UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA - DEFAR
CURSO DE FARMÁCIA

MAYKE DA SILVA HUBNER

REAÇÕES ADVERSAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Ouro Preto
2024

MAYKE DA SILVA HUBNER

REAÇÕES ADVERSAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia, da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharelado em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Juliana Figueira da Silva.

Ouro Preto
2024

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

H879r Hubner, Mayke da Silva.
Reações adversas no tratamento da doença inflamatória intestinal [manuscrito]: uma revisão da literatura. / Mayke da Silva Hubner. - 2024.
60 f.: il.: tab..

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Figueira da Silva.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Intestinos - Doenças. 2. Crohn, Doença de. 3. Colite ulcerativa. 4. Medicamentos - Efeitos colaterais. I. da Silva, Juliana Figueira. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.34

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mayke da Silva Hubner

Reações Adversas no Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal: Uma revisão da Literatura

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal
de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista

Aprovada em 26 de fevereiro de 2024

Membros da banca

Profa. Dra. Juliana Figueira da Silva - Orientador(a) (Universidade Federal de Ouro Preto)
Profa. Dra. Nancy Scardua Binda (Universidade Federal de Ouro Preto)
Doutoranda Ana Caroline Nogueira Souza (Universidade Federal de Minas Gerais)

Profa. Dra. Juliana Figueira da Silva, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 27/02/2024

Documento assinado eletronicamente por **Juliana Figueira da Silva**, **PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 27/02/2024, às 19:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0 , informando o código verificador **0674873** e o código CRC **D06AE135**.

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35402-163
Telefone: (31)3559-1069 - www.ufop.br

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela saúde e a vida durante toda a minha caminhada nesses anos, nesta cidade incrível e que me acolheu tão bem. Ahh Ouro Preto!! Foi um marco muito importante na minha vida e que levarei na bagagem as melhores memórias e experiências possíveis.

A minha mãe Norma, por todo cuidado e incentivo desde o primário, onde tudo se iniciou. Amo muito você!!

Aos meus lindos avós Irany, Nancy, João e José (in memorian), por sempre estarem presentes, por toda a sabedoria transmitida nesses 27 anos de vivências, todo o carinho atribuído, o amor de vocês foi muito fundamental.

Aos meus familiares maternos e paternos, Silva e Hubner, por todas as orações, a torcida e todo o suporte a distância, em especial às minhas tias Lessandra, Lúcia e Niusa.

Aos meus bons e grandes amigos, a minha segunda família ouropretana, Amanda, Duda e Karine, sempre presentes em todo o processo, vivenciaram comigo todos os momentos de alegria, desafios, risos e choros, gratidão à vocês!!

Ao eterno 16.1, por toda a construção criada juntos desde o começo, saudades de vocês!

Aos colegas e amigos da Casa 4, onde morei todo o percurso desta jornada que se aproxima ao fim, agradeço!

A equipe da Droga Rede, em especial a Ana (farmacêutica) que se esforçou, se preocupou em tentar ser a melhor possível, quanto ao repasse das experiências, do conhecimento e por todo zelo durante os 8 meses que seguem até os dias de hoje. Uma referência pra mim como profissional, por todo cuidado com cada paciente e comigo, grato demais.

A minha orientadora Juliana, por toda a paciência, cuidado, incentivo e por não ter desistido mediante as dificuldades que surgiram na nossa trajetória. Muito obrigado!

A todos que fizeram parte, a Escola de Farmácia e a cidade de Ouro Preto, meu sincero agradecimento!!! Levarei na bagagem boas histórias, memórias, vivências, muito aprendizado e a sensação de que tudo valeu a pena.

Salute a tutti!!!

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) representadas pela Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU) tem apresentado nos últimos anos, um crescimento mundial. No Brasil e no mundo são escassos os estudos e dados sobre as DII's, pelo fato de serem pouco conhecidas. O estudo teve como objetivo identificar as principais reações adversas com base nos medicamentos utilizados para o tratamento da DII, estabelecendo as principais Reações Adversas Medicamentosas (RAM'S), os medicamentos mais utilizados e os dados demográficos dos pacientes com as DII's. Buscou-se por artigos nas bases de dados Scielo, Pubmed e Clinical Trials com os descritores: Doença Inflamatória Intestinal e/ou Doença de Crohn e/ou Retocolite Ulcerativa e/ou Reações Adversas e/ou Tratamento, que abordassem de forma clara, as principais doenças inflamatórias intestinais, a metodologia, os principais medicamentos utilizados para o tratamento da DII, contendo as RAM's mais frequentes, e através das bases de dados, após os critérios de inclusão e exclusão 12 artigos foram selecionados para a revisão integrativa. Diante dos 12 estudos selecionados, em média 53,66% dos pacientes eram mulheres, 61% homens, faixa etária média >40 anos, predominância de não fumantes e indivíduos brancos, sendo em média 62,6% acometidos pela Doença de Crohn, enquanto 37,4% Retocolite Ulcerativa. Os medicamentos mais utilizados pertenciam a três classes farmacológicas: aminossalicilatos, imunobiológicos e imunossupressores. Azatioprina (AZA), Infliximabe (IFX) e Vedolizumabe (VED), foram os principais medicamentos a desencadearem reações adversas medicamentosas, brandas, moderadas e graves. Diante do exposto, as principais doenças inflamatórias intestinais são Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa, ambas apresentam inúmeras particularidades e similaridades entre elas, além de afetarem milhões de indivíduos mundialmente. Entre as classes de medicamentos mais utilizadas, Imunossupressores e Imunobiológicos se sobressaíram, sendo essas evidenciadas para o tratamento da patologia de grau moderada a grave. Com o tratamento medicamentoso, reações adversas podem acabar se manifestando, o fármaco Infliximabe foi o principal responsável por desencadear estas RAM's.

Palavras Chaves: Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, Reações adversas medicamentosa e Tratamento.

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) represented by Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) have shown worldwide growth in recent years. In Brazil and around the world, there are few studies and data on IBD, due to the fact that they are little known. The study aimed to identify the main adverse reactions based on the medications used to treat IBD, establishing the main Adverse Drug Reactions (ADRs), the most used medications and the demographic data of patients with IBD. We searched for articles in the Scielo, Pubmed and Clinical Trials databases with the descriptors: Inflammatory Bowel Disease and/or Crohn's Disease and/or Ulcerative Colitis and/or Adverse Reactions and/or Treatment, which clearly addressed the main inflammatory intestinal diseases, the methodology, the main medications used to treat IBD, containing the most frequent ADRs, and through the databases, after the inclusion and exclusion criteria, 12 articles were selected for the integrative review. In view of the 12 selected studies, on average 53.66% of patients were women, 61% men, average age >40 years, predominance of non-smokers and white individuals, with an average of 62.6% affected by Crohn's Disease, while 37.4% Ulcerative colitis. The most used medications belonged to three pharmacological classes: aminosalicylates, immunobiologicals and immunosuppressants. Azathioprine (AZA), Infliximab (IFX) and Vedolizumab (VED) were the main medications to trigger mild, moderate and severe adverse drug reactions. In view of the above, the main inflammatory intestinal diseases are Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, both of which have numerous particularities and similarities between them, in addition to affecting millions of individuals worldwide. Among the most used classes of medications, Immunosuppressants and Immunobiologicals stood out, which are used to treat moderate to severe pathology. With drug treatment, adverse reactions may end up manifesting themselves, the drug Infliximab was mainly responsible for triggering these ADRs.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Adverse Drug Reactions and Treatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação da Doença de Cronh de acordo com Montreal, 2005 18
Tabela 2- Classes dos medicamentos utilizados para tratamento da doença de Crohn, com sua respectiva indicação de gravidade e complicações 21
Tabela 3 - Classificação da RCU de acordo com a Sociedade Brasileira de Coloproctologia 25
Tabela 4- Índice de atividade inflamatória da RCU.....26
Tabela 5- Escore de Atividade Inflamatória Intestinal da RCU 26
Tabela 6- Classes dos medicamentos utilizados para tratamento da Retocolite Ulcerativa, com sua respectiva indicação de gravidade e complicações 29
Tabela 7- Fármacos utilizados para o tratamento da DII 31
Tabela 8 - Identificação dos estudos incluídos na revisão integrativa 37
Tabela 9- Dados Demográficos 40
Tabela 10- Eficácia Terapêutica 42
Tabela 11- Principais reações adversas medicamentosas 45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Diferenciação entre Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn 16
Figura 2- Tipos da Doença de Crohn 18
Figura 3- Tipos da Retocolite Ulcerativa.....25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA	Mesalazina
AINEs	Anti-inflamatório não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ADA	Adalimumabe
CONASS	Conselho Nacional de Secretários da Saúde
CU	Colite Ulcerativa
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
GI	Gastrointestinal
IFX	Infliximabe
IL-1β	Interleucina 1beta
IL-6	Interleucina-6
lPCR	Proteína C-Reativa
Pubmed	PublicMedline
TNFa	Fator de Necrose Tumoral
RAM's	Reações Adversas a Medicamentos
RCU	Retocolite Ulcerativa
Scielo	Scientific Electronic Library Online

SUS	Sistema Único de Saúde
VED	Vedolizumabe

SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO 12
2. OBJETIVOS 13
2.1 Objetivo Geral 13
2.2. Objetivos Específicos 13
3. REFERENCIAL TEÓRICO 14
3.1 Epidemiologia 14
3.2 Doença Inflamatória Intestinal 15
3.3 Doença de Crohn 16
3.3.1 Sinais e Sintomas 17
3.3.2 Classificação 18
3.3.3 Causas 19
3.3.4 Diagnóstico 19
3.3.5 Tratamento Farmacológico 20
3.3.6 Tratamento conservador não farmacológico 22
3.3.7 Tratamento cirúrgico 23
3.4 Retocolite Ulcerativa 23
3.4.1 Sinais e Sintomas 24
3.4.2 Classificação 24
3.4.3 Causas 27
3.4.4 Diagnóstico 28
3.4.5 Tratamento farmacológico 28
3.4.6 Tratamento conservador não farmacológico 29
3.4.7 Tratamento Cirúrgico 30
3.5 Classes Farmacológicas utilizadas no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal 30
4. MATERIAIS E MÉTODOS 33
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES 34
6. CONCLUSÃO 49
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 50

1. INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) corresponde a um grupo de enfermidades autoimunes, crônicas e que podem apresentar várias recidivas, assim como uma resposta imune desregulada da mucosa do trato intestinal, sendo as principais: a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) (VASCONCELOS, et al.,2018; CARVALHO, et al., 2022).

Clinicamente, a DC e a RCU apresentam similaridades na sintomatologia, como diarreia, hematoquezia e dor abdominal, porém se diferem quanto à localização e à profundidade da inflamação no trato gastrintestinal, assim como a prevalência das complicações (KIM; CHEON, et al., 2017).

Nos dias atuais, a etiologia ainda é um mistério, e os eventos fisiopatológicos que deflagram a DII também são desconhecidos (KIM; CHEON, 2017). Sabe-se que alguns fatores ambientais podem estar relacionados ao desenvolvimento das DII's, no que se refere: à localização geográfica, o tabagismo, o etilismo, a apendicectomia, o estresse, a depressão, a atividade física e padrão de sono e principalmente a alimentação (KHORSHIDI M et al., 2020).

A incidência e a morbidade da DII estão em ascensão nesses últimos anos, representando uma epidemia mundial (ZHOU et al., 2017). Os maiores índices estão vinculados aos países ocidentalizados, localizados especificamente no Norte europeu, Estados Unidos e Austrália (KHORSHIDI M et al., 2020). De acordo com a literatura, a DII é pouco conhecida, apresenta particularidades e especificidades em seu manejo, e por conseguintes problemas relacionados aos medicamentos também específicos. Portanto, é importante que o farmacêutico esteja atento às possíveis Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) que podem ocorrer durante ou após o tratamento e ao perfil clínico deste paciente no intuito de realizar uma boa Atenção Farmacêutica. Com isso, o farmacêutico estará auxiliando no tratamento farmacológico e assim irá corroborar para a redução da sintomatologia, garantindo segurança e posteriormente assegurando a qualidade de vida do paciente de acordo com a melhor evidência científica.

Por se tratar das reações adversas medicamentosas, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2011), as RAM's são respostas

indesejáveis ou prejudiciais que podem ser desencadeadas por determinado medicamento, empregado de maneira profilática, para fins de diagnóstico ou alteração de funções fisiológicas, apresentando uma relação específica causal entre o fármaco e as ocorrências. Contudo, toda reação adversa é considerada um evento adverso, porém nem todo evento adverso é uma reação medicamentosa, enquanto o evento adverso pode ser definido como complicações não desejadas oriundas do cuidado prestado ao paciente, não atribuídas à evolução natural da doença base.

Diante do exposto, o presente estudo, com base em uma revisão da literatura, através de 12 artigos selecionados, tem o intuito de identificar, descrever e discutir os principais medicamentos utilizados para a DII, os dados demográficos de seus usuários e as principais reações adversas medicamentosas desencadeadas por determinados medicamentos/classes farmacológicas, abrangendo principalmente, os aminossalicilatos, corticoides, imunossupressores e imunobiológicos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar as principais reações adversas medicamentosas no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal no Mundo.

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever informações epidemiológicas referentes às diferentes DIIs nos últimos onze anos;
- Descrever e discutir os principais medicamentos utilizados no tratamento da DII;

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Epidemiologia

As doenças inflamatórias intestinais acometem principalmente jovens, entre a segunda e a terceira década de vida, ou seja, na sua fase produtiva, com alto potencial de recidivas, podendo desencadear manifestações clínicas graves conduzindo, desta maneira, a um grande impacto na qualidade de vida dos mesmos (SAIRENJI et al.,2017).

Dados da literatura mostram que a faixa etária da DII apresenta um padrão de incidência bimodal, com picos observados, variando entre 15 e 30 anos, e posteriormente entre 50 e 70 anos. Contudo, vale ressaltar que essas doenças inflamatórias intestinais podem afetar indivíduos de qualquer faixa etária, não sendo exclusivas desses intervalos específicos (FALCÃO; MARTINELLI, 2016). Os indivíduos com a DII apresentam uma maior probabilidade de desenvolvimento de câncer colorretal (CCR), sendo 8% para Doença de Crohn e 18% para Retocolite Ulcerativa, após 30 anos da doença (POCHARD et al., 2018).

Existem evidências de que a prevalência das doenças inflamatórias intestinais apresenta proporções maiores nos grandes centros urbanos e cidades costeiras em comparação com as zonas rurais, assim como em indivíduos de classes socioeconômicas mais altas.

A ocorrência das DII, seja Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa é um processo contínuo. As enfermidades estão presentes em todo o mundo, mas sua distribuição, tanto em incidência como em prevalência, não é homogênea (CARDOZO; SOBRADO, 2015). A prevalência e incidência da RCU é crescente mundialmente, tanto que ela é considerada uma doença global, afetando 1 a cada 3 pacientes a cada 100 mil habitantes (PRAVDA, 2019). Por outro lado, a DC afeta 1,5 - 213 pessoas a cada 100 mil habitantes, dependendo da localização da enfermidade e do estilo de vida do indivíduo (SENSIB, et al. 2020).

Segundo a Sociedade Brasileira de Coloproctologia (2020), estima-se que as doenças inflamatórias intestinais acometem mais de 5 milhões de pessoas mundialmente. No Brasil, verifica-se que a ocorrência de novos casos de doença de

Crohn e retocolite ulcerativa fica em torno de 7 para cada 100 mil habitantes, enquanto nos países desenvolvidos, incluindo Canadá, EUA e outros países do continente europeu a prevalência pode afetar aproximadamente 120/130 indivíduos para cada 100 mil habitantes. Nos países orientais a incidência é rara (PARK; JEEN, 2019). Enquanto nos países ocidentais 0,5% da população adulta apresenta diagnóstico para DII (MAGRO et al., 2018).

No Brasil e na América Latina, a taxa de incidência de DII ainda é emergente se comparado mundialmente (KOTZE, 2020), além de se ter mais mulheres com diagnóstico para a DII, principalmente para doença de Crohn (MATSUOKA K, et al., 2018; FUMERY, et al., 2018)

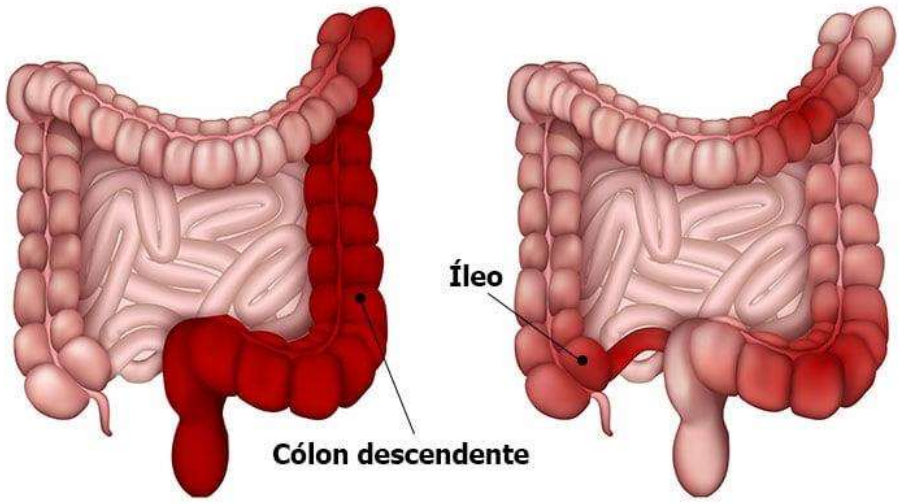
3.2 Doença Inflamatória Intestinal

As doenças inflamatórias intestinais são desordens inflamatórias crônicas complexas de causa desconhecida que ocorrem em um vetor geneticamente predisposto (POCHARD et al., 2018). A doença de Crohn, retocolite ulcerativa e colite indeterminada são as principais enfermidades caracterizadas por inflamações intestinais idiopáticas (SAIRENJI et al., 2017).

Ambas as enfermidades, apesar de apresentarem muitas semelhanças, se diferem principalmente quanto à sua localização e comprometimento intestinal. Na DC o processo inflamatório é de caráter descontínuo e transmural, na qual abrange todas as camadas do intestino, podendo afetar qualquer parte do sistema gastrointestinal, podendo se desenvolver desde a boca ao ânus, enquanto na RCU, o processo inflamatório é de caráter contínuo, limitado a mucosa e submucosa superficial do intestino, afetando basicamente o cólon e o reto (BILSKI et al., 2019).

Na figura 1, é possível visualizar a diferenciação entre as duas principais doenças inflamatórias intestinais.

Figura 1- Diferenciação entre Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn



Fonte: Curry e Moss, 2015.

Retocolite Ulcerativa x Doença de Crohn

3.3 Doença de Crohn

A doença de Crohn foi descrita pela primeira vez em 1939 por Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg e Gordon Oppenheimer (CROHN et al., 1932; HOOTEGEM, TRAVIS., 2020)

É definida como uma enfermidade inflamatória intestinal crônica, recorrente e pode afetar qualquer parte do sistema digestivo, sendo mais afetado o intestino delgado e o colón. É uma doença multifatorial e sua incidência varia de acordo com fatores genéticos, meio ambiente, microbiota intestinal e um possível agente infeccioso (PAPACOSTA et al., 2017).

A DII possui uma apresentação bastante característica, sendo que seu acometimento se dá de forma segmentar, com áreas entrepostas, ou seja, é caracterizada por possuir segmentos saudáveis que separam os segmentos inflamados (BEYER, 2010). A DC não apresenta cura, e o indivíduo necessita de tratamento durante toda a vida (ZHOU, et al.,2021)

Sua histopatologia está vinculada a lesões em salto e inflamação transmural em todo o sistema gastrintestinal, podendo ser identificada pela presença de granulomas nas biópsias que são realizadas. Essa inflamação pode levar a consequências irreversíveis na mucosa intestinal, como estenoses, fístulas, massas inflamatórias e abscessos (PETAGNA et al., 2020, GIACOMO CAIO et al., 2021).

A DC é uma doença multifatorial, que tem sua fisiopatologia fundamentada na inflamação tecidual. Essa inflamação está associada a uma resposta imunológica exacerbada aos antígenos bacterianos do lúmen intestinal, atraindo diversos tipos de células imunes, como linfócitos TCD4 e TCD8, linfócitos B, monócitos CD14 e células natural killers. Uma vez que, os mecanismos da imunidade inata também possuem uma importância na patogenia, como a redução da produção de muco intestinal, relacionada a variantes do gene Muc2, e alterações nas moléculas de adesão bacteriana, como em mutações do gene FUT2 (PETAGNA et al., 2020, CUSHING; HIGGINS, 2021)

3.3.1 Sinais e Sintomas

A doença de Crohn está vinculada a inúmeros sinais e sintomas de caráter sistêmico e extra intestinais afetando o dia a dia do paciente. Apresenta muitas alterações nutricionais que resultam em deficiências de micronutrientes, que em associação com o quadro sintomatológico do paciente, acaba corroborando com a diminuição na ingestão alimentar e comprometimento de estado nutricional (OLIVEIRA, et al., 2021). Assim, inúmeras manifestações clínicas se tornam presentes e características da doença inflamatória intestinal, no sistema gastrointestinal, sendo as principais: a diarreia, dor abdominal, sangramento retal, febre, perda de peso e fadiga, além de outras manifestações extra-intestinais, onde os indivíduos podem apresentar doenças de pele, doenças nos olhos e doenças nas articulações, doença no fígado, entre outras, como por exemplo a erupção de pele, inflamação ocular e artrite. (VEAUTHIER e HORNECKER , 2019).

3.3.2 Classificação

A doença de Crohn se desenvolve no intestino delgado e grosso (principalmente no íleo terminal) e na região perianal, dessa forma ela pode ser dividida em três tipos: ileal, colônica e ileocolônica (MATSUOKA K, et al., 2018).

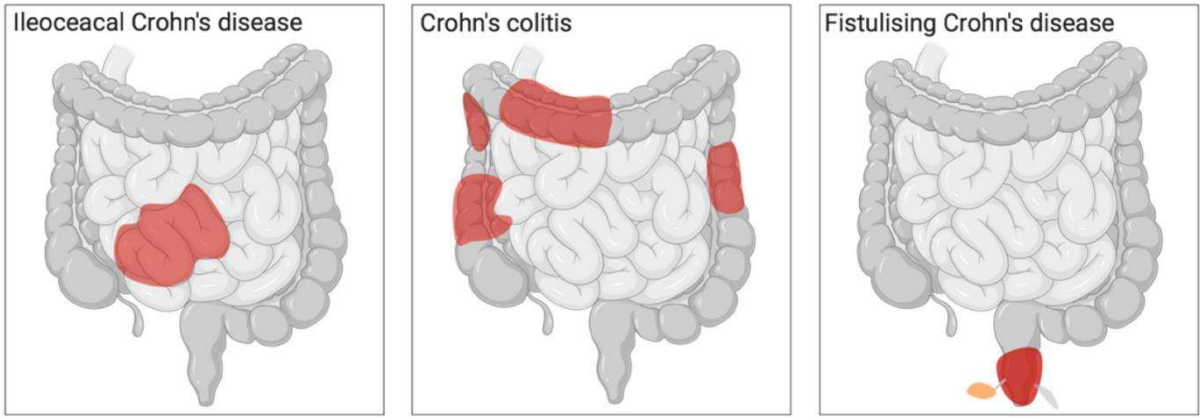


Figura 2- Tipos da Doença de Crohn

Fonte: Yeshi et al. 2020

De acordo com Montreal (2005), a doença de Crohn é classificada, através de três subdivisões, as quais compreendem características fenotípicas principais. São elas: a idade do diagnóstico, a localização topográfica e o comportamento clínico, como apresentado abaixo na tabela:

Tabela 1- Classificação da Doença de Cronh de acordo com Montreal, 2005

Idade do diagnóstico (A)	
A1 - 16 anos ou mais novo	
A2 - 17 a 40 anos	
A3 - Acima de 40 anos	
Localização (L)	**GI Superior (L4)**
L1 Íleo terminal	L1+L4 Íleo terminal + superior GI
L2 Cólon	L2+L4 Cólon + superior GI

L3 Íleo cólon	L3+L4 Íleo cólon + superior GI
L4 GI superior	
Comportamento (B)	
B1 Não estenosante Não penetrante	
B2 Estenosante	
B3 Penetrante	

Adaptado: Montreal, 2005

3.3.3 Causas

A Doença de Crohn apresenta etiologia desconhecida, mas sabe-se que fatores genéticos e ambientais estão associados, uma vez que os genes identificados sofrem mutação que afeta o mecanismo de defesa e resposta imunológica diante das bactérias (PESSOA, 2017).

Outros fatores são descritos por RIBEIRO (2009), como: a dieta, uso crônico dos anti-inflamatórios não esteroidais, tabagismo, infecções intestinais repetidas, estresse, obesidade, amamentação e vacinas. Ele ainda descreve que a ocorrência da DC em inúmeros indivíduos de uma mesma família é um indicativo de uma predisposição genética, principalmente entre irmãos.

Nota-se que a ação da nicotina no tabaco exerce a função de promoção da supressão da imunidade que está vinculada na atividade da DII (RIBEIRO, 2009; SARTOR, 2006).

3.3.4 Diagnóstico

O diagnóstico da doença de Crohn abrange múltiplos fatores, seguindo uma ordem para se obter um parecer correto. Inicialmente é realizado uma anamnese do paciente, após o exame clínico realizado pelo médico, segue-se à execução de exames complementares, como os proctológicos completos, em seguida é solicitado

exames como a endoscopia digestiva alta e colonoscopia, o tipo de exame requisitado pelo especialista médico é decidido de acordo com os sintomas e localidade de acometimento da doença.

Pode ser solicitado ainda que o paciente realize exames de ressonância magnética, tomografia computadorizada, radiografias contrastadas como o enema opaco e o de trânsito intestinal. Os exames laboratoriais e histológicos também são muito solicitados, como sangue oculto e principalmente a calprotectina fecal. (CANTARELLI et al., 2020; GARCIA PAPACOSTA et al., 2017; MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015). Por haver sintomas que são fáceis de serem confundidos com outras doenças, é muito complicado determinar o diagnóstico desta DII. Na parte laboratorial, pode ser encontrada deficiência de ferro, deficiência de vitamina B12 e elevação da Proteína C-Reativa (PCR). Pode ser utilizado também biomarcadores fecais, os quais são a calprotectina e a lactoferrina, e estas podem indicar a inflamação intestinal, apesar de não serem sensíveis para a DC (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017).

A PCR, do ponto de vista laboratorial, é um biomarcador muito importante na doença inflamatória intestinal, pois se trata de uma proteína produzida pelo fígado em decorrência de uma variedade de estímulos inflamatórios tanto crônicos quanto agudos. Citocinas associadas a DII na forma ativa como a Interleucina-6 (IL-6), Fator de necrose tumoral α (TNFα) e interleucina- 1 β (IL1β) estimulam a sua produção por hepatócitos acima dos valores de referência, marcadamente inferiores a 1mg/L. Com a doença em atividade, estes níveis podem variar entre 5- 200 mg/L, a dependendo do espectro de gravidade da doença e da capacidade do paciente de produzir a Proteína (BIANCONE et al., 2002; NASCIMENTO; JUNIOR, 2017).

3.3.5 Tratamento Farmacológico

O Tratamento farmacológico da DC é complexo, o que exige dos profissionais da área da saúde habilidades clínicas, e em casos mais acentuados, habilidades cirúrgicas. A doença de Crohn apresenta períodos de intensidade e remissão nas suas manifestações, dessa forma o tratamento da DII consiste basicamente na preservação

da integridade do sistema gastrintestinal, na prevenção e tratamento de quaisquer possíveis complicações a baixo custo, com o mínimo de efeitos colaterais e consequentemente na melhoria da qualidade de vida do paciente. Dessa forma, o tratamento será realizado de forma individualizada, de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento, levando em consideração a localização, o grau de gravidade e as complicações da doença inflamatória intestinal, uma vez que a enfermidade não apresenta cura.

Conforme descrito previamente, a farmacoterapia para a DII envolve vários tipos de medicamentos, entre eles os aminossalicilatos, corticosteróides, antimicrobianos, imunossupressores e terapia biológica (PAPACOSTA et al., 2017). Para o tratamento, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece vários medicamentos, incluindo: Adalimumabe, Azatioprina, Ciclosporina, Infliximabe, Mesalazina, Metotrexato e Sulfassalazina, segundo o Conselho Nacional de Secretários da Saúde (CONASS), 2017. Em relação ao tempo de tratamento, ele é variável para cada indivíduo, devido a tolerância da medicação em determinados organismos, o que influencia no tempo da resposta medicamentosa, além de outros fatores já mencionados.

Tabela 2- Classes dos medicamentos utilizados para tratamento da doença de Crohn, com sua respectiva indicação de gravidade e complicações

Divisão das Classes	**Indicação de acordo com a Gravidade**	**Complicação**	**Fármacos**
Aminossalicilatos	Leve a moderada	• Comprometimento colorretal;	• Balsalazida; • Sulfassalazina; • Mesalazina; • Olsalazina;
Antibióticos	Exacerbação aguda	• Megacólon tóxico; • Abcessos; • Fístulas; • Sepse.	• Metronidazol; • Ciprofloxacino.
Corticosteróides	Moderada a grave	• Redução da atividade da doença inflamatória.	• Prednisolona • Hidrocortisona; • Budesonida

Imunomoduladores	Aguda	• Tratamento de fístulas; • Recorrências clínicas e cirúrgicas;	• Azatioprina; • Mercaptopurina; • Metrotexato.
Terapia biológica	Moderada a grave	• Induzir remissão durante os períodos de exacerbação da doença;	• Infliximimabe; • Adalimumabe; • Vedolizumabe.

3.3.6 Tratamento conservador não farmacológico

O tratamento não farmacológico na doença de Crohn consiste em reeducação alimentar, acompanhada por profissional, no caso nutricionista, uma vez que é comum o desenvolvimento de deficiências nutricionais resultantes da redução do apetite, da má absorção, e do próprio efeito secundário das medicações (DONNELLAN; YANN; LAL, 2013). Alguns estudos demonstram que um indivíduo com a DC deve ter uma alimentação equilibrada, variada e saudável, com a preocupação destes consumirem as calorias suficientes, proteínas e nutrientes essenciais, desempenhando uma função primordial na manutenção e indução da remissão da doença (CABRE; DOMENECH, 2012)

O indivíduo com o tempo começa a adquirir conhecimento dos alimentos que agravam os seus sintomas e consequentemente tende a evitar a sua ingestão, procurando alternativas para receber um suporte nutricional adequado, alternando ou reeducando seus novos hábitos alimentares. Novos métodos de tratamento nutricional estão sendo descritos e inclui o uso de ácidos graxos ricos em ω-3, como o óleo de peixe, e vem apresentado resultados satisfatórios em pacientes com esta enfermidade, quando se trata de atividade da inflamação de leve e moderada. Outra possibilidade é a utilização de probióticos no prolongamento tempo de remissão (FLORA; DICHI, 2006). Estes são indivíduos que podem, ainda, precisar de ganhar suplementos de zinco, magnésio e vitamina B12, para contornar os possíveis efeitos

resultantes da diarreia aguda e persistente e da má absorção (FRANCES; MONAHAN; SHARON, 2010).

3.3.7 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico está reservado às complicações da doença como as obstruções intestinais, complicações supurativas e na doença refratária ao tratamento médico. Porém, cerca de 75% dos pacientes eventualmente necessitarão do procedimento invasivo (FRANCES; MONAHAN; SHARON, 2010).

A ressecção cirúrgica do intestino acometido é uma das alternativas de escolha para a maioria dos pacientes com DC do íleo terminal ou com ileocolite, abrangendo casos mais complicados (PETAGNA, et al., 2020). A laparoscopia, que é uma cirurgia menos invasiva, é uma das outras possibilidades para o tratamento da DC, pois apresentou vantagens a longo prazo em termos estéticos e de recuperação pós procedimento cirúrgico (PETAGNA, et al., 2020)

O procedimento cirúrgico abrange a retirada do segmento intestinal afetado, no qual compreendem dois métodos: a ressecção segmentar do intestino delgado e a colectomia abdominal total.

3.4 Retocolite Ulcerativa

A expressão “colite ulcerativa” surgiu pela primeira vez na literatura em 1875, em descrição feita por WILKS & MOXON, citados por BERK (1985), os quais foram responsáveis por sua definição e denominação posteriormente. Samuel Wilks, (1859), foi quem descreveu pela primeira vez a retocolite ulcerativa, em Londres-Inglaterra.

A RCU é uma doença inflamatória crônica do cólon e reto que geralmente se apresenta com sangramento retal, diarreia, tenesmo e, às vezes, dor abdominal baixa. Os picos de incidência ocorrem entre 15 e 45 anos (SOUZA, et al., 2016).

O processo inflamatório da RCU é contínuo, podendo desencadear lesões ulceradas pertinentes que geram acometimento limitado na mucosa e submucosa

superficial intestinal, se iniciando na região retal e tendo um quadro evolutivo cranialmente até o ceco, em condições mais acentuada e afetando principalmente o cólon e o reto.

3.4.1 Sinais e Sintomas

A retocolite ulcerativa apresenta inúmeras manifestações clínicas quando a doença está na fase ativa, como: a diarreia sanguinolenta associada com cólicas no quadrante inferior esquerdo e a urgência em evacuar sendo as sintomatologias mais comuns do quadro (KURCHAZIK, et al., 2020). Outras manifestações extra intestinais podem ser perceptíveis dependendo do quadro clínico do indivíduo, podendo desencadear patologias oculares, doenças hepáticas (colangite esclerosante primária), artropatias e manifestações dermatológicas (POPOV, et al., 2021; PABLA SCHWARTZ, 2020). Algumas lesões orais podem surgir, como: pioestomatite vegetante, espessamento da mucosa com inúmeras pústulas e erupções, são indicativos da doença inflamatória (CHANG , et al., 2019).

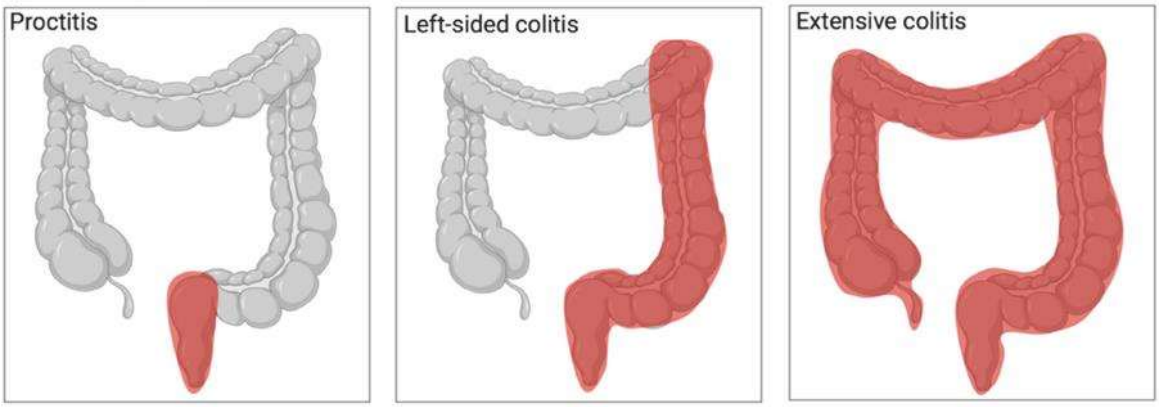
Como abordado acima, a diarreia sanguinolenta tende a ser um dos sintomas mais comuns com a doença em atividade, o que acaba desencadeando uma anemia por deficiência de ferro nestes pacientes (HIGASHIYAMA et al., 2019; KURCHAZIK, et al., 2020).

3.4.2 Classificação

De acordo com a Sociedade Brasileira de Coloproctologia (2009), a RCU é classificada em relação a sua extensão e área acometida, sendo:

- ➢ Proctite - quando apenas o reto é acometido;
- ➢ Colite esquerda – a porção esquerda do cólon é acometida;
- ➢ Pancolite - quando atinge todo o cólon.

Figura 3- Tipos da Retocolite Ulcerativa



Fonte: Yeshi, 2020

A tabela a seguir apresenta a Classificação de acordo com Montreal (2005), constando os três tipos de Retocolite Ulcerativa, a sua extensão no TGI e a gravidade da doença inflamatória.

Tabela 3 - Classificação da RCU de acordo com a Sociedade Brasileira de Coloproctologia

Classificação de Montreal	
Classificação	**Extensão**
E1 Proctite Ulcerativa	Envolvimento limitado ao reto
E2 Colite Ulcerativa (Colite Distal)	Envolvimento até a flexura esplênica
E3 Colite Ulcerativa Extensa (Pancolite)	Envolvimento proximal a flexura esplênica
Classificação	**Gravidade da doença**
S0	Remissão Clínica
S1	Leve
S2	Moderada
S3	Grave

Adaptado: Montreal, 2005.

A tabela 4, denota o Índice de Atividade Inflamatória quando a doença está ativa, manifestando os sinais e sintomas, sendo classificada de leve a grave, as condições mostradas na lacuna 1.

Tabela 4- Índice de atividade inflamatória da RCU

Índice de Atividade Inflamatória do surto agudo TRUELOVE E WITTS	**Leve**	**Moderada**	**Grave**
1. Nº evacuações diárias;	4	4-6	>6
2. Sangue vivo nas fezes;	+ -	+	++
3. Temperatura;	Normal	Valores intermediários	Média Noturna >37,5º ou 37,8º em 2 dias
4. Pulso;	Normal	Intermediário	>90bpm
5. Hemoglobina g/L;	>10,5	Intermediário	<10,5
6. VHS (mm/1ºhora)	<30	Intermediário	>30mm, 1ºhora

Adaptado: Truelove; Witts. ,1995.

A tabela 5, mostra como é realizado o Escore de Atividade Inflamatória, um parâmetro utilizado para avaliar o nível de gravidade da DII. Quanto mais pontos neste Score, mais demonstra a gravidade da doença inflamatória e que o processo inflamatório está bem incidente e possivelmente a doença em vigência.

Tabela 5- Escore de Atividade Inflamatória Intestinal da RCU

ESCORE	**Nº EVACUAÇÕES**	**SANGRAMENTO RETAL**	**ACHADOS ENDOSCÓPICOS**	**AVALIAÇÃO GLOBAL**
0	Habitual	Ausência	Ausência da doença ou inatividade.	Normal
1	1-2 vezes além do habitual	Resquícios de sangue	Eritema do padrão vascular; Leve friabilidade.	Doença Leve
2	3-4 vezes além do habitual	Sangue vivo na maioria das evacuações	Eritema evidente; Perda do padrão vascular; Erosões.	Doença Moderada
3	5 ou mais vezes além do	Evacuações apenas com	Sangramentos espontâneo;	Doença Grave

	habitual	sangue	Ulcerações.	

Escore (pontos)	Gravidade da doença
0-2	Normal remissão
3-5	Atividade Leve
6-10	Atividade Moderada
11-12	Atividade Grave

Adaptado: Schroeder; Tremaine; Ilstrup, 1987

3.4.3 Causas

A etiologia da retocolite ulcerativa ainda não foi descoberta, se assemelha com a doença de Crohn, uma vez que está relacionado com as interações entre o ambiente, fatores genéticos, a microbiota intestinal, além de uma desregulação do sistema imunológico do indivíduo (SEGAL et al., 2021).

Embora a RCU seja de etiologia desconhecida, ficou claro nos últimos 10 anos, que a doença inflamatória, resulta de uma resposta imune intestinal desregulada impulsionada por uma interação complexa entre o genótipo do vetor e a microbiota intraluminal ou outros patógenos potencialmente tóxicos (SOUZA, et al., 2016).

Segundo Cavalcante et al. (2019), práticas alimentares baseadas na dieta do ocidente, com elevado teor de açúcares, proteínas, gorduras, frutas e vegetais, juntamente com o sedentarismo, pela adesão crescente a práticas de lazer, como também a diminuição das atividades físicas regulares, podem gerar, em indivíduos geneticamente suscetíveis, mudanças na composição da microbiota do intestino e na permeabilidade intestinal proporcionando assim, processos inflamatórios na mucosa intestinal, e consequentemente o surgimento e a evolução das DII.

Os não fumantes e antigos fumantes estão mais expostos a desenvolver a retocolite ulcerativa, quando comparado aos fumantes em atividade, além de poder apresentar a DII em sua forma leve (ANANTHAKRISHAN et al., 2015). Os fatores de risco podem estar relacionados a diversas perturbações no intestino, barreiras mucosas e perturbações resultantes da microbiota intestinal. (DANESE et al., 2011).

3.4.4 Diagnóstico

Para se obter o diagnóstico da RCU, são necessários múltiplos estudos e não apenas, um único estudo investigativo. É realizado com base na anamnese global do paciente, mediante as manifestações clínicas, resultados de exames laboratoriais e achados endoscópicos, radiológicos, histológicos e principalmente através da colonoscopia com biópsias (KURCHAZIK T, et al., 2020).

Segundo KURCHAZIK T, et al., 2020, uma causa infecciosa deve ser descartada no momento inicial do diagnóstico e após sempre que surgir episódios agudos da inflamação. A realização de alguns exames é fundamental para o êxito do diagnóstico, como, a medição de parâmetros no sangue, na qual incluem: a contagem e diferencial de leucócitos, PCR e contagem de plaquetas, enquanto nos exames vinculados a coleta de fezes incluem: a calprotectina fecal e lactoferrina, sendo esse um marcador confiável de remissão, quando se obtém resultados laboratoriais entre 150 e 200µg por grama de fezes (FUMERY et al., 2018).

3.4.5 Tratamento farmacológico

O tratamento tanto farmacológico quanto não farmacológico tem como objetivos principais, induzir a remissão clínica sem o uso dos corticosteróides, com o apoio de uma equipe completa incluindo multiprofissionais, como: coloproctologista, farmacêutico, nutricionista, psicólogo, enfermeiro, gastroenterologista e demais profissionais, são de extrema importância para se obter o êxito do tratamento de maneira e com a medicação adequada, favorecendo a redução da morbimortalidade e consequentemente a melhoria na qualidade de vida do paciente.

A escolha do tratamento se baseia no grau de acometimento e da sua atividade clínica. A mesalazina é um pilar no tratamento da RCU, como já mostrado na tabela 1, ela pode ser administrada por via oral, retal, enema e tantas outras formas, sendo eficaz para a indução da remissão, como também agregam na terapia de manutenção da DII (KURCHAZIK et al., 2020; FUMERY et al.,2018).

Tabela 6- Classes dos medicamentos utilizados para tratamento da Retocolite Ulcerativa, com sua respectiva indicação de gravidade e complicações

Divisão das Classes	Indicação de acordo com a Gravidade	Complicação	Fármacos
Aminossalicilatos	Leve a moderada	• Comprometimento colorretal;	• Balsalazida; • Sulfassalazina; • Mesalazina; • Olsalazina;
Antibióticos	Exacerbação aguda	• Megacólon tóxico; • Abcessos; • Fístulas; • Sepse.	• Ciprofloxacino; • Levofloxacino; • Metronidazol; • Rifaximina.
Corticosteróides	Moderada a grave	• Redução da atividade da doença inflamatória.	• Azatioprina; • Budesonida; • Metotrexato; • Prednisona.
Imunomoduladores	Aguda	• Tratamento de fístulas; • Recorrências clínicas e cirúrgicas;	• Ciclosporina; • Tacrolimo.
Terapia biológica	Moderada a grave	• Induzir remissão durante os períodos de exacerbação da doença;	• Infliximabe; • Vedolizumabe; • Ustequinumabe; • Tofacitinibe; • Ozanimode

3.4.6 Tratamento conservador não farmacológico

O tratamento não farmacológico da RCU e DC são muito semelhantes, apesar deste responder positivamente, este não está livre de reações adversas. Diante disso, cada vez mais tem se buscado e desenvolvido meios com base no tratamento fitoterápico, como é o caso da Cúrcuma, cujo princípio ativo é a curcumina, uma planta que tem sido muito utilizada por apresentar capacidade anti-inflamatória, cicatrizante, antimicrobiana e anticancerígena devidos as substâncias presentes na cúrcuma. Os efeitos relatados têm sido abordados em vários estudos com pacientes de RCU,

indicando ser um medicamento seguro e promissor para o tratamento e remissão da DII (KADRI et al., 2016; SADEGHI et al., 2019).

3.4.7 Tratamento Cirúrgico

O procedimento cirúrgico para o tratamento da retocolite ulcerativa (RCU) tem um importante papel, à medida que a remoção de todo o cólon e o reto representa uma alternativa curativa para a doença, nos casos de doença com sintomatologia acentuada. A cirurgia na RCU está indicada nos pacientes refratários ao tratamento clínico, com elevado risco de câncer colorretal, na manifestação extra intestinal sem controle clínico, no retardo do crescimento em crianças e nas urgências como a colite aguda grave, perfuração ou hemorragia. A apendicectomia pode ter um efeito protetor contra o desenvolvimento de retocolite ulcerativa principalmente quando realizada em pacientes jovens (SAHAMI, et al., 2016).

3.5 Classes Farmacológicas utilizadas no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

A farmacoterapia para ambas as doenças inflamatórias intestinais, DC e RCU, envolvem várias classes de medicamentos, entre elas estão os aminossalicilatos, os corticosteroides, os antimicrobianos, os imunossupressores e a terapia biológica (PAPACOSTA et al., 2017). Abaixo, segue as condições para indicação de cada uma das classes no tratamento da DII:

Aminossalicilatos: São responsáveis por atuar no cólon, em especial na doença leve-moderada. Eles não suprimem o sistema imunológico, mas auxiliam na redução da inflamação.

Antibióticos: Esta classe de medicamentos contribui com a erradicação de microrganismos gram negativos na doença fistulizante, nos pacientes que são internados com a doença em quadro clínico acentuado, e nas complicações da doença e após a cirurgia.

Corticosteroides: São potentes anti-inflamatórios e têm sido empregados há muito tempo. São utilizados para induzir a remissão, ou seja, são fundamentais na

redução da inflamação, mas não devem ser usados na fase de manutenção, ou seja, a longo prazo.

Imunossupressores: São fármacos que afetam o sistema imunológico, e assim, é muito importante o acompanhamento médico. Podem ser utilizados na fase de manutenção.

Imunobiológicos: São fármacos desenvolvidos pela engenharia genética que atuam em etapas do processo inflamatório, interferindo na produção de substâncias fundamentais para a instalação da doença.

Abaixo na tabela 1, podemos visualizar os medicamentos utilizados para o tratamento da DII, juntamente com sua classe farmacológica, a posologia e a dose recomendada, além da via de administração do fármaco.

Tabela 7- Fármacos utilizados para o tratamento da DII

Classe Farmacológica	Fármaco	Dosagem	Posologia	Via de administração
Aminossalicilatos	Asacol	1600 mg	3x ao dia	Oral
	Delzicol	800 mg	3x ao dia	
	Pentasa	1 g	4x ao dia	
	Lialda	2400 a 4800 mg	1x ao dia	
	Apriso	1500 mg	1x ao dia	
	Olsalazina	1000 mg	2x ao dia	
	Balsalazida	2,25 g	3x ao dia	
	Mesalazina	800 a 2400mg	2x ao dia	

	Sulfassalazina	0,5 g 1,0 a 1,5 g	2x ao dia 4x ao dia	
Antibióticos	Metronidazol Ciprofloxacino Rifaximina	500mg/750mg 500mg/750mg 200 mg 800 mg	3x ao dia 2x ao dia 3x ao dia 2x ao dia	Oral
Corticosteróides	Hidrocortisona IV Metilprednisolona Prednisona ou Prednisolona Budesonida	300 mg 16 a 20 mg 40 a 60 mg 9 mg	3x ao dia 3x ao dia 1x ao dia 1x ao dia	Oral
Imunobiológicos	Infliximabe Adalimumabe Certolizumabe	5mg/Kg 160mg/80mg/40 mg 400 mg	2 horas A cada 2 semanas A cada duas semanas (3	Subcutânea

	Golimumabe	200mg/100mg	doses) A cada duas semanas/A cada 4 semanas	
Imunomoduladores	Azatioprina	2,5 a 3,0mg/Kg	1x ao dia	Oral
	6-mercaptopurina	1,0 a 1,5 mg/Kg	1x ao dia	Oral
	Metotrexato	15 a 25 mg	1x ao dia	Oral/subcutânea
	Ciclosporina	2 a 4 mg/Kg 6 a 8 mg/Kg	Infusão contínua (24 horas) 1x ao dia	Intravenosa Oral

Fonte: Adaptado do Manual MSD (2022)

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura que consiste em um método de pesquisa em diferentes bases de dados, cujo objetivo é juntar e sintetizar os resultados obtidos, sejam: os artigos nacionais e internacionais sobre as Doenças Inflamatórias Intestinais.

Para o desenvolvimento da revisão integrativa, algumas etapas são cruciais de acordo com Souza, Silva e Carvalho (2010), como mostrado abaixo:

➢ Elaboração da questão norteadora; caracterização das bases de dados e estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de amostragens, estudos ou a busca na literatura;

- ➢ Definição das informações a serem coletadas dos estudos selecionados;
- ➢ Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa;
- ➢ Interpretação dos resultados;
- ➢ Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Os artigos foram identificados em três bases de dados: Clinical Trials, Pubmed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), com os seguintes descritores, nos idiomas inglês e português, respectivamente: “inflammatory bowel disease”, “crohn’s diseases”, “ulcerative colitis”, “adverse reactions”, “treatment”, “doença inflamatória intestinal” e/ou “doença de Crohn” e/ou “retocolite ulcerativa” e/ou “reações adversas” e/ou “tratamento”.

Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos, como mostrado abaixo:

Critérios de Exclusão:

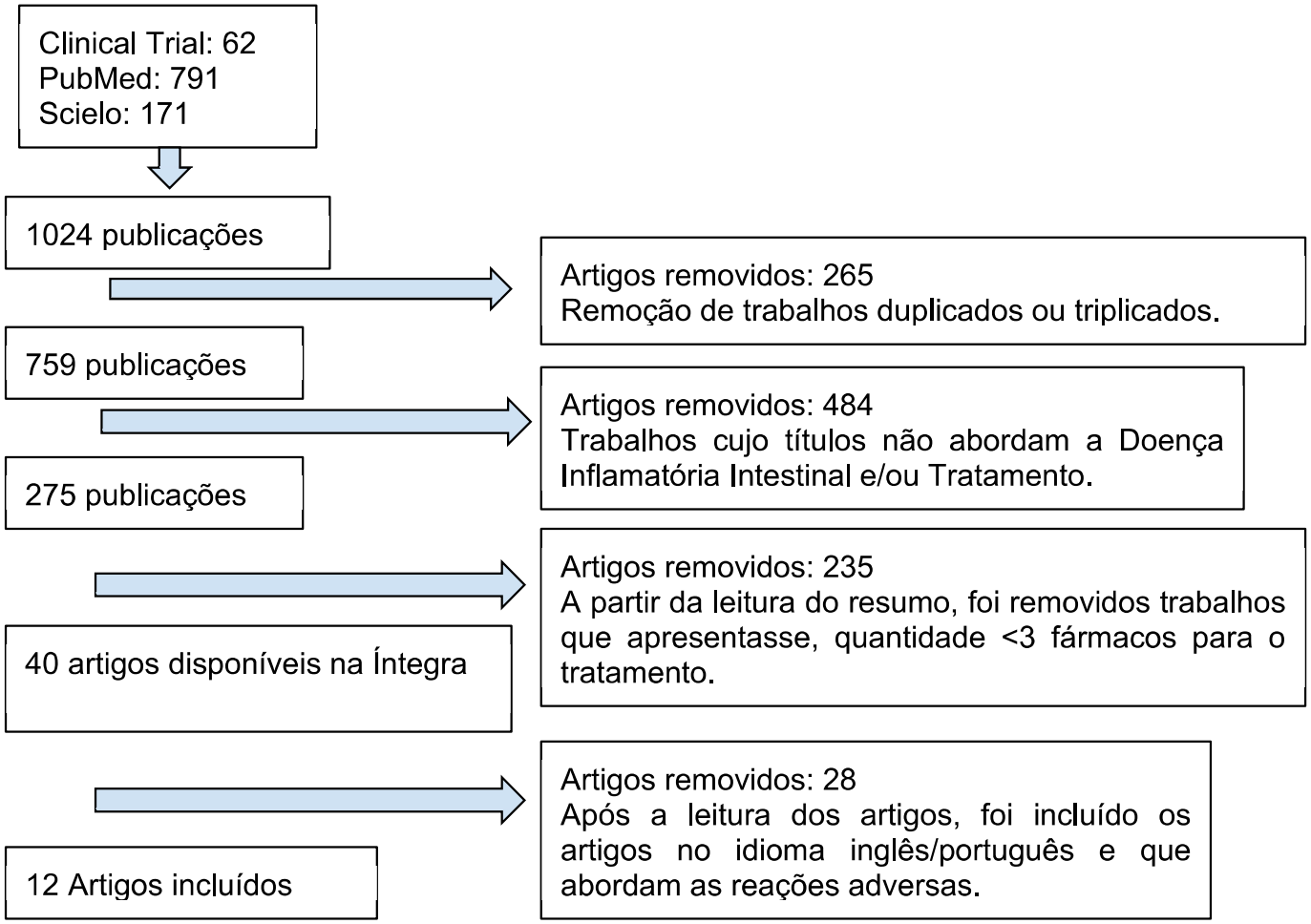
- ➢ Artigos duplicados ou triplicados nas bases de dados;
- ➢ Trabalho cujo título não aborda a doença inflamatória intestinal ou tratamento;
- ➢ Artigos que abordam uma quantidade menor que 3 medicamentos utilizados para o tratamento da DII, no respectivo estudo.
- ➢ Artigos que abordassem apenas uma das Doenças Inflamatórias Intestinais.

Critérios de inclusão:

- ➢ Artigos disponíveis na íntegra de forma gratuita nas plataformas;
- ➢ Artigos apresentados no idioma inglês ou português;
- ➢ Artigos que abordassem as reações adversas e o tratamento para a Doença Inflamatória Intestinal.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Diagrama 1 - Etapas realizadas para a revisão



Como mostrado no diagrama 1, 1024 artigos foram encontrados, sendo 791 na Pubmed, o que representa (77,24%), 171 artigos encontrados na SCIELO abrangendo (16,7%) e 62 artigos encontrados na base de dados da Clinical Trials, correspondendo a (6,06%). Após esta seleção nessas bases mencionadas acima, 265 artigos foram removidos, uma vez que apresentavam duplicidade dos trabalhos apresentados, enquanto 484 artigos foram descartados cujo título não abordava a doença inflamatória intestinal ou o tratamento recomendado no presente estudo. Posteriormente após a leitura do resumo, trabalhos que apresentassem uma quantidade inferior a 3 fármacos para o tratamento da DII, também foram descartados. Portanto, havia 40 artigos disponíveis para leitura na íntegra, assim adicionando o critério de inclusão, onde os respectivos artigos precisavam conter as possíveis reações adversas, além de serem no idioma português ou inglês. Após toda a análise, 12 artigos foram incluídos

Na Tabela 8, mostrada logo abaixo, estão os 12 artigos selecionados, identificados de (01) a (12), apresentando informações, como: Título do artigo, ano de publicação, o país onde a pesquisa foi realizada, a doença inflamatória intestinal predominante (DC ou RCU) e o tipo de delineamento.

Os artigos foram abordados de forma cronológica do mais recente para o mais antigo, sendo o artigo (01, 02 e 03), ano 2022, (04, 05 e 06), ano 2021, (07 e 08), ano 2020, (09) ano 2019, (10 e 11) ano 2015 e (12) ano 2012.

Os estudos foram realizados em diferentes países, Estados Unidos (01), Itália (02 e 06), Holanda (03,04, 05 e 12), Grécia (07), China (08 e 10), Chile (11) e Brasil (09). Com exceção dos artigos (06 e 11), a doença de Crohn foi a doença inflamatória intestinal predominante dentre artigos selecionados, como mostrado na tabela abaixo. De forma geral, os tipos de delineamentos mais expressos nos artigos selecionados foram o Estudo de Coorte e Caso Controle. O delineamento do tipo Estudo de Coorte se baseia em um método observacional onde os indivíduos são selecionados, podendo ser expostos e não expostos, sendo seguidos para avaliar a incidência da doença em determinado período. Estes estudos também podem ser utilizados para avaliar os riscos e benefícios do uso de determinada medicação (GOULART, 2014). Apresentam vantagens, como: são úteis quando os fatores de risco possuem baixa prevalência, além de fornecerem a melhor informação sobre a etiologia, incidência e história natural das doenças, por partirem de fatores de risco para a análise de desfechos posteriores, e como desvantagens: o alto custo, requerem muito tempo de observação, sujeito a perda de seguimento e outros.

Já o Caso Controle é um tipo de estudo onde selecionam-se uma população com determinado interesse (casos) e outra similar ao grupo principal, sem o desfecho de interesse (controle). Após, os dois grupos são comparados, onde se avaliam os fatores relacionados à ocorrência do desfecho pesquisado. Este tipo de estudo pode ser observacional, longitudinal e retrospectivo (Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 2016). Apresentam vantagens, como: são baratos, rápidos, úteis na investigação de causas da doença, em contrapartida, como desvantagens: não há como saber a incidência da doença e são propensos a inúmeros problemas, sejam: de amostragem, tanto os de casos como de controle; de observação e de recordação.

Neste sentido, o conhecimento adequado dos diferentes tipos de delineamentos de pesquisa é fundamental para o planejamento da pesquisa, a leitura e a sua interpretação. Além dos dois tipos de delineamentos mostrados acima, existem: os estudos experimentais dos tipos: ensaio clínico randomizado e ensaio clínico não randomizado), os estudos de Prevalência (Transversais) e as revisões sistemáticas com metanálise.

Tabela 8 - Identificação dos estudos incluídos na revisão integrativa

Artigo	Título e ano	País	Doença Predominante	Delineamento do Estudo
01	Rapid infusion of infliximimab biosimilars and the incidente and severity of infusion-related reactions in the patients with inflammatory bowel disease, 2022. DOI: 10.1111/jcpt.13779	Estados Unidos	Doença de Chron (68,6%)	Estudo de coorte retrospectivo
02	Effectiveness and Safety Profiles of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Real Life Data from an Active Pharmacovigilance Project, 2022. https://doi.org/10.3390/biomedicines10123280	Itália	Doença de Crohn (58,1 %)	Estudo observacional e prospectivo
03	Real-world experience of switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab maintenance treatment for inflammatory bowel diseases, 2022. DOI: 10.1111/apt.17153	Holanda	Doença de Crohn (60,74)	Dois estudos de Coorte prospectivo e observacional combinados.
04	Adverse Drug Reactions from Real-World Data in Infammatory Bowel Disease Patients in the IBDREAM Registry, 2021. https://doi.org/10.1007/s40264-021-01045-3	Holanda	Doença de Crohn (62,3%)	Estudo multicêntrico retrospectivo.

Artigo	Título e ano	País	Doença Predominante	Delineamento do Estudo
05	Discrepancy between patient- and healthcare provider-reported adverse drug reactions in inflammatory bowel disease patients on biological therapy, 2021. DOI: 10.1002/ueg2.12107	Holanda	Doença de Crohn (77,0%)	Estudo multicêntrico, prospectivo e de observação.
06	Real-life burden of adverse reactions to biological therapy in inflammatory bowel disease: a single centre prospective case series, 2021. DOI: 10.15386/mpr-1897	Itália	Retocolite Ulcerativa (68,0%)	Estudo de coorte prospectivo.
07	Is there a correlation between infliximab trough levels and the development of adverse events in patients with inflammatory bowel disease?, 2020. https://doi.org/10.5217/ir.2020.00042	Grécia	Doença de Crohn (73,49%)	Estudo prospectivo e retrospectivo.
08	Risk Factors Associated with Infusion Reactions to Infliximab in Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Large SingleCenter Study, 2019. DOI:10.12659/MSM.913152	China	Doença de Crohn (93,6%)	Estudo de coorte retrospectivo
09	Adverse reactions in inflammatory bowel disease treatment in a Reference Center, 2020. https://doi.org/10.26432/1809-3019.2020.65.039	Brasil	Doença de Crohn (53,62%)	Estudo observacional e analítico de pesquisa documental retrospectiva
10	The impact of glutathione S-transferase genotype and phenotype on adverse drug reactions to azathioprine in patients with inflammatory bowel disease, 2015.	China	Doença de Crohn (77,7%)	Estudo retrospectivo.

Artigo	Título e ano	País	Doença Predominante	Delineamento do Estudo
	http://dx.doi.org/10.1016/j.jphs.2015.02.013			
11	Adverse events in the pharmacological therapy of inflammatory bowel disease, 2015 http://dx.doi.org/10.4067/50034-98872015000100001	Chile	Retocolite Ulcerativa (74%)	Estudo descritivo, retrospectivo e transversal
12	Sex-dimorphic adverse drug reactions to immune suppressive agents in inflammatory bowel disease, 2012. doi:10.3748/wjg.v18.i47.6967	Holanda	Doença de Crohn (68,6%)	Estudo retrospectivo

Na tabela 9, logo abaixo, corresponde aos Dados Demográficos dos pacientes, divididos em 5 colunas, identificados quanto ao (sexo, faixa etária, raça, condição de fumante e duração da DII) analisados de acordo com os 12 estudos.

Verifica-se que em relação ao sexo os artigos (01, 02, 07, 08, 09 e 10), obtiveram maioridade masculina, enquanto nos estudos (03, 04, 05 e 06,11 e 12) predominância feminina.

Em relação à faixa etária, de acordo com os dados analisados, a média foi em indivíduos igual ou acima de 40 anos. Apenas os artigos (01, 08 e 10) que a média foi inferior a esta faixa etária.

No que se refere, a duração média da DII, apenas seis estudos demonstraram esses dados, são eles: (02, 03, 05, 06, 07 e 12).

No quesito raça, na grande maioria dos estudos analisados não foi especificado, com exceção do (01 e 09). Por último, no critério de condição do fumante, metade dos artigos denotavam esta informação, sendo a predominância em

todos em que o indivíduo alegava ser não fumante, são eles: (01, 02, 03, 05, 07 e 11), como podemos averiguar na tabela abaixo.

Tabela 9- Dados Demográficos

Artigo	Sexo Predominante	Faixa Etária Média Predominante	Raça	Condição de Fumante
01	Masculino (46,3%)	33 anos	Branca	Não fumante (63,4%) Ex-fumante (24,2%) Fumante (12,4%)
02	Masculino (58,5%)	44 anos (29-58)	-	Não fumante (62,8%) Ex-fumante (15,7%) Fumante (21,5%)
03	Feminino (54,1%)	46 anos (30-62)	-	Não Fumante (87,8%) Fumante (12,2%)
04	Feminino (56,0%)	45 anos	-	-
05	Feminino (50,5%)	42 anos	-	Não fumante (63,7%) Ex-fumante (19,8%) Fumante (19,3%)
06	Feminino (52%)	43 anos	-	-
07	Masculino (63%)	43 anos	-	Não fumante (36,0%) Ex-fumante (27,0%) Fumante (35,0%)
08	Masculino (71,8%)	22 anos	-	-
09	Masculino (63,0%)	>40 anos	Não brancos (65,95%) Brancos (34,05%)	-
10	Masculino (63,4%)	32 anos	-	-
11	Ferminino (55,06%)	17-40 anos	-	Não fumante (78,34%) Ex-fumante (10,7%)

Artigo	Sexo Predominante	Faixa Etária Média Predominante	Raça	Condição de Fumante
				Fumante (10,96%)
12	Feminino (54,3%)	42-43 anos	-	-

De acordo com os estudos, há uma equivalência no que se refere ao sexo dos pacientes. Porém, nos estudos de Santos et. al (2015) e de Castro et. al (2015), o sexo feminino foi predominante, uma vez que no primeiro estudo, a DC também foi predominante nas mulheres o que está de acordo com o trabalho.

De acordo com o (DATASUS, 2017), um estudo realizado entre os anos de 2008-2017, obtiveram inúmeros resultados no que se refere aos dados demográficos, inclusive da idade média, a predominância no estudo foi de 44 anos para RCU e 40 anos para DC, enquanto para indivíduos <19 anos a incidência foi bem menor, quando comparada aos pacientes >50 anos. Se compararmos com os resultados obtidos no nosso estudo, os achados se assemelham e estão de acordo, com exceção do estudo (01, 08 e 10), onde a idade média é inferior aos 35 anos. Neste mesmo estudo, houve um crescimento tanto na população masculina quanto feminina, porém uma incidência maior neste último.

Um estudo realizado em um centro de Gastroenterologia no oeste do Paraná, mostra que a DII foi mais predominante em indivíduos brancos 64% e menos abrangente nas outras etnias. Nos artigos selecionados do estudo, apresentou uma escassez desses dados, apenas nos estudos (01 e 09) que mostravam esses dados, o que reflete aos achados no estudo do Paraná, portanto, conforme a literatura médica, nota-se uma maior incidência da DII sobre pessoas brancas (SAIRENJI et al., 2017). No caso do estudo citado acima, esta incidência pode estar vinculada ao processo de colonização da região, que segundo o (IBGE, 2021) 75,1% são declarados brancos.

Quanto a condição do indivíduo ser fumante, este mesmo estudo do Paraná, abrangendo 50 pacientes, apresentou dados condizentes aos achados da tabela 9, a grande maioria dos estudos citados acima na tabela, que obtiveram esses dados, a maioria são pacientes declarados não fumantes, enquanto no estudo do oeste paranaense apenas 2% foram declarados tabagistas, em contrapartida um estudo

terciário envolvendo 43 pacientes no Rio de Janeiro, mostrou que quase 33% desse grupo era ou foram tabagistas, e os demais nunca foram declarados fumantes (ELIA et al., 2007). Os autores observaram que na RCU, o tabagismo apresenta um efeito protetor, com redução do desenvolvimento da DII, mesmo em indivíduos que pararam de fumar, com possíveis riscos estimados em 60% do desenvolvimento da doença entre os ex-fumantes, se comparados aos que nunca fumaram em nenhuma fase da vida (KHASAWNEH et al., 2017). Por outro lado, na DC, a exposição ao tabaco já apresenta um efeito prejudicial aos pacientes, elevando o risco de recaídas, hospitalização e terapia cirúrgica, sendo que os fumantes ativos podem apresentar um risco considerável de desenvolver está DII, se comparado aos que nunca fumaram (KHASAWNEH et al., 2017).

Na tabela 10, compreende dados que foram extraídos dos artigos selecionados, com relevância para essa revisão como: a abrangência do serviço de saúde que originou os dados coletados, o número total de pacientes que fizeram parte do estudo, os três medicamentos mais utilizados para o tratamento da doença inflamatória intestinal, expressos nos estudos, (sejam administrados individualmente ou em associação com outros medicamentos para tratamento da DII), e suas respectivas classes farmacológicas. Os artigos (02, 04, 05, 06, 09, 11 e 12) **abrange os três medicamentos mais** utilizados no tratamento da DII, referente a cada estudo, enquanto nos artigos (01, 03, 07, 08, 10), tem um medicamento que foi o parâmetro do estudo, onde 100% dos pacientes já realizavam o tratamento com este fármaco, porém associado a demais medicamentos, como mostrado na tabela abaixo.

Tabela 10- Eficácia Terapêutica

Artigo	Abrangência	Número total de pacientes	Medicamentos mais utilizados	Classe Farmacológica
01	Ambulatório de Gastroenterologia do Centro Médico da Universidade de Vermont (EUA)	188	Infliximabe (100%) Azatioprina (3,7%) Prednisona (3,2 %)	Imunobiológico Imunossupressor Corticosteróide
02	Hospital Universitário de	675	Adalimumabe (39,9%) Infliximabe (33,3%)	Imunobiológico

	Messina		Vedolizumabe (21,5%)	
03	1-Centro Terciário de Referência em DII 2- Outros centros médicos (Holanda)	135	Vedolizumabe (100%) Mesalazina (14,8%) Budesonida (5,9%)	Imunobiológico Aminossalicilato Corticosteróide
04	5 Hospitais de pacientes com DII, através do registro multicêntrico IBDREAM	2993	Mesalazina oral (49,4%) Infliximabe (48,8%) Azatioprina (48,5%)	Aminossalicilato Imunobiológico Imunossupressor
05	Monitor biológico holandês (Questionário da WEB)	182	Infliximabe (60%) Adalimumabe (30%) Vedolizumabe (9%)	Imunobiológicos
06	Hospital Digestivo - Unidade de Fisiopatologia do Hospital Universidade Mater Domini	68	Infliximab Remicade (38,54%) Adalimumabe (27,08%) Vedolizumabe (12,5%)	Imunobiológicos
07	Hospital Universitário de Heraklion (Grécia)	83	Infliximabe (100%) Azatioprina (82,75%) Metotrexato (17,25%)	Imunobiológico Imunossupressor Imunossupressor
08	Departamento de Gastroenterologia do Décimo Hospital do Povo de Shangai, afiliado a Universidade de Tongji (China)	330	Infliximabe (100%) Azatioprina (62,1%) Metotrexato (8,5%)	Imunobiológico Imunossupressor Imunossupressor
09	Ambulatório de Referência de DII de Santa Casa de Misericórdia (Vitória-ES)	138	Azatioprina (53,62%) (Infliximabe, (Adalimumabe, Vedolizumabe, Ustequimumabe) (48,8%) 5-ASA (35,5%)	Imunossupressor Imunobiológico Aminossalicilato
10	Ambulatório de Gastroenterologia do Primeiro Hospital Filiado da	112	Azatioprina (100%) 5-ASA (20,5%) Infliximabe (13,4%)	Imunossupressor Aminossalicilato Imunobiológico

	Universidade Sun Yatesen, Guangzhou (China)			
11	Clínica privada de Las Condes (Chile)	364	5-ASA (92%) Budesonida (61%) Infliximabe (14,77%)	Aminossalicilato Corticosteróide Imunobiológico
12	Hospital de Referência (Identificados por meio de sistema eletrônico (Holanda)	843	Metotrexato (21,0%) (Azatioprina, 6-mercaptopurina e 6-tioguanina) (65,0%) Ciclosporina (5,0%)	Imunossupressor

A tabela 11 identifica os principais efeitos adversos ou reações adversas do medicamento que foi mais evidenciado, ou seja foi o principal responsável por desencadear as RAM'S, sejam elas: brandas, moderadas e graves, de acordo com os estudos. Alguns foram administrados individualmente e outros em associação, para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais. Abaixo nota-se que o VED foi o principal responsável por desencadear as RAM's apenas no artigo 03, enquanto nos artigos (01, 02, 05, 06, 07 e 08), o IFX foi predominante, as reações adversas podendo ocorrer durante ou após a infusão, seguido pelo AZA (04, 09, 10, 11 e 12), como mostrado a seguir.

Com base no que foi descrito, nota-se na tabela 7, uma predominância maior da DII em países do continente europeu, asiáticos, norte-americanos e sul-americanos respectivamente, além de haver maior incidência da doença de Crohn quando se comparada a retocolite ulcerativa, uma vez que esses dados corroboram em partes com os dados da literatura, onde demonstram que no Continente Europeu e EUA, apresentam as maiores taxas de incidência e prevalência da DII, na qual nota-se que na Ásia os casos tem aumentado relativamente (SHIVASHANKAR, 2017; KOTZE, 2020; DE ALMEIDA,2017).

De acordo com BERNSTEIN et al. (2008), a Doença Inflamatória Intestinal apresenta incidência e prevalência maiores em países desenvolvidos, com grau elevado de industrialização, com populações de origem predominante, como os países do norte europeu e América do Norte, enquanto no Brasil e América Latina,

esta incidência é emergente quando comparada mundialmente. Porém registrou-se aumento considerável nessas regiões, como relatado por KOTZE (2020)

No continente norte-americano, especificamente nos Estados Unidos da América, estima-se que exista uma incidência de DC muito maior do que a RCU (FIGUEROA et al., 2005).

No Brasil, por exemplo de acordo com o DATASUS, um estudo realizado entre os anos de 2012 a 2020, mostra que entre os pacientes analisados a DC obteve um percentual muito maior em comparação com a retocolite, o que está de acordo com o artigo 9, que foi realizado no Brasil, onde a DC é predominante, embora o percentual de ambas sejam bem próximos de acordo o estudo, em contrapartida dois estudo abordam dados opostos ao encontrado no estudo, o primeiro estudo realizado por Gasparini et al. (2018), demonstra uma predominância da RCU entre os pacientes que participaram do estudo, e o segundo estudo, a Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SCBP, 2020), relata que a incidência de RCU é maior que a DC no Brasil, de acordo com os pacientes participantes do estudo.

Tabela 11- Principais reações adversas medicamentosas

Artigo	Medicamento	Brandas	Moderadas	Graves
01	Infliximabe	Erupção cutânea	Hiper/hipotensão	Anafilaxia
02	Infliximabe	Reações cutâneas (eritema, prurido e psoríase)	Infecções (herpes zoster, COVID-19 e abscesso)	Câncer colorretal
03	Vedolizumabe	Febre	Infecção trato urinário	Infecções sistema gastrintestinal
04	Azatioprina	Dor abdominal	Artralgia	Infecções fúngicas, virais e bacterianas
05	Infliximabe	Dores de cabeça	Fadiga	Infecções

06	Infliximabe	Rubor, Dispneia e Tosse	Leucopenia	Infecções bacterianas e fúngicas
07	Infliximabe	Manifestações cutâneas	Infecções de pele	Infecções respiratórias inferiores
08	Infliximabe	Prurido e Dispneia	Artralgia, febre e taquicardia	Infecções respiratórias
09	Azatioprina	Farmacodermia	Intolerância Gastrintestinal	DILI (Lesão hepática induzida por drogas)
10	Azatioprina	Gripe	Leucopenia	Toxicidade gastrintestinal
11	Azatioprina	Alopecia	Pancreatite	Leucopenia
12	Azatioprina	Reações Alérgicas	Hepatotoxicidade	Mielosupressão

Sabendo desses dados da incidência e prevalência das doenças inflamatórias no Brasil e no mundo, é muito importante identificar as classes farmacológicas juntamente com os medicamentos mais utilizados para o tratamento nestes pacientes, além das reações adversas que podem desencadear. Podemos verificar que na tabela 8, a classe de medicamentos da terapia biológica foi a mais administrada pelos pacientes do estudo, para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais. Sabe-se que os medicamentos imunobiológicos são muitos utilizados em pacientes com DII em condições variando de moderada a grave e que não respondem à terapia convencional, na qual se baseiam pelo uso dos aminossalicilatos ou imunossupressores. Além de ser muito utilizada para induzir remissão durante períodos de exacerbação da doença, quanto para a manutenção da remissão (SOBRADO; LEAL; SOBRADO, 2016), o que está de acordo com os dados do estudo da grande maioria dos artigos selecionados, ressaltando que nos artigos (05 e 06), o estudo foi realizado apenas com esta terapia biológica, na qual incluem o IFX, ADA e VDZ. Já nos artigos (01, 03, 07, 08 e 10) eles possuem algo em comum, foram usados mais de um medicamento em um mesmo paciente, sendo um desses fármacos utilizados em 100% dos pacientes do estudo.

Nos artigos (04, 09, 10 e 11) além das outras classes, teve os aminossalicilatos entre os três medicamentos mais utilizados, que normalmente são a primeira linha para o tratamento das DII, e principalmente para os casos de RCU, como abordado na literatura. Normalmente são utilizados na fase inicial da doença, quando o paciente apresenta sintomas variando de leve a moderado.

Além dessas classes mencionadas acima, o corticoide foi utilizado também como abordado no artigo (01, 03 e 11), porém combinado com outros medicamentos e com um percentual bem pequeno, se comparado com os demais, de acordo com dados da literatura é a segunda classe mais utilizada para o tratamento, atrás apenas dos aminossalicilatos, como mostrado é a primeira linha.

Fazendo uma análise com os medicamentos mais utilizados pelos pacientes em cada artigo, verificamos que o medicamento biológico IFX foi bastante utilizado, presente como o mais utilizado ou entre os três mais utilizados, o que demonstra que é muito utilizado em pacientes com DC, como mostrado nos estudo em sua grande maioria, e como relata ACCENT (2002) onde o medicamento IFX foi avaliado em diversos países, em um dos estudos multicêntricos randomizados mais importante, na qual demonstrou os inúmeros benefícios nos pacientes avaliados, incluindo a estabilidade da doença, e até a redução de possíveis complicações com fístula e estenose, o que pode justificar a constância do medicamento em vários estudos.

Analisando a tabela 10, pode-se notar que o fármaco IFX, foi o principal responsável por desencadear as RAM 's durante o tratamento da DII descritas acima, sendo predominante nos estudos (01, 02, 05, 06, 07, 08), seguido por AZA E VDZ. De acordo com a bula, importada pela Janssen (indústria farmacêutica), e aprovada pela ANVISA em 2018, o IFX pode apresentar inúmeras reações adversas durante a administração do fármaco ou posteriormente, algumas RAM'S são consideradas mais comuns, na qual incluem: infecções respiratórias (resfriado, sinusite e bronquite), náusea, vômito, tosse, tontura, erupção cutânea, cansaço, dor de cabeça e febre. Porém, outras RAM'S podem ocorrer, como: infecções graves (especialmente em pacientes com idade superior a 65 anos), incluindo tuberculose e infecções sistêmicas bacterianas, fúngicas e virais problemas pulmonares, insuficiência cardíaca congestiva, reações alérgicas, problemas no coração, problemas de pele, câncer, lesões no fígado, derrame e problema no sangue, ou seja, todos os achados descritos

na tabela 11 estão de acordo com o que é descrito na bula do medicamento. Podemos notar algo em comum, que todos os artigos, com exceção do (01), os pacientes desenvolveram algum tipo de infecção, durante a administração do infliximabe.

O AZA, foi o segundo fármaco que mais gerou reações adversas medicamentosas, sendo dominante nos estudos (04, 09, 10, 11 e 12). As RAM's descritas na tabela 11 estão condizentes com a bula deste medicamento, de acordo com a indústria farmacêutica fabricante, Laboratorio Cristália. As reações adversas mais comuns, são: infecções virais, fúngicas ou bacterianas, principalmente em pacientes transplantados que administram azatioprina concomitante a outro imunossupressor, leucopenia, náusea e trombocitopenia. Além destes sintomas, outros podem ser ocasionados, como: neoplasias, agranulocitose, pancitopenia, anemia plástica e megaloblástica, insuficiência da medula óssea, hipersensibilidade, síndrome de Steves Jhonson, necrólise epidérmica, pneumonite reversível, colestase, lesão hepática, alopecia, síndrome de sweet e teste de função hepática anormal. A sintomatologia descrita acima, está de acordo com os achados nos estudos selecionados, referente ao uso do fármaco azatioprina.

O estudo (03) foi o único que apresentou o VED como o principal medicamento causador das reações adversas medicamentosas, diferente de todos outros citados acima, onde AZA ou IFX eram os grandes responsáveis. De acordo com a bula, importada pela indústria farmacêutica Takeda Pharma Ltda, nos estudos clínicos realizados, as infecções, se baseiam principalmente no resfriado, sinusite, infecção respiratória e do trato urinário. Também foram observadas outras infecções graves, como: tuberculose, infecção generalizada, infecção generalizada por *Salmonella*, meningite por *Listeria* e colite por citomegalovírus. A anafilaxia foi uma outra RAM identificada na bula, que pode ocorrer, porém não se sabe a frequência da mesma. Os sinais e sintomas elucidados abrangem os achados, no artigo (03) da tabela 11, ou seja, a bula é condizente com o que foi encontrado.

6. CONCLUSÃO

Diante do exposto, as principais doenças inflamatórias intestinais são Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa, ambas apresentam inúmeras particularidades e similaridades entre elas, além de afetarem milhões de indivíduos mundialmente. Nos 12 estudos abordados neste trabalho, a doença de Crohn foi predominante, afetando em sua grande maioria indivíduos acima de 40 anos, sendo muito bem dividida entre o sexo masculino e feminino.

Entre as classes de medicamentos mais utilizadas, imunossupressores e Imunobiológicos se sobressaíram, sendo essas evidenciadas para o tratamento da patologia de grau moderada a grave, uma vez que a primeira escolha do tratamento convencional não tenha tido um bom êxito.

Com o tratamento medicamentoso, reações adversas podem acabar se manifestando, o fármaco Infliximabe foi o principal responsável por desencadear estas RAM's. Portanto é de grande valia que o paciente tenha um acompanhamento junto com um profissional capacitado, que a partir do diagnóstico, tenha uma escolha da terapia medicamentosa adequada, que garanta seu bem-estar, que tenha uma boa eficácia e que forneça uma boa qualidade de vida para o mesmo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANANTHAKRISHNAN, NA; VEDAMURTHY, AR Influence of environmental factors in the development and outcomes of inflammatory bowel disease.Gastroenterology & hepatology, v. 15, n. 2, p. 72, 2019

ANDRE, LM et al. Características geossociais e perda de biodiversidade subjacentes a taxas variáveis de doença inflamatória intestinal em um grande país em desenvolvimento: um estudo baseado na população, doenças inflamatórias intestinais, Volume 28, edição 11, páginas 1696–1708, https://doi.org/10.1093/ibd/izab346, 2022

BALAII H, et al. Determining the degree of adherence to treatment in inflammatory bowel disease patients. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 11(1): 39-44. Acesso em 11/05/2022, 2018

BARBALHO MB, GOULART RA, GASPARINI RG. Associations between inflammatory bowel disease and Vitamin D. Crit. Reviews in Food Science and Nutrition. DOI:10.1080/10408398.2017.1406333, 2017

BARBIERI, MA; VIOLA, A.; CICALA, G.; preocupações de segurança não detectadas, incluindo o risco de malignidade. Spina, E.; Fries, W. Eficácia e perfis de segurança de terapias biológicas na doença inflamatória intestinal: dados da vida real de um projeto de farmacovigilância ativa. biomedicamentos 10, 3280. https:// doi.org/10.3390/biomedicines10123280, 2022

BERNSTEIN, CN. et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Inflammatory bowel diseases, v. 16, n. 1, p. 112-124, 2010

Beyer PL. Tratamento médico nutricional para doenças do trato gastrointestinal inferior. In: MAHN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 689-695, 2010

BILSKI, J. et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. Biomolecules. Switzerland, v. 9, n. 12, 28 p. out. 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº. 14, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Publicado em: 08/12/2017. Edição: 235. Seção:1. Página: 201. Brasília (DF). Acesso em: 15/05/2022, 2017

BOZADA, GKE. Validación de Belief Medicines Questionnaire Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale para medir adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Gaceta Médica de Mexico. 155(2): 124-129. Acesso em 11/05/2022, 2019

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

CANTARELLI, B. C. F. et al. Evaluating inflammatory activity in crohn's disease by cross-sectional imaging techniques. Radiologia Brasileira. v.53. n.1. p.38-46. Disponível em: SciELO - Brasil - Evaluating inflammatory activity in Crohn's disease by cross-sectional imaging techniques Evaluating inflammatory activity in Crohn's disease by cross-sectional imaging techniques, 2020

CARDOZO WS, SOBRADO CW. Doença Inflamatória Intestinal. 2. ed. Barueri-SP: Manole, 2015

CARPIO, D et al. Influence of urban/rural and coastal/inland environment on the prevalence, phenotype, and clinical course of inflammatory bowel disease patients from northwest of Spain: a cross-sectional study.European Journal of Gastroenterology & Hepatology, v. 27, n. 9, p. 1030-1037, 2015

CARVALHO CL, et al. Doenças inflamatórias intestinais: uma abordagem geral.RevistaEletrônicaAcervoMédico, 2022

CASTRO FD, MAGALHÃES J, CARVALHO PB, MOREIRA MJ, MOTA P, COTTER, J. Lower levels of vitamin d correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory Bowel disease. Arq Gastroenterol.52(4):260-5. doi: 10.1590/S0004-28032015000400003, 2015

CHANG J, et al. Crohn's disease initiated with extraintestinal features. BMJ Case Rep, 12(4):e229916, 2019

CORREA BR, BECALE MS, FERREIRA FB, MARTINS FQ, LORENTZ FW. Reações adversas no tratamento da doença inflamatória intestinal em um Ambulatório de Referência. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. Acesso em 15/05/2022, 2020

COOPE, A et al. Transcriptional and molecular pathways activated in mesenteric adipose tissue and intestinal mucosa of Crohn's disease patients. International Journal of Inflammation.London,v. 2017, p. 1-10. Disponível em <https://doi.org/10.1155/2017/7646859>. Acesso em 20/05/2022, 2017

Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl J Med, 365(18):1713-1725, 2011

DATASUS. Informações em saúde. Brasília: Datasus. Disponível em http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopuf.def.Acesso em: 19 jun.2023, 2023

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

ELIA PP; FOGAÇA, HS; BARROS RG, ZALTMAN, C; ELIA, CSC. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro.Arq Gastroenterol,[s. l.], v. 44, ed. 4, p. 332-339. https://www.scielo.br/j/ag/a/LBpftgjSDNY4FHRyRNW9cNH/?lang=pt, 2007

ENTVYO - VEDOLIZUMABE: Pó liofilizado para solução injetável 300mg. Responsável técnico Alex Bernacchi. Jaguariúna - SP: Takeda Pharma Ltda. Disponível:https://assets-dam.takeda.com/raw/upload/v1675191285/legacy-

dotcom/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/ent_0720_0321_vp.pdf. Acesso em: 28 jul. 2023, 2018.

FALCÃO, LTM; MARTINELLI, VF. Associação de doença inflamatória intestinal com ansiedade e depressão: avaliação dos fatores de risco. GED gastroenterol. endosc. dig, p. 52-58, 2016

FERREIRA, GS; E. Fisiopatologia e etiologias das doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática de literatura / Fisiopatologia e etiologias das doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*, *4* (4), 17.061–17.076. https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-210, 2021

FEUERSTEIN JD, CHEIFETZ AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. Mayo Clin Proc ;89(11):1553-63, 2017

FLORA, A. P. L.; DICHI, I. Aspectos atuais na terapia nutricional da doença inflamatória intestinal. Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v.21, n.2, p.131- 137, 2006

FRANCES D, MONAHAN F, SHARON A. Problemas do intestino. In: MONAHAN, F.; SANDS, J. K.; NEIGHBORS, M.; MAREK, J. F.; GREEN, C. J. Enfermagem médico-cirúrgica: perspectivas de saúde e doença. 8 ed. Loures, Portugal: Lusodidacta, p. 1284-1291, 2010

FUMERY M, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol, 16(3):343-356, 2018

GASPARINI RG, SASSAKI LY, SAAD-HOSSNE R. Epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais no Estado de São Paulo, Brasil. *Clin Exp Gastroenterol* . 11:423-429 https://doi.org/10.2147/CEG.S176583, 2018

GIRAUD, EL, Thomas, PWA, van Lint, JA *et al.* Reações Adversas a Medicamentos de Dados do Mundo Real em Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal no Registro IBDREAM. *Drug Saf* 44 , 581–588. https://doi.org/10.1007/s40264-021-01045-3, 2021

GOULART BH, RAMSEY SD, PARVATHANENI U. Observational study designs for comparative effectiveness research: an alternative approach to close evidence gaps in head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.88(1):106-14, 2014

HOOTEGEM, T. Is Crohn's Disease a Rightly Used Eponym?.European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).Published by Oxford University Press.Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 867–871.Disponível em doi:10.1093/ecco-jcc/jjz183

HUI L, LIANG D, FANGBIN Z, YU Z, XIANG G, PINJIN H, HUICHANG B, The impact of glutathione S–transferase genotype and phenotype on the adverse drug reactions to azathioprine in patients with inflammatory bowel diseases,Journal of Pharmacological Sciences,Volume 129, Issue 2, Pages 95-100,ISSN 1347-8613, 2015

IMUNEN - AZATIOPRINA: Comprimido 50mg. Responsável técnico Dr. José Carlos Módolo. Itapira-SP: Cristália. Disponível em: https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/212/Imunen_Bula_Paciente.pdf

. Acesso em: 28 jul. 2023, 2018

KADRI, C. J., PEREIRA, J. A, CAMPOS, F. G, ORTEGA, M. M., BRAGION, C. B., & MARTINEZ, C. A. Anti-inflammatory effects of enemas containing an oily extract of curcumin in an experimental model of diversion colitis. Histology and histopathology, 32(2), 161–169. doi: 10.14670/HH-11-783, 2017

KHASAWNEH, Mais; SPENCE, Andrew D; ADDLEY, Jennifer; ALLEN, Patrick B. The role of smoking and alcohol behaviour in the management of inflammatory bowel disease.Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, [s. l.], v. 31, ed. 5, p. 553-559,. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691817301166?via%3Dihub, 2017

KASPER, D et al. Harrison's principles of internal medicine.19 ed. New York, NY, USA: Mcgraw-hill, 2015

KHORSHIDI, M. et al. A posteriori dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of observational studies. International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Boston, v. 90, n. 3-4, p. 376-384, 2020

KIM, D. H.; CHEON, J. H. Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recente advances in biologic therapies. Immune Network. Seoul, v. 17, n. 1, p. 25-40, 2017

KOTZE, P G; DAMIÃO, Aderson A O. Pesquisa em doenças inflamatórias intestinais no Brasil: um passo para o cuidado do paciente. Arquivos de Gastroenterologia, v. 57, p. 225-226, 2020

KURCHAZIK T, et al. Ulcerative Colitis-Diagnostic and Therapeutic Algorithms. DtschArztebl, 117(33-34): 564-574, 2020

LARUSSA T, BASILE A, PALLERIA C, IANELLII C, VERO A, GIUBILEI L, DE SARRO C, SURACI E, MARASCO R, IMENEO M, RUSSO E, ABENAVOLII L, Luzza F. Real-life burden of adverse reactions to biological therapy in inflammatory bowel disease: a single-centre prospective case series. Med Pharm, Jul;94(3):289-297. doi: 10.15386/mpr-1897. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34430850; PMCID: PMC8357365, 2021

MAGALHÃES J, CASTRO FD, CARVALHO PB, MACHADO JF, LEITE S, MOREIRA MJ, COTTER J. Disability in inflammatory bowel disease: translation to Portuguese and validation of the ‘‘Inflammatory Bowel Disease – Disability Score’’. GE Port J Gastroenterol, 22(1):4-14. doi: 10.1016/j. jpge.2014.10.002, 2015

MAGRO, D. O. et al. Visceral fat is increased in patients with Crohn’s disease: a comparative analysis with healthy controls. Arquivos de Gastroenterologia. v. 55, n. 2, p. 142-147, 2018

MALHEIROS APR, TEIXEIRA MG, SCANAVINI A, SILVA FEV, RODRIGUES LCO, THIERRY R, Nahas S, Cecconello I. Treatment of Crohn’s disease with in infliximab: first choice?ABCD Arq Bras Cir 22(2):101-4, 2009

MARQUES C, YAMAKI, GL.; SOUZA, MS, CASTILHO, NS.; TELES VS. Uso da curcumina no tratamento da Colite Ulcerosa. Investigação, Sociedade e Desenvolvimento , *[S. l.]* , v. 11, n. 5, pág. e49411528480. DOI: 10.33448/rsd-v11i5.28480. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28480. Acesso em: 18 jul. 2023, 2022

MATSUOKA K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol, 53(3): 305-353, 2018

MEYER, L et al. Eventos adversos associados ao tratamento da doença inflamatória intestinal. Rev.méd. Chile , Santiago, v. 143, n. 1, pág. 7-13. Disponível:<http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000100001&lng=en&nrm=iso>. acesso em 24 de julho de 2023. http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000100001, 2015

MOLODECKY NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflamma-tory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology, 142(1):46-54.e42. Acesso em: 14/05/2022, 2012

NEDEL WL, SILVEIRA F. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva, Rev Bras Ter Intensiva, 28(3):256-260 https://www.scielo.br/j/rbti/a/c3hJkx3qbXPzG3g7QthBNKd/?format=pdf&lang=pt, 2018

OLIVEIRA AB, OYKAVA CN, MIGUEL MD, ZANIN SMW, MONTRUCCIO DP. Obstáculos da atenção farmacêutica no Brasil. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, v.41, n.4, 2015

OLIVEIRA, Ja; VIEBIG, RF; NACIF, M; BAZANELLI, AP. Relação do consumo alimentar com sinais e sintomas na doença de Crohn: Relationship of food intake with signs and symptoms in Crohn's disease. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 7, n. 7, p. p.74204-74217, 27 jul. 2021

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Glossary of terms used in Pharmacovigilance. [Internet], mar. [acesso em 31/07/2023]. Disponível em: http://who-umc.org/Graphics/24729.pdf, 2015

PAPACOSTA, Nicolas Garcia et al. Doença de Crohn: um artigo de revisão.Revista de Patologia do Tocantins, v. 4, n. 2, p. 25-35, 2017

PARK, S. C.; JEEN, Y. T. Genetic studies of inflammatory bowel disease-focusing on asian patients. Cells. v. 8, n. 5, p. 1-22, Disponível emhttps://www.mdpi.com/2073-4409/8/5/404. Acesso em 05 de junho de 2021, 2019

PETAGNA L, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. Biol Direct, 15(1):23, 2020

POCHARD., C. et al. The multiple faces of inflammatory enteric glial cells: is Crohn's disease a gliopathy? American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology. United States, v. 315, n. 1, p. G1-G11, 2018

POPOV J, et al. Microbiota-Immune Interactions in Ulcerative Colitis andColitis Associated Cancer and Emerging Microbiota-Based Therapies.Int J Mol Sci, 22(21):11365, 2021

PRAVDA J. Can ulcerative colitis be cured? Discov Med, 27(149):197-200, 2019

QUARESMA AB, KAPLAN GG, KOTZE PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. Curr Opin Gastroenterol, Jul;35(4):259-264, 2019

REMICADE - INFLIXIMABE: Pó liofilizado para solução concentrada para infusão. Responsável técnico Marcos R. Pereira. São Paulo: Janssen, Disponível em: https://singularmedicamentos.fbitsstatic.net//media/BULA%20RAMICADE.pdf?origem=MediaCenter/BULA%20RAMICADE.pdf. Acesso em: 28 jul. 2023, 2018

RIBEIRO, T. C. I. Doença de Crohn: Etiologia, patogênese e suas Implicações na Terapêutica. Portugal: Universidade da Beira Interior, São Paulo: Arquivos de Gastroenterologias, v. 39, n. 2, p. 98-105, 2009

RUSCH C, WOOD M, KENNEDY AG, TOMPKINS BJ, FRASCA JD. Infusão rápida de biossimilares de infliximabe e a incidência e gravidade das reações relacionadas à infusão em pacientes com doença inflamatória intestinal.J Clin Pharm Ther, ;47(11):1851-1857. doi:10.1111/jcpt.13779, 2022

Sadeghi, N., Mansoori, A., Shayesteh, A., & Hashemi, S. J. The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis. Phytotherapy research:PTR, 34(5), 1123–1133.doi: 10.1002/ptr.6581, 2022

SAIRENJI T; COLLINS KL.; EVANS DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease.Primary Care: Clinics in Office Practice, [s. l.], v. 44, ed. 4, p. 673-692,. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095454317301045?via%3Dihub, 2017

SAHAMI S, KOOIK IA. MEIJER, SL, Van GR.; BUSKENS CJ. A ligação entre o apêndice e a colite ulcerosa: relevância clínica e potenciais mecanismos imunológicos. Am J Gastroenterol. 111, 163–69, 2016

SANTIAGO PA, MORAES CV., & SILVA LCR, Perfil epidemiológico dos casos de doença inflamatória intestinal em indivíduos na região norte do brasil. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218*, *4*(6), e463351. https://doi.org/10.47820/recima21.v4i6.3351, 2019/2022

SANTOS, DRC, CASTRO, JBR, PARENT, L. C. DOENÇA DE CROHN: ESTUDO DE CASO. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, *7*(10), 71–82. https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.2550, 2021

SARTOR, R. B. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn´s disease and ulcerative colitis. China: The American Journal of Gastroenterology, p.390-407, 2006

SEGAL JP, et al. Ulcerative colitis: an update.Clin Med (Lond), 21(2):135-139, 2021

SENSI B, et al. The Role of Inflammation in Crohn's Disease Recurrence after Surgical Treatment. J Immunol Res, 2020: 8846982, 2021

SILVA, D. C. B. da, & TANAKA, T. M. Perfil clínico e epidemiológico da Doença Inflamatória Intestinal em um centro de referência em gastroenterologia no oeste do Paraná. *E-Acadêmica*, *4*(2), e2442486. https://doi.org/10.52076/eacad-v4i2.486, 2023

SHIVASHANKAR, R et al. Incidência e Prevalência da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa no Condado de Olmsted, Minnesota de 1970 a 2010. Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 15, p. 857-863, 2017

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

SOUZA MTD, SILVA MD, CARVALHO RD. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), SciELO Brasil, v. 8, p. 102–106, 2010

TALBOT, J; ARONSON, JK (Ed.) Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice. 6 ed. Chichester/UK: Wiley-Blackwell, 2012

TIAO DK, et al. Inflammatory bowel disease pharmacist adherence counseling improves medication adherence in Crohn's disease and ulcerative colitis. Inflammatory Bowel Diseases. 23(8): 1257-1261. Acesso em 11/05/2022, 2017

THOMAS PWA, ROMKENS TEH, WEST RL, RUSSEL MGVM, JANSEN JM, VAN LJA, et al. Discrepância entre reações adversas a medicamentos relatadas por pacientes e profissionais de saúde em pacientes com doença inflamatória intestinal em terapia biológica. United European Gastroenterol J;9(8):919–28.https://doi.org/10.1002/ueg2.12107, 2021

TORRES, U. dos S., Rodrigues, J. O., Junqueira, M. S. G., Uezato, S., & Netinho, J. G. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arquivos De Gastroenterologia*,*47*(3),279–284.https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000300013, 2010

VAN DER HAVE M, et al. Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Multicentre Study. Journal of Crohn's and Colitis, 10(5): 549-555. Acesso em 11/05/2022, 2016

VASCONCELOS RS, et al. Qualidade de vida de pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão integrativa. ESTIMA, Braz. J. EnterostomalTher, 16: e2118, 2018

VEAUTHIER, B.; HORNECKER, J. R. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. American Family Physician, v. 98, n. 11, p. 661–669, dez. 2019

VENITO LS, SANTOS MSB, & FerrazA. R. Doença de Crohn e retocolite ulcerativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, *15*(7), e10667. https://doi.org/10.25248/reas.e10667, 2022

VOLKERS A, STRAATMIJER T, DUIJVESTEIN M, SALES A, Levran A, van Schaik F, et al. Experiência do mundo real da mudança do tratamento de manutenção com vedolizumabe intravenoso para subcutâneo para doenças inflamatórias intestinais. Aliment Pharmacol Ther, 56:1044–1054.https://doi. org/10.1111/apt.17153, 2022

YESHI KR, RUSCHER L. HUNTER NL, DALY A. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products." J Clin Med 9 (5). doi: 10.3390/jcm9051273, 2020

ZELINKOVA Z, BULTMAN E, VOGELAAR L, BOUZIANE C, KUIPERS EJ, VAN DER WOUDE CJ. Sex-dimorphic adverse drug reactions to immune suppressive agents in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 18(47): 6967-6973 [PMID: 23322995 DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.6967, 2012

ZHOU, M. et al. New frontiers in genetics, gut microbiota, and immunity: a rosetta stone for the pathogenesis of inflammatory bowel disease. BioMed Research International. v. 2017, p. 1-17, Disponível em https://doi.org/10.1155/2017/8201672. Acesso em 05 de junho de 2021, 2017

WANG X, Cao J, Wang H, Ye C. Risk Factors Associated with Infusion Reactions to Infliximab in Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Large Single-Center Study. Med Sci Monit, 25:2257-2264. doi: 10.12659/MSM.913152. PMID: 30917108; PMCID: PMC6448455, 2019