes fraturas (Rang *et al.*, 2008). O efeito na irrigação dos ossos pode conduzir à necrose avascular com uma incidência sensivelmente de 4.3% (Pithadia e Jain, 2011).

Podem também surgir efeitos centrais como euforia, depressão e comportamentos psicóticos. Outros efeitos envolvem glaucoma, aumento da pressão intracraniana, hipercoagulabilidade do sangue, febre, distúrbios na menstruação, aparecimento de cataratas e supressão da resposta imunitária, resultando em infeções oportunistas ou lesões, dificuldades no processo de cicatrização e possibilidade em desenvolver úlceras pépticas (Rang *et al.*, 2008).

Os corticoides devem, portanto, ser usados na indução da remissão da DC e não no tratamento de manutenção.

Existem, vários tipos de resposta ao tratamento com corticoesteróides, pelo que os pacientes podem:

- Responder positivamente aos esteróides ( $\approx$  40% pacientes);
- Tornar-se córtico-dependentes (30-40% pacientes);
- Não responder aos esteróides (15-20%).

Assim, aqueles que respondem clinicamente aos esteróides melhoram significativamente e a dosagem aplicada é reduzida até ser cessada, mantendo a remissão da doença. Os que se tornam córtico-dependentes respondem à terapêutica, mas com a redução da dose rapidamente têm uma recaída no quadro clínico. Por fim, aqueles que não respondem aos esteróides, não melhoram o seu estado clínico, mesmo com doses elevadas e por longos períodos de tratamento, pelo que se deve levar à ponderação de terapias alternativas (Pithadia e Jain, 2011).

Os corticosteróides mais usados na DC, são a **prednisolona**, **hidrocortisona** e a **budesonida** (Prantera e Marconi, 2013; Rang *et al.*, 2008).

#### **4.1.2.1. Prednisolona (Lepicortinolo®)**

A prednisolona é um metabolito ativo da prednisona (pró-fármaco), metabolizado no fígado convertendo-se na sua forma esteróide ativa. Possui uma baixa atividade mineralocorticóide e é o esteróide preferido a nível terapêutico na DC, por via oral, retal ou parentérica, em situações de emergência. As doses recomendadas e, geralmente, aplicadas são de 40-60 mg/dia, para que os efeitos adversos não sejam muito acentuados (Pithadia e Jain, 2011).

#### **4.1.2.2. Hidrocortisona (Hydrocortone®)**

A hidrocortisona é a forma sintética do cortisol e é uma substância que, também, pode ser administrada 1 a 2 vezes, sob a forma farmacêutica de suspensão de espuma a 10% (= 80 mg de hidrocortisona por aplicador). Atualmente, estão a ser investigadas 2 novas moléculas, o pivolato de tixocortol e o propionato de fluticasona, com o objetivo de conseguir uma eficácia alargada e com uma redução significativa dos efeitos secundários sistémicos (Pithadia e Jain, 2011).

Novas formulações têm sido estudadas e desenvolvidas para reduzir a atividade sistêmica e efeitos adversos dos glucocorticosteróides. Isto é conseguido devido ao fato de as formulações serem tópicas. Ou seja, não são absorvidas a nível sistêmico, daí a redução dos efeitos. Neste sentido, surgiram novos compostos de 2ª geração, um exemplo disso é a budesonida (Pithadia e Jain, 2011; Prantera e Marconi, 2013).

#### 4.1.2.3. Budesonida

A budesonida é um glucocorticosteróide de ação tópica que inicialmente foi desenvolvida com a finalidade de tratar doenças respiratórias, como é o caso da asma e da rinite não infecciosa. Contudo, atualmente, é usada para o tratamento da DC e, também, mas em menor grau, na CU. É o primeiro glucocorticosteróide a ser usado na DC e tem sido extensivamente usado para estudos científicos. A nível do mercado, existem duas formulações com este composto, são elas (Prantera e Marconi, 2013):

- ✓ **Entocort®** cuja formulação consiste numa libertação controlada de fármaco no íleo, utilizando uma cápsula de gelatina contendo no seu interior microgrânulos de ácidos estáveis.
- ✓ **Budenofalk®** que consiste num comprimido cuja libertação depende do pH, ao qual só se dissolve a pH inferior a 6.

Outras fórmulas têm sido investigadas e desenvolvidas, como é o caso de enemas de budesonida tópicos e enemas em espuma, sendo agora utilizadas para o tratamento de DII.

Vários estudos têm sido realizados no sentido de se perceber qual a sua real função, segurança e eficácia na DC. Assim, constatou-se que a budesonida a 9 mg, administrada por via oral, sob a forma de uma cápsula de libertação controlada, é tão eficaz como a prednisolona a 40 mg no tratamento da DC (Prantera e Marconi, 2013). Um estudo recente revelou que a budesonida é o esteróide mais eficaz de todos os esteróides sistêmicos convencionais (Seow *et al.*, 2008). Investigadores, concluíram, também, que a budesonida *per os* não é recomendada para a prevenção da recidiva clínica desta doença (Benchimol *et al.*, 2009). Ou seja, é aconselhada para a indução da remissão na DC ligeira a moderada, mas depois deve ser substituída por outro tratamento de manutenção.

Quanto à sua tolerabilidade, a budesonida é geralmente bem tolerada, com efeitos adversos relacionados com o sistema gastrointestinal. Efeitos mais graves, tais como fraturas ósseas podem ocorrer, nomeadamente nas vértebras (Schoon *et al.*, 2005; Prantera e Marconi, 2013). Contudo, estudos revelaram que terapias a curto prazo, não prejudicam a atividade dos osteoblastos, ao contrário da prednisolona. Uma outra vantagem associada à budesonida consiste no facto de conduzir a uma menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal quando comparada com a prednisolona (Cino e Greenberg, 2002).

A **nível comunitário**, o farmacêutico pode referir ao doente que este deve estar atento ao aumento de peso, ao edema, ao aumento da pressão arterial e a possíveis alterações de humor. Não deve alterar a dose nem a posologia sem consentimento do médico e nunca suspender o tratamento abruptamente (Frances *et al.*, 2010).

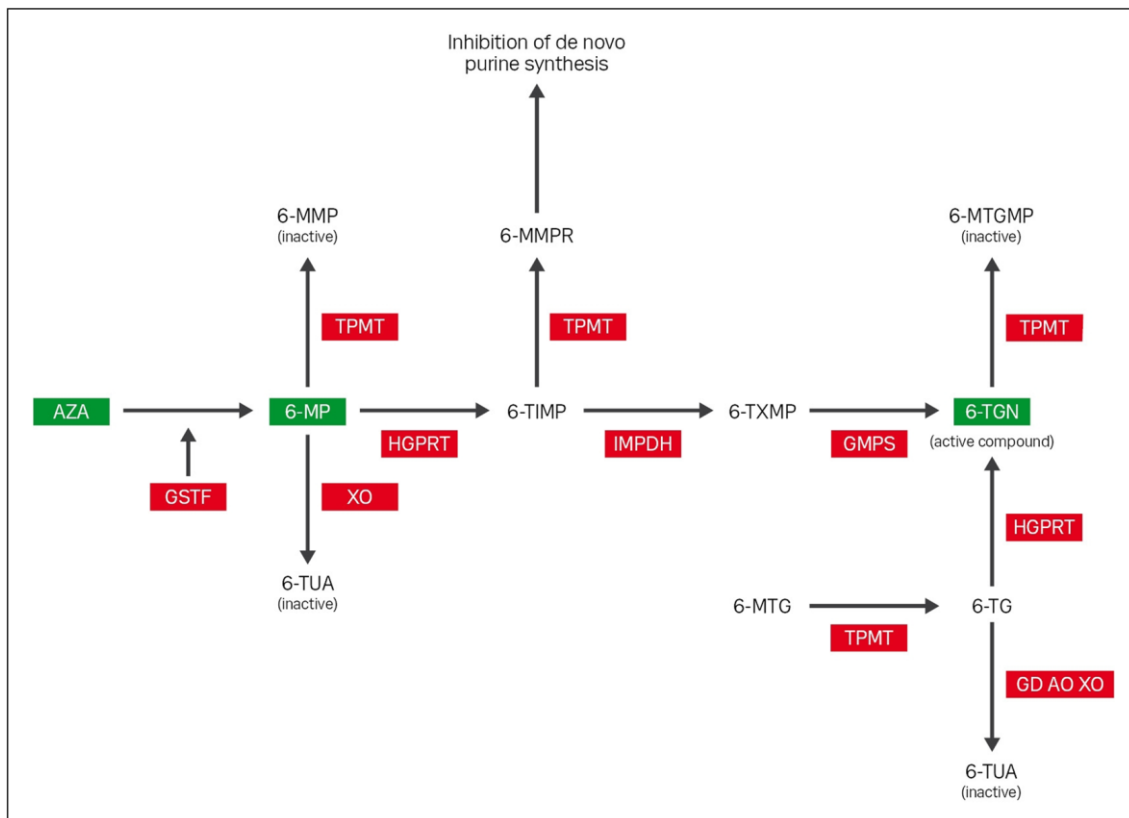
#### **4.1.3. Imunomoduladores**

Os imunomoduladores são o pilar do tratamento a longo prazo da DC, sendo particularmente úteis em indivíduos refratários aos glucocorticosteróides ou glucocorticosteróides-dependentes (Page *et al.*, 1999). Assim, foram desenvolvidos alguns compostos, nomeadamente dois análogos de purinas, a **AZA (Azatioprina)** e **6-MP (6-mercaptopurina)**. Estas duas moléculas foram introduzidas no mercado em 1950, originalmente destinadas para fins quimioterápicos., mas mais tarde, em 1960, começaram a ser usados para o tratamento de doenças auto-imunes, e só em 1980, em pacientes com DC. São fármacos usados na manutenção de recorrências clínicas e cirúrgicas e no tratamento de fístulas (Itagaki *et al.*, 2012).

Outro imunomodulador mais recentemente estudado na DC é o **metotrexato**, que foi também desenvolvido inicialmente para tratamentos de quimioterapia e da artrite reumatoide, sendo que em 1980 provou ter também efeito em pacientes com DC, demonstrando eficácia no tratamento de agudizações e na manutenção dos pacientes que entram em remissão após o seu uso. Tem sido também usado no tratamento de fístulas (Nielsen *et al.*, 2013).

#### 4.1.3.1. AZA (Azatioprina - Imuran®) e 6-MP (6-mercaptopurina – Purinethol®)

A AZA é um composto que interfere com a síntese de purinas e é potencialmente citotóxica (Rang *et al.*, 2008). É um pró-fármaco, cuja absorção é relativamente variável (biodisponibilidade oral de 16% a 50%) em indivíduos saudáveis, podendo ser, ainda, mais baixa devido a um tempo de trânsito intestinal mais reduzido nos episódios da doença. Ele é rapidamente clivado a 6-Mercaptopurina (6-MP) no fígado, através da enzima glutatona-S-transferase. No intestino, a 6-MP é, posteriormente, metabolizada por três enzimas: (1) tiopurina-S-metiltransferase (TPMT) que catalisa a metilação da 6-MP a 6-metil-MP (6-MMP); (2) xantina oxidase (XO) que catalisa a 6-MP a tiorato; (3) hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase (HGPRT), responsável pela conversão do 6-MP nos nucleótidos 6-tioguanina (6-TGN) (Nielsen *et al.*, 2013).



**Figura 12** – Metabolismo da AZA e 6-MP em nucleótidos 6-TGN (metabolito ativo) demonstrado nas caixas a verde; em caixas vermelhas estão as enzimas envolvidos neste metabolismo; glutatona-S-transferase (GSTF), tiopurina-S-metiltransferase (TPMT) xantina oxidase (XO), hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase (HGPRT), inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), guanina monofosfato sintetase (GMPS) ; as

siglas a preto são tudo metabolitos envolvidos no processo: 6-metilmercaptipurina (6-MMP), ácido 6-tioúrico (6-TUA), 6-tiomercaptipurina (TIMP-6), 6-metil tioguanilico mercaptipurina (MTGMP), 6-tioxantosina (6-TXMP), 6-metil tioguanina mercaptipurina (6-MTGMP), 6-tioguanina (6-TG), 6-metiltioguanina (6-MTG) (Adaptado de Nielsen *et al.*, 2013).

O mecanismo de ação destas tiopurinas, ainda, não foi bem elucidado mas sabe-se que possam influenciar as células T, diminuindo a proliferação de linfócitos e de IL-2. Sabe-se também que os seus efeitos só são observáveis 4 a 6 meses após iniciar o tratamento, altura em que se atinge a concentração plasmática (Page *et al.*, 1999).

Comparando os dois fármacos, certos investigadores sugerem que a AZA é mais eficaz que a 6-MP. Contudo, na prática clínica são considerados igualmente eficazes, embora não tenha sido comprovado cientificamente. Atualmente, a AZA é o tratamento de primeira linha em pacientes com DC moderada a grave e só é substituída pela 6-MP se existirem efeitos secundários ou outras complicações (Nielsen *et al.*, 2013).

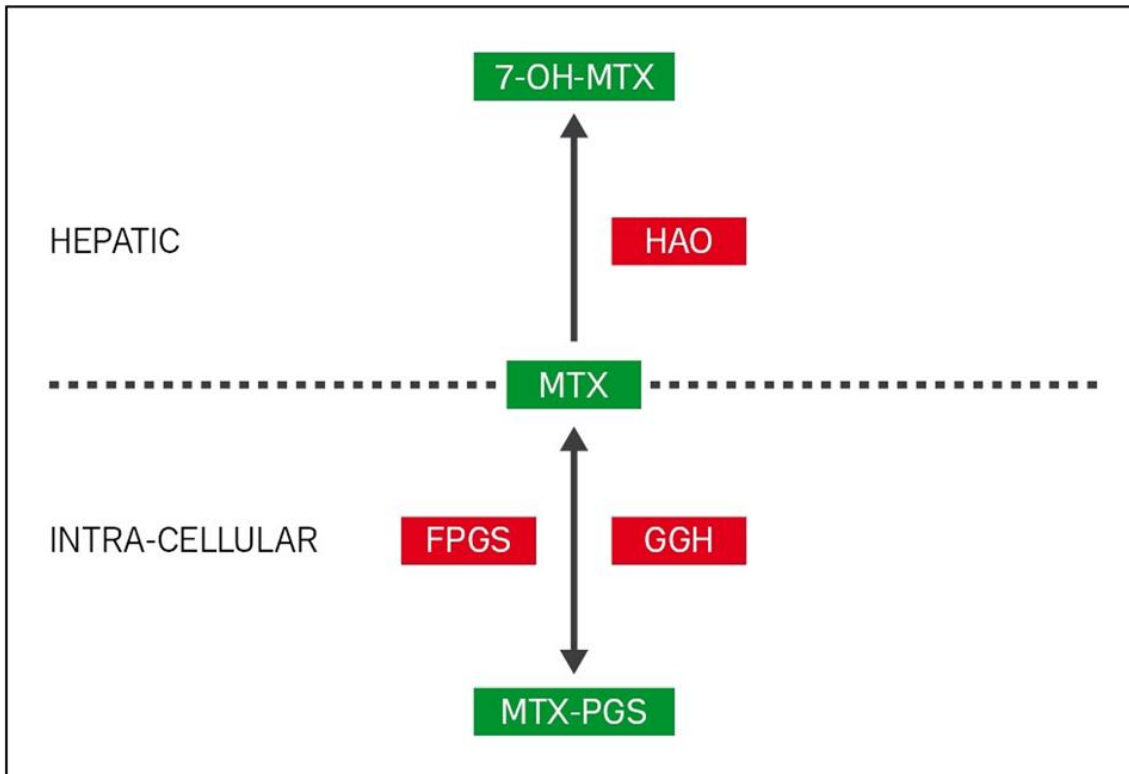
Os efeitos adversos que possam advir com o uso de AZA são os seguintes (Nielsen *et al.*, 2013; Rang *et al.*, 2008):

- **Manifestações idiossincráticas**, como náuseas, vômitos e mal-estar. Geralmente, este tipo de manifestações ocorre, em pelo menos, 15% dos pacientes, o que pode ser facilmente resolvido com um progressivo aumento da dose durante as primeiras semanas de tratamento. Outros efeitos colaterais são dores de cabeça, fadiga, anorexia, perda de peso, estomatite, alopecia, artralgia, fraqueza muscular e erupções cutâneas resolvidas com a descontinuação do fármaco ou redução de dosagem.
- **Mielotoxicidade**, que consiste na supressão da atividade metabólica da medula óssea que posteriormente pode resultar em trombocitopenias, reticulocitopenias, linfopenias e granulocitopenias, originando infeções fatais e anemias severas.
- **Complicações infecciosas** resultantes da imunossupressão, tais como pneumonias ou pneumonite intersticial, infeções por herpes, citomegalovírus, febre-Q ou listeria.

- **Pancreatites e hepatotoxicidade** (devido ao metabolito 6-MMP que é hepatotóxico).

#### **4.1.3.2. Metotrexato (Ledertrexato®)**

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico atuando como inibidor da dihidrofolato redutase, contribuindo para a redução dos precursores da síntese de purinas e, portanto, com atividade citotóxica e imunossupressora. É usado em pacientes com DC, nas formas moderada a grave, quando estes são intolerantes à AZA e 6-MP ou quando o tratamento falha com as tiopurinas (Rang *et al.*, 2008). Este composto só pode ser administrado por via IM ou SC, ao contrário da azatioprina que é administrada por via oral, e sofre uma metabolização hepática, onde, por ação da enzima aldeído oxidase, origina o principal metabolito, o 7-hidroxi-MTX. Este é um metabolito menos potente que o MTX mas mais solúvel em água pelo que atinge concentrações superiores à do MTX. A nível intracelular, o MTX, é metabolizado a derivados de poliglutamatos, tornando a substância menos tóxica. Estes poliglutamatos permanecem nos tecidos durante um período de tempo mais alargado, permitindo que a administração seja feita apenas uma vez por semana. Cientistas acreditam que é esta conversão do MTX em poliglutamatos que torna o tratamento eficaz, constatando-se que estes metabolitos atuam ao fim de 6 semanas, após a sua administração, enquanto que o MTX só é eficaz ao fim de 2-3 meses, após início da terapêutica. Acreditam também, que estes poliglutamatos têm certas ações anti-inflamatórias (Page *et al.*, 1999; Nielsen *et al.*, 2013; Rang *et al.*, 2008).



**Figura 13** – Metabolismo hepático e intracelular do MTX. Nas caixas verdes estão representados os metabólitos 7-hidroxi-metotrexato (7-OH-MTX), metotrexato-poli-glutamatos (MTX-PGs). Em caixas vermelhas estão as enzimas envolvidas em todo o processo, folilpoliglutamato sintetase (FPGS), gama-glutamil-hidrolase (GGH) e aldeído oxidase hepática (HAO) (Adaptado de Nielsen *et al.*, 2013).

De forma a resumir toda a informação sobre a AZA, 6-MP e MTX, a tabela 9 ilustra as dosagens, vias de administração, posologia e duração de tratamento.

**Tabela 9** - Princípios gerais do tratamento com imunomoduladores na DC (Adaptado de Nielsen *et al.*, 2013).

	<b>Azatioprina</b>	<b>6-mercaptopurina</b>	<b>Metotrexato</b>
<b>Dosagem</b>	2.0-2.5 mg/Kg/dia	1.0-1.5 mg/Kg/dia	15-25 mg/semana + ácido fólico (5-10 mg/semana)
<b>Via de administração</b>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	IM/SC
<b>Posologia</b>	1x/dia	1x/dia	1x/semana
<b>Duração tratamento</b>	Mínimo 18 meses	Mínimo 18 meses	Mínimo 12 meses

A **nível comunitário**, o farmacêutico pode aconselhar o paciente no sentido de incentivar a beber muitos líquidos ao longo do dia, principalmente água, alertar o paciente se sentir qualquer tipo de infecção informar de imediato o médico e incentivar a toma correta da medicação, sem falhas (Frances *et al.*, 2010).

#### 4.1.4. Anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$

De uma forma generalizada e introdutória, os anticorpos monoclonais consistem em dois tipos de segmentos, o Fc (*Fragment cristallizable*, assim designado por ter sido possível a cristaliza-lo sob condições de baixa força iónica) e Fab (*Fragment antigen binding*). O segmento Fc é constituído por duas cadeias dissulfiladas importantes para a ativação do complemento, ou seja, é este segmento que permite detetar e provocar a morte celular. O segmento Fab é responsável pelo reconhecimento do antigénio e é um segmento dinâmico, com capacidade de ir ao encontro do antigénio, com rotação em ambos os sentidos. Basicamente, são proteínas que reconhecem e ligam-se a outras proteínas específicas, neste caso o TNF- $\alpha$ , fator envolvido na inflamação. Assim, a ligação do anticorpo ao TNF- $\alpha$  não permite a reativação do sistema imunológico, não há lesão do tecido saudável e não há formação da inflamação. (Arosa e Cardoso, 2007).

Os fármacos incluídos neste grupo farmacológico muito provavelmente representam o grande avanço que houve no tratamento de inflamações crónicas graves nos últimos

anos (Rang *et al.*, 2008). Estes são modificadores da resposta biológica, que interferem com a resposta inflamatória, atuando no fator de necrose tumoral, conhecido como TNF- $\alpha$ . Assim, os primeiros fármacos, atualmente disponíveis, para o tratamento da DC são o **Infliximab** e **Adalimumab** (Pithadia e Jain, 2011). O problema destas terapêuticas é o seu elevado custo, por serem fruto de uma engenharia de DNA recombinante. Ambos são usados nas formas moderada a grave da DC (Rang *et al.*, 2008).

#### 4.1.4.1. Infliximab (Remicad®)

Este fármaco é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano (25% de proteína de rato e 75% de humano) contra o TNF- $\alpha$ . A sua função consiste em inibir a ação do TNF- $\alpha$ , que é uma citocina responsável pela resposta imunológica na DC. É um fármaco administrado por via IV, em intervalos de várias semanas a meses, responsável pela diminuição da frequência dos surtos em cerca de 2/3 dos pacientes com DC moderada a grave. Sabe-se também que é muito útil na prevenção e encerramento das fístulas associadas a esta patologia, e a longo prazo é importante na manutenção da remissão da doença (Pithadia e Jain, 2011). Estudos recentes referem ser vantajosa a junção de infliximab + AZA na terapêutica clínica, pois proporcionam maiores taxas de remissão da doença sem intervenção de esteróides e melhor cicatrização da mucosa, do que quando usados em monoterapia (Itagaki *et al.*, 2012). O Infliximab é capaz de se ligar ao recetor membranal do TNF- $\alpha$  e é essa interação que conduz à lise celular por mecanismos moleculares de reconhecimento anticorpo-antígeno ou por mecanismos de toxicidade mediada por células, como por exemplo células T, CD<sup>8+</sup>. O seu longo tempo de semi-vida de 8 a 10 dias, proporciona efeitos clínicos prolongados, o que se torna vantajoso em esquemas terapêuticos desta natureza (Molnár *et al.*, 2012; Pithadia e Jain, 2011; Rang *et al.*, 2008).

O seu uso, como com qualquer outro fármaco, traz alguns efeitos adversos agudos, como por exemplo, febre, calafrios, urticária ou até mesmo anafilaxia, e outros sub-agudos, como é o caso da doença do soro, que podem ocorrer após a infusão do fármaco. Associado ao seu uso está também o aumento da incidência de infeções respiratórias, tais como a tuberculose (Pithadia e Jain, 2011). Está totalmente contra-indicado em pacientes que padeçam de insuficiência cardíaca congestiva grave. De

salientar, que existem preocupações com possíveis aumentos da incidência do linfoma não-Hodgkin, apesar de ainda não ter sido estabelecido nenhum papel causal direto. E ainda uma possibilidade de o infliximab reativar casos de tuberculose e portanto torna-se importante diagnosticar casos latentes antes de iniciar a terapêutica e que seja feita profilaxia para a tuberculose durante o tratamento (Molnár *et al.*, 2012).

#### 4.1.4.2. Adalimumab (Humira®)

O adalimumab é um agente anti-TNF muito semelhante ao infliximab que também se liga ao TNF- $\alpha$  bloqueando a sua atividade e diminuindo a inflamação. Contudo, ao contrário do infliximab, este é um anticorpo anti-TNF completamente humanizado e é administrado por via SC e não por via IV, como é o caso do Infliximab (Molnár *et al.*, 2012). Em termos de eficácia e segurança, na indução e manutenção da remissão da doença, ele é muito semelhante ao infliximab, e é igualmente eficaz na cura de fístulas anais em pacientes com DC (Pithadia e Jain, 2011). É um fármaco bem tolerado e alternativo quando a terapêutica com infliximab não é suportada pelo doente. Os efeitos secundários mais recorrentes são as reações cutâneas, junto ao local de administração, tais como inchaço, urticária ou eritema. Outros efeitos adversos são as infeções respiratórias, sinusite e náuseas. Casos de linfoma têm sido muito raramente relatados associados à toma de adalimumab. Todos estes sintomas desaparecem com a cessação do tratamento (Molnár *et al.*, 2012; Pithadia e Jain, 2011).

O Adalimumab demonstrou sustentar a manutenção da remissão clínica, melhorias a nível da qualidade de vida e redução da hospitalização (Panaccione *et al.*, 2010).

A **nível comunitário**, o farmacêutico poderá sempre sensibilizar o paciente para estar atento a possíveis infeções, informando logo o médico, para ir vigiando a tensão arterial, e dirigir-se ao médico no caso de sentir algum destes sintomas: pruridos, fadiga, cefaleias e dispepsia (Frances *et al.*, 2010).

#### 4.1.5. Antibióticos

O envolvimento da microbiota intestinal na DC é um fator preponderante na clínica da doença. Certos cientistas apoiam que o desenvolvimento da inflamação intestinal crônica é causado por uma resposta imunológica anormal, em hospedeiros geneticamente suscetíveis. O envolvimento de bactérias na inflamação da DC proporcionou uma razão plausível para a introdução de antibióticos, no arsenal terapêutico desta patologia (Scribano e Prantera, 2013).

Os antibióticos neste contexto podem ser usados como (Pithadia e Jain, 2011):

- Tratamento adjuvante, juntamente com outros fármacos;
- Tratamento para uma complicação específica na DC;
- Em profilaxia em situações de pós-operatório

O antibiótico mais usado em DC é o **metronidazol**, no entanto, o aparecimento de efeitos secundários sistêmicos limita o seu uso a longo prazo (Scribano e Prantera, 2013).

##### 4.1.5.1. Metronidazol (Flagyl®)

O metronidazol é um antibiótico de primeira escolha em infecções gastrointestinais, particularmente, eficaz no tratamento da doença perianal e a nível do pós-operatório, demonstra ser capaz em retardar as recidivas da doença (Scribano e Prantera, 2013). É um fármaco com atividade antiprotozoária e antibacteriana cujo mecanismo é atuar na síntese e degradação do DNA. Geralmente é administrado por via oral (20 mg/Kg/dia) e é totalmente absorvido, atingindo o seu pico sérico em 1-3 horas. Tem um tempo de semi-vida de cerca de 7 horas, é rapidamente distribuído pelos tecidos alcançando grandes concentrações nos líquidos corporais, incluindo o líquido cérebrospinal. A nível metabólico, uma parte é metabolizada mas a maior parte é excretada pela urina (Rang *et al.*, 2008).

O uso metronidazol é importante para induzir a remissão da doença, leve a moderada, para o tratamento de fístulas, para inibir o crescimento bacteriano, a formação de abscessos abdominais e infecções em redor do ânus e genitais (Pithadia e Jain, 2011). Contudo, a longo prazo, é um fármaco que despoleta efeitos adversos, nomeadamente, a

sensação de sabor a metálico e amargo na boca, distúrbios gastrointestinais, sem grande severidade, sintomas a nível do sistema nervoso central e periférico, como tonturas, cefaleias e neuropatias sensitivas. É uma substância que interfere com o metabolismo do álcool, logo o seu uso concomitante deve ser estritamente proibido (Rang *et al.*, 2008). Atualmente, novas preparações IV e retais já se encontram em estudos (Pithadia e Jain, 2011).

A **nível comunitário** o farmacêutico pode dar a conhecer os possíveis efeitos secundários que possam advir do tratamento, já referidos acima, e desaconselhar na totalidade o consumo de álcool pois o seu uso concomitante com metronidazol provoca um efeito *antabus* (afrontamentos, vômitos e taquicardia) (Frances *et al.*, 2010).

A tabela 10 resume as aplicações clínicas de cada fármaco nas diferentes fases da DC.

**Tabela 10** - Fármacos usados no tratamento da DC e as suas aplicações clínicas (Pithadia e Jain, 2011).

Fármacos	Formas da DC			Cortico-dependentes	Cortico-resistentes	Manutenção	Remissão
	Ligeira	Moderada	Grave				
<b>5-ASA</b>	X	X				X	
<b>Mesalazina</b>	X	X				X	
<b>Corticosteróides</b>		X	X	X	X		X
<b>Budesonida</b>	X	X					X
<b>AZA e 6-MP</b>		X	XX			X	
<b>MTX</b>		X	X			X	
<b>Infliximab</b>		X	X			X	
<b>Adalimumab</b>		X	X			X	
<b>Metronidazol</b>	X	X					X

#### 4.2. Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico na DC passa por uma abordagem mais racional e nutricional da questão. A assistência nutricional e terapêutica constituem uma parte integrante na gestão dos utentes com DC. Deficiências nutricionais muito observadas nesta patologia resultam da redução do apetite, da má absorção, de efeitos secundários

dos medicamentos e da própria inflamação característica da doença ativa (Donnellan *et al.*, 2013).

Regra geral, os indivíduos com DII, adquirem conceitos erráticos em relação ao papel dos alimentos e da nutrição. Muitas vezes são confundidos devido a opiniões de terceiros, meios de comunicação e agentes de saúde. Assim, torna-se imperativo que a “educação é a forma fundamental de intervenção nutricional.” (Beyer, 2010).

A dieta e certos nutrientes exercem um papel importante na manutenção e indução da remissão da doença. Uma temática bastante debatida nas últimas três décadas tem sido a capacidade da nutrição entérica e parentérica induzir a remissão da doença, como tratamento primário, em pacientes com DC ativa (Beyer, 2010; Cabre e Domenech, 2012). Até a data têm sido realizados estudos que tentam comprovar este envolvimento, mas os resultados têm sido inconclusivos e imprecisos devido a uma série de parâmetros, nomeadamente, ao reduzido número de pacientes voluntários, a diferenças no planeamento dos estudos, na gravidade e localização da doença, diferenças nas fórmulas nutricionais e devido à impossibilidade de se poder confirmar se a dieta oral foi devidamente cumprida. Este tipo de avaliação torna-se, ainda, mais complicado devido ao fato da evolução natural da doença ser acompanhada por exacerbações e remissões, e da diversidade genética, que alteram o perfil das respostas dos pacientes. Contudo, na sequência de vários estudos realizados, cinco diferentes perspectivas sobre a temática da nutrição entérica e parentérica foram registadas (Beyer, 2010; Donnellan *et al.*, 2013):

- 1ª) O suporte nutricional com nutrição entérica ou parentérica pode levar pelo menos à remissão da doença quando utilizado como única fonte de tratamento;
- 2ª) Para atingir a remissão clínica, não é necessário o repouso total do intestino, utilizando a nutrição parentérica;
- 3ª) A nutrição entérica deve ser considerada a forma de suporte nutricional de primeira linha;
- 4ª) A nutrição entérica tem potencial para reduzir alguns elementos do processo inflamatório, serve como fonte de nutrientes, poupa o uso de esteróides e altera a flora GI;
- 5ª) A nutrição entérica é aconselhada em crianças, para manter o seu crescimento e reduzir o uso de esteróides.

De uma forma geral, e como já foi referido anteriormente, um indivíduo com DC deve ter uma alimentação equilibrada, variada e saudável, com a preocupação destes consumirem as calorias suficientes, proteínas e nutrientes essenciais.

O doente deve ter consciência dos alimentos que agravam os seus sintomas e evitar a sua ingestão, procurando alternativas para receber um suporte nutricional adequado. Exemplos de episódios patológicos e possíveis resoluções nutricionais associadas são exemplificados na tabela 11.

**Tabela 11** - Várias situações recorrentes na DC e respetivas medidas de tratamento nutricional (Beyer, 2010).

Possíveis ocorrências	Resolução nutricional
Em períodos de exacerbação da doença (agudas ou graves)	Dieta deve ser ajustada consoante cada paciente
Em situações de diarreia	Redução de açúcares pouco absorvidos ou hiperosmolares e de cafeína.
Estágios agudos ou crónicos	A inflamação e a cicatriz podem resultar em obstrução parcial do intestino e neste caso é necessário a reduzir a ingestão de fibras alimentares.
Refeições	Pequenas e frequentes (> tolerância).
Ingestão	Pequenas quantidades de suplementos isotónicos e bastantes líquidos
Má absorção de gorduras	Suplementação com alimentos ricos em triglicéridos de cadeia médias (TCM), para adicionar calorias e atuar como veículo para nutrientes lipossolúveis.

Novas técnicas de tratamento nutricional estão a ser abordadas e englobam dietas orais e fórmulas com ácidos gordos ómega-3, aminoácidos específicos (por exemplo a glutamina), antioxidantes e o uso de probióticos ou prébióticos (Beyer, 2010; Head e Jurenka, 2004). Estes dois últimos estão a ser alvo de vários estudos, com o objetivo de

identificar a dose e alimentos probióticos e prébióticos mais eficazes na redução da sintomatologia da DC (Beyer, 2010). São substâncias constituídas por várias bactérias probióticas, que coabitam naturalmente na nossa microbiota, que promovem o equilíbrio e restituição da flora intestinal. Funcionam por 3 mecanismos possíveis: supressão competitiva do crescimento de bactérias patogênicas, por melhoria da barreira epitelial e da mucosa e alteração da imuno-regulação através da estimulação da secreção da imunoglobulina IgA ou redução do TNF- $\alpha$  (Head e Jurenka, 2004).

Uma parte importante do tratamento não farmacológico é suplementar a alimentação com suplementos multivitamínicos visto que há uma grande perda de vitaminas e minerais por parte do doente com DC. A carência das vitaminas lipossolúveis, como é o caso da vitamina A, D, E e K, de vitaminas B<sub>12</sub> e ácido fólico é bastante recorrente nestes quadros clínicos. Para pacientes que façam tratamento com Sulfassalazina torna-se importante e até mesmo vital conjugar a toma com um suplemento de ácido fólico. Estes são pacientes que podem, ainda, necessitar de receber injeções de vitamina B<sub>12</sub>. Para contornar os efeitos resultantes da diarreia aguda e persistente, a toma de suplementos de zinco e magnésio são muito eficazes (Frances *et al.*, 2010; Hark e Deen, 2007).

A **nível comunitário**, o farmacêutico pode e deve aconselhar todos os passos acima descritos e encorajar sempre hábitos saudáveis, como uma vida ativa, uma alimentação saudável, evitar alimentos que piorem o seu estado de saúde e deixar de fumar (Frances *et al.*, 2010).

#### **4.3. Tratamento cirúrgico**

O tratamento cirúrgico tem um papel importante, ainda que diverso, na DC. É um tipo de tratamento que está reservado às complicações da doença, nomeadamente, as obstruções e complicações supurativas, e está indicado na doença refratária ao tratamento médico (Frances *et al.*, 2010).

Estas intervenções são frequentemente necessárias, mas sempre que possível evitadas, dada à elevada taxa de recorrência/remissão do processo inflamatório. Por este motivo, são cirurgias que devem ser bem pensadas e selecionadas. Contudo, ainda assim cerca de 75% dos doentes são submetidos à cirurgia, pelo menos uma vez, embora a tendência no futuro seja a de reduzir estas intervenções. Estas abordagens cirúrgicas são realizadas

com o intuito de poupar e conservar a maior extensão de intestino possível, especialmente quando há envolvimento do intestino delgado. Destas intervenções, por vezes, resulta a perda de mais de 100cm do intestino, levando ao síndrome do intestino curto, que se caracteriza por problemas de má absorção e diarreias (Frances *et al.*, 2010).

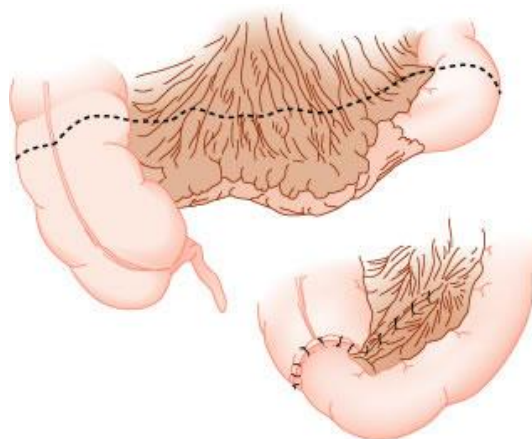
É um tratamento que tem sido em muitas ocasiões inevitável mas que só deve ser realizado numa ou mais das seguintes situações:

- ✓ Instabilidade clínica;
- ✓ Obstrução intestinal, total ou parcial;
- ✓ Fístulas entéricas;
- ✓ Abscessos e massas inflamatórias;
- ✓ Hemorragias;
- ✓ Perfuração;
- ✓ Displasia de alto grau confirmada, displasia associada a lesão ou massa (DALM);
- ✓ Neoplasia maligna, confirmada ou suspeita;
- ✓ Atraso no crescimento em crianças, apesar do tratamento clínico e suporte nutricional.

Relativamente às intervenções cirúrgicas, existem 3 cirurgias que se destacam nesta patologia, são elas: **resseção segmentar do intestino delgado, colectomia abdominal total e proctocolectomia total com ileostomia.**

#### **4.3.1. Resseção segmentar do intestino delgado**

A resseção segmentar do intestino delgado tem sido a principal abordagem cirúrgica, na DC. É uma intervenção que consiste na remoção parcial ou total do intestino delgado, onde, normalmente o cirurgião faz a resseção do intestino, 5 a 10 cm acima e abaixo da parte lesada, visível ao microscópio. A taxa de recorrência dos sintomas é de cerca de 10% por ano, o que não implica nova reintervenção cirúrgica. Esta é uma cirurgia indicada em situações de oclusão intestinal, fístulas, abscessos, perfurações e hemorragias (Daller *et al.*, 2013).



**Figura 14** - Ressecção segmentar do intestino delgado (Adaptado de <http://www.misodor.com>).

Os riscos associados a esta intervenção são (Daller *et al.*, 2013):

- ✓ Aparecimento de hérnia incisional
- ✓ Danos em órgãos vizinhos
- ✓ Episódios de diarreia
- ✓ Fibrose de tecidos vizinhos que podem originar futuras oclusões intestinais;
- ✓ Síndrome do intestino curto
- ✓ Deiscência da sutura
- ✓ Infecções de feridas

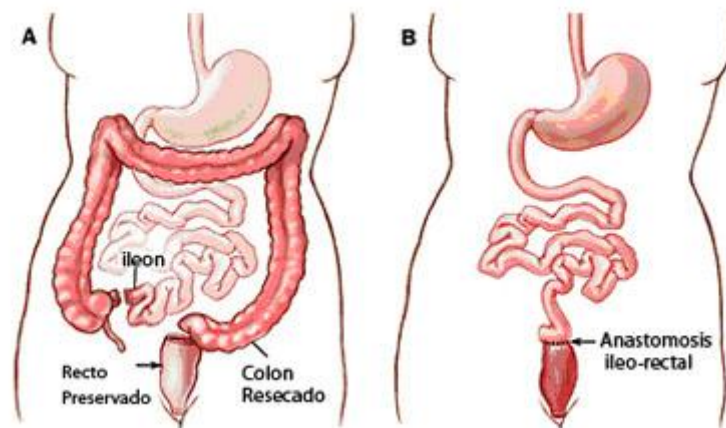
A nível pré-operatório, o doente deve suspender a toma de anti-coagulantes, se for esse o caso, se for fumador deve parar de fumar, comer alimentos ricos em fibras e beber muitos líquidos. No dia anterior à cirurgia deve beber apenas líquidos claros, fazer uma complementação terapêutica para limpeza dos intestinos e não beber, nem comer nada nas 12 horas antes da intervenção (Daller *et al.*, 2013; Frances *et al.*, 2010).

A nível pós-operatório, a permanência no hospital é relativamente curta (3 a 7 dias), excetuando quando a cirurgia envolve a remoção de uma grande parte do intestino. No 2º ou 3º dia, o paciente já pode começar a beber líquidos claros e, gradualmente, serão introduzidos na dieta alimentos cada vez mais espessos. O utente pode ainda ter que receber nutrição parentérica por via IV, quando uma grande quantidade de intestino foi retirada (Frances *et al.*, 2010).

Quanto à recuperação, esta depende de paciente para paciente mas é relativamente rápida e em muitos casos, o paciente pode retornar à sua vida cotidiana sem grandes alterações (Daller *et al.*, 2013).

#### 4.3.2. Colectomia abdominal total

É uma cirurgia que consiste na remoção do intestino grosso, pelo que o intestino delgado será posteriormente anastomosado ao reto (aCowles *et al.*, 2012).



**Figura 15 - A:** antes da colectomia abdominal total; **B:** depois da colectomia abdominal total já com a anastomose íleo-retal (Adaptado de <http://www.coloproctologiauc.cl/2008/12/colectomia-total/>).

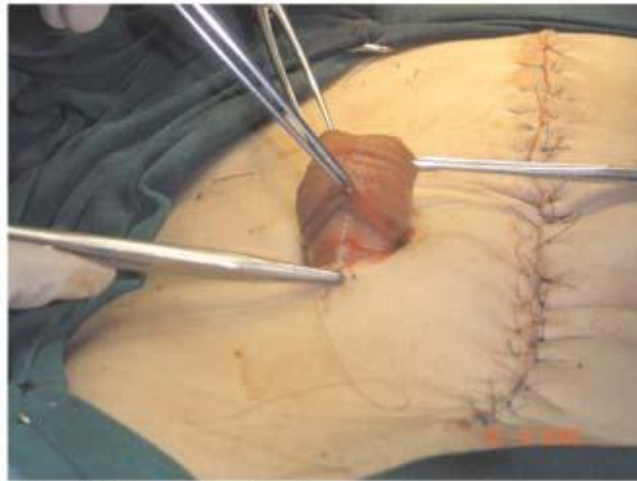
Os riscos destas cirurgias envolvem (aCowles *et al.*, 2012):

- ✓ Sangramento no interior do ventre
- ✓ Danos de órgãos vizinhos
- ✓ Cicatrização de tecidos que provocam obstrução do intestino delgado
- ✓ Anastomose
- ✓ Deiscência
- ✓ Infecção de feridas

A nível pré e pós-operatório as condições são idênticas às anteriores e a taxa de recuperação é praticamente total, com a retoma da sua vida do dia-a-dia normalizada (aCowles *et al.*, 2012).

### 4.3.3. Proctocolectomia total com ileostomia

Este tipo de cirurgia consiste na remoção do cólon e reto, com a realização de uma ileostomia, sendo que o paciente irá ficar com um saco coletor de fezes, que o acompanhará para toda a vida (bCowles *et al.*, 2012; Frances *et al.*, 2010).



**Figura 16** - Ileostomia (Adaptado de Andrade e Pereira, 2007).



**Figura 17** - Saco coletor de fezes ligado ao intestino delgado (Adaptado de <http://www.seleccoes.pt/ileostomia>).

Os riscos associados a esta intervenção direcionam-se para (bCowles *et al.*, 2012):

- ✓ Sangramento no interior do ventre
- ✓ Danos dos órgãos mais próximos
- ✓ Infecções, incluindo, trato respiratório, urinário
- ✓ Tecido cicatrizado que provoca bloqueio do intestino
- ✓ Má cicatrização da ferida
- ✓ Má absorção de nutrientes dos alimentos
- ✓ “Fantasma reto” – sensação que o reto ainda lá está

A nível pré e pós-operatório as indicações são semelhantes às anteriores, tal como a recuperação (bCowles *et al.*, 2012).

### III. Conclusão

A DC está associada a uma taxa de morbidade significativa, principalmente nos países industrializados, com sequelas que podem ser fatais (Rubin e Palazza, 2006).

Apesar da investigação científica ao nível das DII, atualmente, ainda, não se consegue dar recomendações específicas às famílias dos pacientes, no que concerne a conselhos genéticos ou ambientais. Contudo, a descoberta de certos polimorfismos indicam que a inflamação transmural do cólon é causada por defeitos na imunidade inata e pelo acesso de bactérias às camadas mais profundas da parede intestinal. Mas novos estudos e investigações são necessários para melhor esclarecer estes mecanismos (Naser *et al.*, 2012).

Nos últimos anos uma grande quantidade de pesquisa tem sido realizada, dedicada ao diagnóstico, com o objetivo de prever o curso da doença e determinação da sua atividade. Resultados promissores foram obtidos mas a falta de especificidade continua a ser uma barreira que impede esses mesmos recursos estudados na prática clínica (Vilela *et al.*, 2012).

Os tratamentos convencionais têm sido parcialmente bem sucedidos, ao reduzirem as crises agudas e prolongando a remissão da doença. Regra geral, o tratamento é iniciado com a Azatioprina, Infliximab e o Metotrexato, que são medicamentos usados no tratamento de manutenção das formas moderada a grave na DC.

Quando o tratamento farmacológico não é suficiente, o tratamento cirúrgico surge como uma alternativa, muitas vezes inevitável. A intervenção cirúrgica permite remover a inflamação localizada mas não tem caráter curativo, ou seja, não intervem em nada para determinar as causas da DC (Head e Jurenka, 2004).

Novas terapias têm sido alvo de investigação, bem como outros fatores que se pensa estarem envolvidos na etiopatogenia da doença, como alterações na dieta de um paciente, a reposição de nutrientes em défice no organismo, o uso de probióticos, entre outros fatores, que se acredita que sejam importantes para repor o equilíbrio num sistema extremamente desequilibrado e debilitado (Head e Jurenka, 2004).

#### IV. Bibliografia

Arosa, F., A. e Cardoso, E., M. (2007). Linfócitos T. *In: Arosa, F., A., Cardoso, E., M., e Pacheco, F., C. (Ed.). Fundamentos de Imunologia*. Lisboa, Lidel, pp. 127-145.

Baliellas, C., Xiol, X., Barenys, M., *et al.* (1996). Infectious gastroenteritis in relapses of inflammatory bowel disease. Therapeutic implications. *Revista Espanola Enfermedades Digestivas*, 88, pp. 419-422.

Baron, S., Turck, D., Leplat, C., *et al.* (2005). Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*, 54, pp. 357-363.

Beaugerie, L., e Sokol, H. (2012). Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World Journal of Gastroenterology*, 7; 18(29), pp. 3806-3813.

Benchimol, E., Seow, C., Otley, A., *et al.* (2009). Budesonide for maintenance of remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Systems* (1): CD002913.

Bya, L., M., e Krueger, G., R., F. (2007). Sistema gastrointestinal. *In: Bya, L., M. e Krueger, G., R., F. (Ed.). Atlas de Patologia Humana de Netter*. São Paulo, Artmed, pp. 114-115, 127.

Beyer, P., L. (2010). Tratamento médico nutricional para doenças do trato gastrointestinal inferior. *In: Mahan, L., K. e Escott-Stump, S. (Ed.). Alimentos, Nutrição e Dietoterapia*. 12ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, pp. 689-695.

Bilate, A., M., B. (2007). Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêuticas. *Reumatologia Clínica*, 8(2), pp. 47-51.

Blain, A., Cattan, S., Beaugerie, L., *et al.* (2002). Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clinical Nutrition*, 21, pp. 51-57.

Cabre, E., e Domenech, E. (2012). Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 7; 18(29), pp. 3814-3822.

Cario, E., (2010). Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: A decade later. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(9), pp. 1583-1597.

Chamberlin, W., M. e Naser, S., A. (2006). Integrating theories of the etiology of Crohn's disease. On the etiology of Crohn's disease: questioning the hypotheses. *Medical Science Monitor*, 12(2), pp. 27-33.

Chapman-Kiddell, C., A., Davies, P., S., W., Gillen, L., *et al.* (2010). Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*, 16, pp. 137-15.

Cino, M., e Greenberg, G. (2002). Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *American Journal Gastroenterology*, (97), pp. 915-921.

Colectomia Total. [Em linha]. Disponível em <<http://www.coloproctologiauc.cl/2008/12/colectomia-total>>. [Consultado em 31/08/2013].

Collins, F., S.. Polymorphisms. [Online]. Disponível em <<http://www.genome.gov/Glossary/index.cfm?id=160>> [Consultado em 20/08/2013].

Cornish, J., A., Tan, E., Simillis, C., *et al.* (2008). The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *American Journal Gastroenterology*, 103, pp. 2394-2400.

aCowles, R., A., *et al.* (2012). Total abdominal colectomy. [Em linha]. Disponível em <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007379.htm>>. [Consultado em 02/07/2013].

bCowles, R., A., *et al.* (2012). Total proctocolectomy with ileostomy. [Em linha]. Disponível em < <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007381.htm> >. [Consultado em 02/07/2013].

Desreumaux, P., Brandt, E., Gambiez, L., *et al.* (1997). Distinct cytokine patterns in early and chronic ileal lesions of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 113, pp. 118-126.

Doença de Crohn. [Em linha]. Disponível em < <http://www.misodor.com>>. [Consultado em 31/08/2013].

Dohi, T., Fujihashi, K., Kiyono, H., *et al.* (2000). Mice deficient in Th1- and Th2-type cytokines develop distinct forms of hapten-induced colitis. *Gastroenterology*, 119, pp.724-733.

Donnellan, C., F., Yann, L., H., e Lai, S. (2013). Nutritional management of Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(3), pp. 231-242.

Frances, D., Monahan, F., Sharon, A., *et al.* (2010). Problemas do intestino. In: Monahan, F., D., Sands, J., K., Neighbors, M., *et al.* (Ed.). *Enfermagem Médico-Cirúrgica. Perspectivas de Saúde e Doenças*. 8ª edição. Loures, Lusodidacta, Volume III, pp. 1284-1291.

Franchimont, D., Vermeire, S., El Housni, H., *et al.* (2004). Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*, pp. 987-992.

Gilat, T., Hacoheh, D., Lilos, P., *et al.* (1987). Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scandinavian Journal Gastroenterology*, 22(8), pp. 1009-1024.

Girardin, S., E., Boneca, I., G., Viala, J., *et al.* (2003). Nod2 Is a General Sensor of Peptidoglycan through Muramyl Dipeptide (MDP) Detection. *The Journal of Biological Chemistry*, pp. 8869-8872.

Gribar, S., C., Anand, R., J., Sodhi, C., P., *et al.* (2008). The role of epithelial Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of intestinal inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 83(3), pp. 493-498.

Hampe, J., Cuthbert, A., Croucher, PJ., *et al.* (2001). Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet*, pp. 1925-1928.

Hansen, T., S., Jess, T., Vind, I. (2011) Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *Journal Crohns Colitis*, **5**, pp. 577-584.

Hark, L., e Deen, D. (2007). Nutrição para doenças do trato digestivo. *In*: Hark, L., e Deen, D. (Ed.). *Saúde e Nutrição*. Porto, Dorling Kindersley, pp. 233.

Head, K., N., D., Jurenka, J., M., T. (2004). Inflammatory bowel disease part II: Crohn's Disease – pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative Medicine Review*, 9(4), pp. 360-401.

Heresbach, D., Gicquel-Douabin, V., Birebent, B., *et al.* (2004). NOD2/CARD15 gene polymorphisms in Crohn's disease: a genotype-phenotype analysis. *European Journal Gastroenterology Hepatology*, pp. 55-62.

Hou, J., K., Abraham, B., e El-Serag, H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *American Journal Gastroenterology*, 106, pp. 563-573.

Hugot, J., P., Chamaillard, M., Zouali, H., *et al.* (2001). Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411, pp. 599-603.

Ileostomia. [Em linha]. Disponível em <<http://www.seleccoes.pt/ileostomia>>. [Consultado em 31/08/2013].

Iqbal, N., Oliver, J., R., Wagner, F., H., *et al.* (2002). T helper 1 and T helper 2 cells are pathogenic in an antigen-specific model of colitis. *Journal Experience Medical*, 195, pp. 71-84.

Information strategy. [Em linha]. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-98802007000100010&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-98802007000100010&script=sci_arttext)>. Mensal. [Consultado em 31/8/2013].

Itagaki, M., Saruta, M., Linuma, T., *et al.* (2012). Infliximab- and Immunosuppressant-Resistant Crohn's Disease Successfully Treated with Adsorptive Granulocyte Apheresis Combined with Prednisolone. *Case Reports in Gastroenterology*, 6, pp.118-123.

Daller, J., A., *et al.* (2013). Small bowel resection. [Em linha]. Disponível em <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002943.htm>>. [Consultado em 02/07/2013].

Kaplan, G., G., Jackson, T., Sands, B., E., *et al.*, (2008). The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *American Journal Gastroenterology*, 103, pp. 2925-2931.

Klement, E., Cohen, R., V., Boxman, J., *et al.* (2004). Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80, pp. 1342-1352.

Kumar, H., Kawai, T., e Akira, S. (2009). Pathogen recognition in the innate immune response. *Biochemical Journal*, 420, pp. 1-16.

Lahiff, C., Safaie, P., Awais, A., *et al.* (2013). The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37(8), pp. 786-794.

Lennard-Jones, J., E. (1989). Classification of Inflammatory Bowel Disease. *Scandinavian Journal Gastroenterology*, 170, pp. 2-6.

Lesage, S., Zouali, H., Cézard, JP., *et al.* (2002). CARD15/NOD2 Mutational Analysis and Genotype-Phenotype Correlation in 612 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Human Genetics*, 70, pp. 845-857.

MacPherson, A., Khoo, UY., Forgacs, I., *et al.* (1996). Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria. *Gut*, pp. 365-375.

Mainardi, E., Villanacci, V., Bassotti, G., *et al.* (2007). Diagnostic value of serological assays in pediatric inflammatory bowel disorders. *Department of Clinical Pathology*, 75(4), pp. 210-214.

MedlinePlus: Ulcerative colitis. . [Em linha]. Disponível em <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19308.htm>>. [Consultado em 16/01/2013].

MedlinePlus: Crohn's disease – affected areas. [Em linha]. Disponível em <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/19293.htm>>. [Consultado em 16/01/2013].

Molnár, T., Farkas, K., Nyári, T., *et al.* (2012). Frequency and Predictors of loss of Response to Infliximab or Adalimumab in Crohn's Disease after One-Year Treatment Period – A Single Center Experience. *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*, 21(3), pp. 265-269.

Murphy, H., S., e Ward, P., A. (2006). Inflamação. In: Rubin, E., Gorstein, F., Rubin, R., *et al.* (Ed.). *Patologia. Bases Clinicopatológicas da Medicina*. 4ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 45-46.

Naser, S., A., Arce, M., Khaja, A., *et al.* (2012). Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 18(5), pp. 412-424.

Nielsen, O., H., Bjerrum, J., T., Csillag, C., *et al.* (2009). Influence of smoking on colonic gene expression profile in Crohn's disease. *PLoS One*, 4(7), pp. e6210.

Nielsen, O., H., Bjerrum, J., T., Herfarth, H., *et al.* (2013). Recent Advances Using Immunomodulators for Inflammatory Bowel Disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 53(6), pp. 575-588.

Noguchi, E., Homma, Y., Kang, X., *et al.* (2009). A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. *National Institutes of Health*, 10(5), pp. 471-479.

Nos, P., e Domènech, E. (2011). Management of Crohn's disease in smokers: Is an alternative approach necessary? *World Journal Gastroenterology*, 17, pp. 3567-3574.

Ogura, Y., Bonen, D., K., Inohara, N., *et al.* (2001). A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411, pp. 603-606.

Pacheco, F., C. e Cardoso, E., M. (2007). Imunidade inata e adaptativa. *In: Arosa, F., A., Cardoso, E., M., e Pacheco, F., C. (Ed.). Fundamentos de Imunologia*. Lisboa, Lidel, pp. 35-60.

Page, C., P., Curtis, M., L., Suiter, M., C., *et al.* (1999). As drogas e o sistema gastrointestinal. *In: Page, C., P., Curtis, M., L., Suiter, M., C., et al. (Ed.). Farmacologia Integrada*. São Paulo, Manole LTDA, pp. 314-315.

Peakman, M., e Vergani, D. (1999). Imunidade: proteção física e humoral. *In: Peakman, M., e Vergani, D. (Ed.). Imunologia Básica e Clínica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 9-19.

Pearson, M., Teahon, K., Levi, A., J., *et al.* (1993). Food intolerance and Crohn's disease. *Gut*, 34, pp. 783-787.

Panaccione, R., Colombel, J., F., Sandborn, W., J., *et al.* (2010). Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, 31, pp. 1296-1309.

Peluso, I., Pallone, F., e Monteleone, G. (2006). Interleukin-12 and Th1 immune response in crohn's disease: pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World Journal of Gastroenterology*, 12(35), pp. 5606-5610.

Pithadia, A., B., e Jain, S. (2011). Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports*, 63, pp. 629-642.

Prantera, C., e Marconi, S. (2013) Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemic activity. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(2), pp. 137-156.

Rameshshanker, R., e Arebi, N. (2012). Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World Journal of Gastroenterology*, 16, 4(6), pp. 201-211.

Rang. H., P., Dale, M., M., Ritter, J., M., *et al.* (2008). Trato gastrointestinal. In: Rang. H., P., Dale, M., M., Ritter, J., M., *et al.* (Ed.). *Farmacologia*. 6ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, pp. 104-106, 240-244, 363-364, 395-396, 427-435, 663-664, 699-700, 772-774.

Rosinach, M., Maurer, A., Domnech, E., *et al.* (2002). Es necesario suprimir los lacteos de la dieta en los brotes de actividad de enfermedad inflamatoria intestinal? *Gastroenterology Hepatololy*, 25, pp. 198-199.

Rubin, E., e Palazza, J., P. (2006). Doença intestinal inflamatória. In: Rubin, E., Gorstein, F., Rubin, R., *et al.* (Ed.). *Patologia. Bases clinicopatológicas da Medicina*. 4ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 710, 725-730.

Rutgeerts, P., e Geboes, K. (2001). Understanding inflammatory bowel disease – the clinician's perspective. *European Journal Surgery Supplement*, 586, pp. 66-72.

Russel, M., G., Volovics, A., Schoon, E., J., *et al.* (1998). Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflammatory Bowel Disease*, 4, pp. 182–186.

Satsangi, J., Silverberg, M., S., Vermeire, S., *et al.* (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6), pp. 749-753.

Seow, C., Benchimol, E., Griffiths, A., *et al.* (2008). Budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database System* (10): CD007698.

Sérgio, J., S., Coutinho, I., e Marques, S. (2004). Aparelho Digestivo. *In: Sérgio, J., S., Coutinho, I., e Marques, S. (Ed.). Fundamentos da Patologia para Técnicos de Saúde.* 2ª edição. Loures, Lusociência, pp. 148-149

Schoon, E., Bollani, S., Mills, P., *et al.* (2005). Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, (3), pp. 113-121.

Scribano, M., L., e Prantera, C. (2013). Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 19(5), pp.648-653.

Siddique, I., Alazmi, W., Al-Ali, J., *et al.* (2012). Clinical epidemiology of Crohn's disease in Arabs based on the Montreal Classification. *Inflammatory Bowel Disease*, 18(9), pp. 1689-1697.

Sinh, P., Barrett, T., A., e Yun, L. (2011). Clostridium difficile Infection and Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenteroogyl Research and Practice*, pp. 136-064.

Stevens, A., e Lowe, J. (2002). O trato alimentar. *In: Stevens, A., e Lowe, J. (Ed.). Patologia.* 2ª edição. Brasil, Manole, pp. 257-258, 268.

Takeuchi, K., Smale, S., Premchand, P., *et al.* (2006). Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology Hepatology*, 4, pp. 196-202.

Torres, U., S., Rodrigues, J., O., Junqueira, M., S., *et al.* (2010). The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arquivos de Gastroenterologia*, 47(3), pp. 279-284.

Tsianos, E., V., Katsanos, K., H., e Tsianos, V., E. (2012). Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 18(2), pp.105-118.

Van Assche, G., Dignass, A., Panes, J., *et al.* (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn`s and Colitis*, 4(1), pp. 7-27.

Vermeire, S., e Rutgeerts, P. (2004). Antibody responses in Crohn`s disease. *Gastroenterology*, pp. 601-604.

Vilela, E., G., Torres, H., O., G., Martins, F., P., *et al.* (2012). Evaluation of inflammatory activity in Crohn`s disease and ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 18(9), pp. 872-881.

Zareie, M., Singh, PK., Irvine, EJ., *et al.* (2001). Monocyte/ macrophage activation by normal bacteria and bacterial products: implications for altered epithelial function in Crohn`s disease. *American Journal of Pathology*, pp. 1101-1109.

## V. ANEXOS

## 1. Anexo 1

**Table 1 Infective causes of inflammation which mimic inflammatory bowel disease**

<b>Infective cause</b>	<b>Endoscopic appearance</b>
<u>Salmonella</u>	<u>Friable mucosa with haemorrhages in ileum and colon</u>
<u>Shigella</u>	<u>Patchy intense erythema in ileum and colon</u>
Campylobacter	Erythema and ulcers in colon
<u>E.coli 0157:H7</u>	<u>Mild to moderately severe colitis</u>
<u>Yersinia</u>	<u>Patchy colitis with ileal aphthoid ulcers</u>
<u>C.difficile</u>	<u>Pseudo membranes and predominantly left side colitis</u>
Klebsiella	Haemorrhagic colitis
<u>Mycobacterium</u>	<u>Transverse or circumferential ulcers ileum</u>
<u>Neisseria</u>	<u>Proctitis with ulcers and peri anal disease</u>
<u>Chlamydia</u>	<u>Peri anal abscess, ulcer and fistula</u>
Treponema	Proctitis with ulcers and peri anal disease
<u>Schistosoma</u>	<u>Extensive colitis, may be segmental with polyps</u>
<u>Entamoeba</u>	<u>Acute colitis and ulcers</u>
Herpes	Proctitis with rectal ulcers and perianal disease
<u>Cytomegalovirus</u>	<u>Colitis with punched out shallow ulcers</u>
Aspergillus	Ulcers with bleeding
Histoplasma	Predominantly right side colitis

Adaptado de Rameshshanker e Arebi, 2012.