

1 - INTRODUÇÃO

Fenótipos são as características observáveis de um organismo. Fenótipo de uma doença é a expressão clínica da genética de um indivíduo, podendo ser susceptível às influências do meio ambiente. O detalhamento das características clínicas e do comportamento favorece a classificação padronizada, a linguagem uniforme, levando a um melhor conhecimento sobre a doença¹.

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é caracterizada por processo inflamatório crônico e complexo do tubo digestivo, sem etiologia conhecida, de evolução variável, manifestando em qualquer idade, mas preferencialmente em jovens. A DII pode ser subdividida em três formas clínicas: Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI), Doença de Crohn (DC) e Colite Não Classificada (CNC)².

A RCUI acomete exclusivamente a mucosa do intestino grosso, desde o reto até o ceco, podendo às vezes incluir o íleo (ileíte de refluxo) e se apresenta de maneira contínua, sem intercalar com a mucosa sadia. A DC é um processo inflamatório que acomete todas as camadas que constituem a parede do aparelho digestivo (transmural), comprometendo desde a boca até o ânus, podendo se apresentar de forma salteada, com áreas sadias entremeadas com áreas doentes. A CNC é a denominação utilizada nos casos em que as características clínicas, endoscópicas e histológicas não permitem definir o diagnóstico diferencial entre RCUI e DC³.

A etiologia da DII é desconhecida, provavelmente multifatorial, existindo resposta inflamatória alterada em indivíduos com predisposição genética, que sofrem influências de fatores ambientais (dieta, condições de higiene, condições sanitárias, fumo) e alterações imunológicas⁴.

O aumento da incidência da DII tem sido observado em diferentes regiões do mundo e relaciona-se com maior grau de industrialização dessas regiões e ao estilo de vida ocidental. Pode-se explicar o aumento de incidência de DII também pelo melhor acesso ao serviço de saúde, melhor qualidade nos registros das doenças e melhoria nos serviços de saneamento básico, gerando menor exposição à enteropatógenos, acarretando maturação inadequada do sistema imune^{3;5;6;7}.

A DII apresenta um grande custo econômico porque acomete frequentemente pacientes jovens e economicamente ativos, de diferentes classes socioeconômicas, utilizando para o tratamento medicamentos caros e de uso prolongado, necessitando realizar muitos exames para diagnósticos e para o controle terapêutico, gerando hospitalizações e cirurgias. Além disso, a DII interfere na vida social e na qualidade de vida dos pacientes, apresentando custos indiretos, com aposentadorias precoces e absenteísmo ao trabalho^{3;5}.

A incidência da DII é variável. Atualmente observa-se o aumento da incidência e prevalência da DII no mundo. Na Europa e na América do Norte, a incidência de RCUI varia de 09 a 20 casos novos a cada 100.000 habitantes por ano⁷. O Canadá está entre os países de maior incidência e prevalência de DC do mundo, observado em estudo de Bernstein e colaboradores, entre 1998 a 2000, com 13,4 por 100.000 pessoas/ano e 233,7 por 100.000 habitantes⁸. Nos países em desenvolvimento existem poucos trabalhos científicos, devido à heterogeneidade dos grupos raciais, os critérios diagnósticos e, principalmente, à precariedade do sistema de notificação. Esses fatores dificultam os estudos epidemiológicos⁹. No Brasil, a DII não é de notificação compulsória e os poucos estudos epidemiológicos foram realizados em centros de referências^{10;11;12;13}.

Na DII existe pouca diferença quanto ao sexo, embora na DC há frequência discretamente maior em mulheres, particularmente em países desenvolvidos. A RCUI apresenta predomínio no sexo masculino em algumas regiões. A DII acomete mais pacientes jovens, sendo que a DC apresenta início mais precoce (entre 20 e 30 anos) do que a RCUI (entre 30 e 40 anos)^{14;15}.

A abordagem terapêutica da DII depende da extensão da lesão, da região anatômica comprometida e da gravidade da doença. Os medicamentos são utilizados com objetivo de atingir remissão; porém, a eficácia da terapia convencional como os aminossalicilatos, corticoides, imunomoduladores (IMD) e antibióticos tem se mostrado limitada. Apesar de não haver cura, nos últimos anos houve o surgimento de novas drogas, como a terapia biológica, que tem demonstrado mudança na evolução clínica da DII. Porém, o custo terapêutico é alto, gerando impacto econômico importante para o Sistema Único de Saúde (SUS), que fornece as

medicações no Brasil, tanto para rede pública quanto para a rede privada de atendimento à saúde^{16;17}.

1.1- HISTÓRIA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Na Grécia Antiga, Hipócrates (460 – 370 a.C.) discutia sobre as várias etiologias das diarreias. No século II d.C., os médicos Aretius, da Capadócia, e Soranus, de Éfeso, descreveram um tipo de diarreia sanguinolenta, diferente das diarreias conhecidas na época¹⁸. As primeiras caracterizações da inflamação do intestino começaram nas escolas de medicina no início do século XIX, por François-Joseph-Victor Broussais (1772-1832) e John Brown (1810-1882)¹⁹ e a primeira descrição com o termo "Ulcerative Colitis" foi um relato de necrópsia de uma mulher, por Samuel Wilks, em 1859, do Hospital Guy de Londres, Inglaterra.^{18;19}

Londres foi um grande palco de estudo da DII. No ano de 1888, Sir Willian Hale White publicou a descrição de casos que pareciam "Ulcerative Colitis", tornando este termo um vocabulário comum na medicina. Em 1909 ocorreu o 1º Simpósio de "Ulcerative Colitis", com apresentação de 300 casos de RCUI coletados de hospitais de Londres. Nesse evento, John Percy Lockhart-Mummery demonstrou que a sigmoidoscopia era um procedimento seguro e importante no diagnóstico da RCUI. Em 1931, Arthur Hurst fez a descrição completa dos aspectos sigmoidoscópicos da RCUI¹⁹.

O primeiro tratamento de RCUI foi relatado por Nanna Svartz (1890-1986) com sulfassalazina (SSZ), utilizada em pacientes com artrite e RCUI associada, que apresentou melhoras dos sintomas do trato digestório. Em 1960, Bean e colaboradores observaram o efeito do imunossupressor da mercaptopurina (6MP) utilizada como quimioterápico e, em 1970, foi reconhecido o efeito da azatioprina (AZA)¹⁹.

A história da DC tem relatos iniciais por Giovanni Battista Morgagni, em 1769, considerado o pai da anatomia patológica, na Itália, através de dissecações realizadas e bem descritas das lesões típicas de DC¹⁹.

Kennedy Dalziel, cirurgião, em 1913 publicou as primeiras séries de casos de DC, com o título: "*Chronic intestinal enteritis*". Dr. Dalziel, junto com um patologista, descreveu a presença de eosinófilos, granulomas e ausência de agente infeccioso na histopatologia e descreveu o comprometimento do cólon pela doença¹⁹.

Nos anos 30 do século passado, a DII teve aumento crescente de publicações nos Estados Unidos da América (EUA), com semelhanças clínicas dos casos: pacientes jovens, com dor abdominal, diarreia, emagrecimento, operados ocasionalmente de apendicite e frequentemente com comprometimento da região ileal e cecal²⁰. Em 1923, no Hospital Mont Sinai, em Nova York (EUA), Moschowitz e Wilensky descreveram os granulomas intestinais inespecíficos em uma peça cirúrgica íleocecal, diferenciando-a da apendicite hiperplásica e observando a ausência de bactérias e ausência de caseificação^{18;21}. Em 1927, Ginzburg (cirurgião) e Oppenheimer (médico residente) reuniram 12 casos com características de estenose hipertrófica e ulcerativa de íleo terminal, interrompida abruptamente na válvula ileocecal²⁰.

Em 1932, Burril Crohn (médico gastroenterologista clínico), Leon Ginzburg (cirurgião) e Gordon Oppenheimer (médico residente) descreveram 14 pacientes com uma doença cicatrizante e necrotizante no íleo terminal, com inflamação transmural, estenoses e fístulas. A partir dessa publicação, essa doença passou a ser chamada de Doença de Crohn^{20;21}.

No Brasil, o primeiro caso de ileíte publicado foi em 1943, por Berardinelli, 11 anos após o artigo de Crohn¹⁸.

O conhecimento, a compreensão da manifestação e a evolução das DII nos últimos anos foram ampliados com os estudos genéticos, imunológicos e de biologia molecular. Os primeiros estudos de genoma foram publicados em 2005 e mais de 50 polimorfismos foram identificados na DC, sendo possível utilizá-los nos diferentes fenótipos, como preditores de resposta terapêutica²⁰.

A terapêutica medicamentosa antes se resumia aos corticoides, SSZ e IMD, que não conseguiram mudar a história natural da doença e não foram capazes de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos acometidos de DII²⁰. As pesquisas levaram à observação de desequilíbrio entre a produção de citocinas pró-inflamatórias em relação às anti-inflamatórias, e observou-se o papel do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α). Nos últimos anos, o foco terapêutico das DII graves são os medicamentos biológicos que agem no TNF- α ²².

Entre os anti TNF- α , o primeiro medicamento a surgir no mercado foi o Infliximabe (IFX), composto por junção das regiões variáveis de ligação do anticorpo monoclonal murino específico e TNF- α humano. Posteriormente surgiu o Adalimumabe (ADA), cuja produção é totalmente humanizada, diminuindo riscos de reações alérgicas²².

Enquanto novos biológicos não chegam ao mercado farmacêutico, ocorreram mudanças nas abordagens cirúrgicas, com técnicas menos invasivas, como também na terapia nutricional. A terapia nutricional pode ser uma modalidade terapêutica de indução na melhora da DII, substituindo o corticoide, principalmente em crianças²³.

O interesse e a preocupação mundial com a DII proporcionaram o surgimento de grupos de estudo com o objetivo de promover encontros e programas de pesquisa, protocolos e definir objetivos, entre eles avaliar incidência e investigar prováveis fatores etiológicos. Alguns grupos agregam um grande número de pesquisadores: o *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO); o *Crohn's and Colitis Foundations of America* (CCFA); o *Crohn's and Colitis Foundations of Canada* (CCFA.CA); o *Fundación Mas Vida de Crohn & Colitis Ulcerosa*, na Argentina; e no Brasil, o *Grupo de Estudo de Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil* (GEDIIB).

1.2 - EPIDEMIOLOGIA DA DII

A DII está presente em todo o mundo, apesar de sua distribuição não ser homogênea, podendo ser um problema de saúde pública, devido à alta morbidade e

alto custo de tratamento²⁴. O aumento da incidência da DII é observado tanto em áreas já consideradas de alta incidência, quanto em áreas historicamente de baixa incidência, como Leste da Ásia, Índia, Oriente Médio, América Latina e Leste Europeu²⁵. Observa-se que a DII é mais comum em caucasianos, com maior frequência em áreas urbanas e áreas industrializadas, como América do Norte e região norte da Europa Ocidental^{24;26}.

1.2.1 - Incidência e Prevalência da DII no mundo

Existe grande variação das taxas de incidência e prevalência de DII no mundo. As maiores taxas de incidência de RCUI e DC são relatadas no norte da Europa, Reino Unido e América do Norte²⁷. A incidência anual de RCUI varia entre 0 a 24,3 casos novos/100.000 habitantes e, na DC, de 0 a 20,2 casos novos/100.000 habitantes, com a prevalência da RCUI entre 08 e 214 casos/100.000 habitantes e para DC, entre 21 e 294 casos/100.000 habitantes²⁴.

A taxa de incidência, tanto da DC quanto da RCUI, são elevadas entre a segunda e quarta década de vidas, comprometendo a fase da vida de maior produtividade²⁴. A DC apresenta pico de incidência entre 20 e 30 anos de idade, enquanto na RCUI o pico de incidência é entre 30 e 40 anos. Quanto ao gênero, na RCUI é discretamente mais comum em homens do que em mulheres, enquanto na DC é mais frequente em mulheres, principalmente em áreas de alta incidência^{14;24}.

Molodecky e colaboradores, em 2012, em revisão sistemática da literatura, estudaram a epidemiologia da DII. Em ordem decrescente, as maiores taxas de incidência de RCUI foram descritas no Norte da Europa, Canadá e na Austrália, enquanto a maior incidência mundial de DC foi na Austrália, Canadá e Norte da Europa (Reino Unido). Os maiores valores mundiais de incidência e prevalência também ocorreram na Europa, sendo na Noruega com maior valor para RCUI e na Itália com maior valor para DC. Os dados podem ser observados nos Quadros 1 e 2²⁴.

Quadro 1 - Incidência e prevalência anual da DC e RCUI por região mundial.

| DOENÇA DE CROHN | | |
|--|--------------------|---------------------|
| | Incidência/100.000 | Prevalência/100.000 |
| Europa * (1930 a 2008) | 0,3 para 12,7 | 0,6 para 322 |
| Ásia e Oriente Médio *(1950 a 2008) | 0,04 para 5,0 | 0,88 para 67,9 |
| América do Norte *(1920 a 2004) | 0 para 20,2 | 16,7 para 318,5 |
| RETICOLITE ULCERATIVA IDIOPÁTICA | | |
| Europa* (1930 a 2008) | 0,6 para 24,3 | 4,9 para 505 |
| Ásia e Oriente Médio *(1950 a 2008) | 0,1 para 6,3 | 4,9 para 168,3 |
| América do Norte *(1920 a 2004) | 0 para 19,2 | 37,5 para 248,6 |

Adaptado MOLODECKY e colaboradores, 2012* Período do estudo

Quadro 2 - Maiores taxas observadas de incidência e prevalência mundial de DII

| | Incidência/100.000 | | Prevalência/100.000 | |
|------------------------|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| | RCUI | DC | RCUI | DC |
| Norte da Europa | 24,3 (Islândia) | 10,6 (UK) | - | - |
| Canadá | 19,2 | 20,2 | 248 | 319 |
| Austrália | 17,4 | 29,3 | - | - |
| Noruega | - | - | 505 | - |
| Itália | - | - | - | 322 |

Adaptado MOLODECKY e colaboradores, 2012

Loftus, Schoenfeld e Sandborn, em 2002, em estudo de revisão de literatura, América do Norte, para avaliar incidência e prevalência da DC, observaram taxas de prevalência variando de 26.0 a 198.5 casos/100.000 habitantes. Na avaliação da incidência, esses mesmos autores observaram uma variação entre os estudos de 3,1 (1977-79) para 14.6 casos novos anuais/100.000 habitantes/ano (1989-94)²⁵.

A frequência da apresentação clínica entre RCUI e DC também tem se modificado nos últimos anos. Taxa superiores de RCUI em relação a DC são observadas nos

países nórdicos e no restante da Europa. No Canadá e nos Estados Unidos, as taxas recentes de incidência sugerem que a DC é mais predominante do que a RCUI. A taxa de incidência entre RCUI e DC também se alterou nos últimos 20 anos na China. Observa-se que nos países em desenvolvimento há primeiro o aumento da incidência de RCUI, seguido de aumento na DC. Essas variações têm levado à reflexão sobre os fatores de riscos ambientais e predisposição genética na gênese da DII^{27;28}.

1.2.2 - Incidência e Prevalência na América Central e América do Sul

Farrukh e Mayberry, em 2014, realizaram uma revisão de dados de comunidades hispânicas, com o objetivo de estimular a criação de centros de estudos e registro de dados da DII. Observou que a RCUI é mais comum que a DC nos estudos do Brasil, Uruguai e Porto Rico. No Brasil e no México, existem evidências do aumento da incidência da DII. No Brasil estes pesquisadores registraram a incidência de RCUI variando 0,7 a 4,5 casos novos anuais/100.000/habitantes e, na DC, 0,2 a 3,5 casos novos anuais /100.000/habitantes²⁹.

1.2.3 - Incidência e Prevalência da DII no Brasil

No Brasil, os dados de incidência e prevalência são restritos, pois a DII não é de notificação obrigatória, temos deficiência de registros de serviços públicos e falta de registros do atendimento da rede privada. Além disso, a falta de padronização dos critérios diagnósticos e a falta de profissionais especializados podem interferir no registro dos dados. A maioria dos estudos da DII em nosso país foi realizada em centros urbanos, especificamente em centros de referência de DII, o que favorece uma avaliação de atendimento de casos de maior complexidade, visto que os casos

de menor complexidade podem estar sendo atendidos fora destes centros de referência, interferindo nas estatísticas¹¹.

Uma avaliação geral do Brasil foi publicada por Arruda Leite e Andrade, em 2015, com dados do Governo Federal relacionados a internações por DII. Estes autores observaram menor número de internações nas regiões de menor desenvolvimento, porém acreditam que os dados das regiões Sul e Sudeste podem estar subestimados devido ao maior número de pacientes destas regiões que utilizam o sistema de saúde privado¹⁴.

Em Ribeirão Preto, estado de São Paulo, região Sudeste brasileira, em 2002, Souza e colaboradores estudaram, em centro de referência, 257 pacientes adultos, casos novos, portadores de DII. Destes pacientes, 126 tinham o diagnóstico de DC e a RCUI foi diagnosticada em 131 casos. Os autores observaram aumento da frequência de admissão de casos de DII de 41 para 61 casos/10.000 atendimentos, do primeiro para o segundo quinquênio, com menor crescimento nos quinquênios seguintes. Na DC houve aumento de 17 para 31 casos/10.000 atendimentos e, na RCUI, de 23 para 30 casos/10.000 atendimentos. A razão entre os casos novos DC e RCUI foi 0,74 no primeiro quinquênio; tendeu a se aproximar de 1,0 nos períodos intermediários e atingiu 1,4 casos/10.000 atendimentos, refletindo aumento progressivo da ocorrência da DC nesta região. Porém, esses dados não tiveram diferença significativa¹⁰.

Em Botucatu, São Paulo, em centro de referência médica, no período 1986-2005, foram analisados 115 pacientes. Os autores encontraram RCUI em 65,22% dos pacientes, DC em 25,22% e CNC em 9,56% dos casos. Os outros dados de incidência podem ser observados no quadro 3¹¹.

Em 2015, Parente e colaboradores, no estado do Piauí, na região Nordeste brasileira, em centro de referência de DII do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, onde 85% da população recebem atendimento médico do sistema público, 252 pacientes com DII foram analisados, no período de 1988 a 2012. Houve maior frequência de RCUI (60,3%), a faixa etária do diagnóstico da DII foi entre 12 a 82 anos, com média de idade de 35,2 anos (DC 32,9 anos e RCUI 36,8 anos). Em

relação ao gênero, na DC não houve diferença estatística, mas na RCUI predominou o sexo feminino ($p = 0.005$). A taxa anual de casos novos aumentou no período entre 1988 a 1998, de 1 para 5 casos novos/ano e, no ano de 2012, observaram aumento significativo, com 25 casos novos/ano. Fazendo a equivalência estatística com população da região e pacientes atendidos, identificaram índice anual de ocorrência de DII da região de 0,08 casos/100.000 habitantes/ano, em 1988, para 1.53 casos/100.000 habitantes/ano, em 2007, e 12,8 casos /100.000 habitantes/ano em 2012¹³.

Quadro 3 - Incidência e prevalência da DII em Botucatu, São Paulo, Brasil.

| Período | RCUI | | DC | |
|-----------|------------|-------------|------------|-------------|
| | Incidência | Prevalência | Incidência | Prevalência |
| 2001-2005 | 4,5 | 14,81 | 3,5 | 5,65 |
| 1996-2000 | 6,8 | 11,20 | 1,5 | 2,32 |
| 1991-1995 | 3,9 | 4,77 | 0,7 | 0,90 |
| 1986-1990 | 0,7 | 0,99 | 0,2 | 0,24 |

Casos /100.000/ano

Adaptado Victoria e colaboradores, 2009.

1.2.4 - Incidência e Prevalência da DII em crianças

Estima-se que 20 a 30% dos pacientes com DII iniciem sintomas abaixo de 18 anos de idade. Na criança, o cólon é a região mais comprometida na DII, dificultando o diagnóstico diferencial entre RCUI e DC de cólon. Existe predomínio do sexo masculino na DC de início antes da puberdade²⁹. Existem poucos estudos sobre DII em crianças e com metodologias diferentes, dificultando comparações³. Revisão sistemática internacional realizada por Benchimol e colaboradores, em 2011, observaram que está ocorrendo aumento da incidência da doença no oeste do Canadá, França, norte da Europa e antigo Leste Europeu³.

No Reino Unido, Sawczenko e colaboradores, em 2001, encontraram entre as crianças maior frequência da DC (58%) em relação à RCUI (29%) e CNC (12%) e a taxa de incidência calculada foi de 5,2/100.000 crianças/ano³⁰.

1.3 - ETIOPATOGENESE

A DII ainda não tem sua causa conhecida e as etiologias propostas são infecção intestinal, origem psicossomática, alteração social, alteração metabólica, alteração vascular, genética, alérgica, autoimune e imunologicamente mediada. A doença parece ser multifatorial, com predisposição genética, resposta imune inadequada e desencadeadores ambientais. O conhecimento da epidemiologia, genética, microbiota intestinal e resposta imunológica são os pilares para o estudo da patogênese³¹.

O estudo epidemiológico demonstra que existem diferenças na manifestação clínica da DII, quando se compara a região ocidental e a região oriental do mundo. Na Ásia, a RCUI é a DII mais frequente, com apresentação menos grave. Nos países em desenvolvimento, observa-se primeiro o aumento da incidência de RCUI. Também se observou que a migração do indivíduo de uma área de baixa incidência para área de alta incidência proporciona aumento de risco de desenvolver a doença, sugerindo as influências ambientais. A idade da migração também pode interferir nesta relação. Foi observado que as crianças apresentam maiores riscos a essas variações, quando comparadas aos pais^{27;32}.

São, portanto, os fatores básicos relacionados à patogênese da DII: ambiental, genético e imunológico.

1.3.1 - Fatores ambientais

Vários fatores ambientais estão relacionados à variabilidade geográfica da DII. As diferenças na dieta podem interferir na flora intestinal, como também as melhorias das condições de saneamento básico proporcionam diminuição de exposição a antígenos intestinais na infância, podendo resultar em resposta imunológica inadequada em idade mais avançada^{27;32}.

O cigarro interfere na evolução da RCUI, parecendo proteger o paciente de RCUI e a parada do tabagismo repercutiu em maior recidiva da doença. Cirurgia de apendicectomia pode reduzir risco de RCUI. Na DC, o cigarro aumenta a gravidade da doença. Os contraceptivos orais parecem representar baixo fator de risco⁷.

O sistema imune intestinal mantém o equilíbrio de tolerância entre flora comensal, os antígenos da dieta e a flora intestinal e podem ter papel importante na intensidade do processo inflamatório e fenótipo da DC^{7;27}.

A hipótese da higienização como patogênese da DII, alterando a regulação da resposta imune da mucosa e maior risco de DII, advém da melhoria do sanitário básico, redução de parasitoses intestinais, aumento do uso de antibióticos pela população e mudanças da dieta materna, resultando em alterações na microflora intestinal na infância^{25;33}.

Ng e colaboradores, em 2013, consideram que outro fator relacionado com aumento da taxa de incidência da DC foi a introdução da refrigeração dos alimentos na sociedade, levando a disbiose²⁷.

A DII poderia ser influenciada por eventos na infância, como alimentação, higiene, infecções perinatais e imunização. Porém, os dados de literatura são discordantes. Não se observa associação de infecções como sarampo, parotidite ou rubéola^{6;34}.

1.3.2 - Fatores Genéticos

Quanto aos fatores genéticos, é sugerido que a RCUI e a DC sejam doenças poligênicas. Em 2011 foi descoberta a associação da DC com polimorfismos do gene NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), também conhecido como CARD 2 (caspase recruitment domain-containing protein 15)³⁵. Este gene se localiza no cromossoma 6, é uma proteína citoplasmática presente nos macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células de Paneth. A mutação do NOD2 apresenta menor capacidade de reconhecer e processar

produtos bacterianos, o que pode gerar resposta imunológica inadequada, com maior duração ou, até mesmo, com resposta imunológica ineficaz³¹.

Outros cromossomos humanos estão envolvidos nas DII, como o cromossomo 16, 12, 6, 14, 5, 19, 1, 16 e 3. As alterações nestes cromossomos foram nomeadas IBD (Inflammatory bowel disease), de IBD-1 até IBD-9. A região de maior evidência de alteração genética com a DII é a IBD-3, localizada no cromossomo 6p21, que corresponde ao MHC (Major Histocompatibility Complex). As mutações neste gene podem estar relacionadas aos diferentes fenótipos, à gravidade e à evolução da DII³⁵. Muitas destas mutações são encontradas também em outras doenças imunologicamente mediadas. Por exemplo: psoríase, artrite reumatóide, esclerose múltipla, lúpus, diabetes mellitus tipo I e doença celíaca. Estes achados sugerem mecanismos genéticos compartilhados³¹.

O MHC é subdividido em 03 classes: Classe I, II e III. O MHC de Classe I apresenta o peptídeo ao linfócito citolítico CD8+; o MHC de Classe II apresenta o peptídeo ao linfócito auxiliar CD4+ e o MHC de Classe III ao linfócito auxiliar CD4+ participa do processo imune, mas não apresenta peptídeos a células efetoras³⁵.

As moléculas da Classe I estão presentes em todas as células do corpo e são capazes de identificar o que é humano e o que é antígeno não humano. São as reações que ocorrem dos mecanismos deste sistema MHC, que produzem os Antígenos Leucocitários Humanos (HLA). O gene TNF, presente no cromossomo 6p21.3, apresenta vários polimorfismos e sua alteração tem sido relacionada com intensidade da resposta imune e, com isso, gravidade de doenças infecciosas³⁵.

1.3.3 - Fatores imunológicos

Os fatores imunológicos são responsáveis pela lesão tecidual macroscópica e histológica. É a primeira linha de defesa da mucosa intestinal. Os pacientes com DII perdem tolerância imunológica contra os elementos da flora intestinal e este é o

evento central da patogênese da doença, proporcionando uma reação crônica, desencadeando resposta imunitária persistentemente inadequada³⁶.

O sistema imunológico constitui-se com dois tipos de resposta: a resposta inata e a resposta adquirida. A imunidade inata é primeira linha de defesa, se desenvolve de minutos a horas, é inespecífica e não tem memória³¹. Está presente ao nascer e não muda com a exposição a estímulo antigênico. Os macrófagos e as células dendríticas (CDs) são as principais células da resposta inata. As CDs são capazes de lançar dendritos para fora do epitélio, através da junção interepitelial e apresentam os antígenos para os linfócitos B, os linfócitos T e os macrófagos⁷. Na RCUI ocorre aumento de CDs maduras e ativadas, iniciando e mantendo a atividade inflamatória⁷.

A imunidade adquirida é a segunda linha de defesa e se desenvolve de horas a dias, após a exposição aos antígenos. Existem dois tipos de respostas: a resposta humoral, que gera anticorpos específicos, e a resposta celular, quando da produção de células efetoras, que são capazes de reconhecer e atacar as células portadoras de antígenos³⁷. A imunidade adquirida é formada pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) e pelas células B (imunidade humoral). As células B controlam a imunidade adaptativa e o equilíbrio das células T (imunidade celular)^{31;35;37}.

Também fazem parte da imunidade adquirida as células efetoras, cuja função é eliminar o antígeno. As células efetoras são classificadas em Th1, Th2 e Th17. Na DC se observam alterações em Th1 e na RCUI são demonstradas alterações nas células Th2. As células T reguladoras também fazem parte da imunidade adquirida e são conhecidas como Treg ou Th3, cuja função é manter o equilíbrio imunológico^{31;35;37}.

A ineficácia da imunidade inata na eliminação de material biológico estranho desencadeia resposta da imunidade adquirida compensatória, que determina o processo inflamatório crônico. A inflamação crônica altera a permeabilidade da mucosa intestinal, favorecendo a penetração de produtos bacterianos. Com isso, há um aumento da resposta imunológica. Na DII há perda de tolerância contra

componentes seletivos da microbiota intestinal, proporcionando resposta inflamatória característica da DII³¹.

1.4 - CLASSIFICAÇÃO DAS DII

1.4.1 - Fenótipo da DII

As DII, tanto RCUI quanto DC, apresentam de formas variadas na intensidade do processo inflamatório, nas características da inflamação e na localização no aparelho digestivo, caracterizando o fenótipo da doença. O fenótipo pode sofrer modificações no decorrer da evolução³⁸. Foram criados vários sistemas de classificação das DII, com o objetivo de favorecer a avaliação clínica, de pressupor o prognóstico e facilitar a escolha do tratamento³⁹.

Em 1999, no *Working Party for the World Vienna Congress of Gastroenterology*, foi divulgada a classificação da DII, conhecida como Classificação de Viena, para a definição do fenótipo da doença. Foi muito importante, pois foi possível classificar e uniformizar as informações. Porém, algumas situações não estavam contempladas⁴⁰.

Em 2005, na *Working Party Montreal World Congress of Gastroenterology*, foram definidos alguns novos critérios utilizados na prática clínica para a classificação de DII. Estes critérios são conhecidos como Classificação de Montreal³⁹. Na classificação de Montreal, para a DC foi dada atenção à idade da primeira apresentação clínica da doença, com as alterações na localização no aparelho digestivo e o comportamento clínico da DC. A classificação de Montreal para DC está resumida no Quadro 4.

Quadro 4: Classificação de Montreal para a Doença de Crohn.

| Idade do diagnóstico (A) | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|--|--|
| A1 | ≤ 16 anos | | |
| A2 | 17 - 40 anos | | |
| A3 | ≥ 40 anos | | |
| Localização (L) | | Aparelho gastrointestinal superior - AGI-S (L4) | |
| L1* | Íleo terminal* | L1 + L4 | Ileo terminal + AGI-S |
| L2 | Cólon | L2 + L4 | Cólon + AGI-S |
| L3 | Ileocolônica | L3 + L4 | Ileocolônica + AGI-S |
| Comportamento (B) | | Doença perianal modificador (p)* | |
| B1 | Não estenosante / não penetrante | B1p | Não estenosante/ não penetrante + perianal |
| B2 | Estenosante | B2p | Estenosante + perianal |
| B3 | Penetrante | B3p | Penetrante + perianal |

*Modificações que ocorreram em relação à Classificação de Viena
Adaptado SILVEBERG e colaboradores, 2005³⁹.

A classificação de Montreal para RCUI é baseada pela aparência endoscópica do cólon e na extensão máxima de comprometimento intestinal observada durante o acompanhamento com colonoscopia³⁹. O Quadro 5 sumariza estes dados.

Quadro 5- Classificação de Montreal para Retocolite Ulcerativa Idiopática.

| Extensão | Anatomia |
|------------------------------------|--|
| E1 - Proctite ulcerativa | Envolvimento limitado ao reto |
| E2 - RCUI esquerda (colite distal) | Da junção retossigmoideana até flexura esplênica |
| E3 - RCUI extensa (Pancolite) | Quando ultrapassa a flexura esplênica |

Adaptado de SILVEBERG e colaboradores, 2005³⁹

A classificação de Montreal propôs a denominação de Colite Não Classificada (CNC) para os casos que não podem ser definidos entre DC e RCUI, considerando que tenha se afastado colite infecciosa e doença do aparelho gastrointestinal superior

(AGI-S). O termo colite indeterminada ficou restrito aos casos que foram submetidos à ressecção cirúrgica e que a histologia da peça não foi possível definir o diagnóstico. Na prática clínica, a CNC ocorre entre 5 a 20% dos casos de DII³⁹.

1.4.2 - Outros índices de avaliação de DII

Além da classificação do fenótipo das DII, surgiram outros sistemas de classificação da doença para avaliação da gravidade clínica, endoscópica, radiológica e histológica¹.

Para DC são utilizados os seguintes índices:

Índice de Atividade Inflamatória da Doença de Crohn (IADC);

Índice de Harvey-Bradshaw;

Índice de Atividade da Doença Perianal (IADP);

Escore endoscópico simples da DC (EESDC);

Escore de Rutgeerts;

Escore de Lemann.

Para RCUI são utilizados os seguintes índices:

Truelove e Witts;

Escore da Clínica Mayo;

Índice de atividade endoscópica (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity - UCEIS).

É utilizado também o Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), que avalia a qualidade de vida dos pacientes com DII¹.

1.5 - QUADRO CLÍNICO DA DII

São observadas variações na manifestação clínica da DII, tanto no quadro inicial, quanto no decorrer da evolução. Os sinais e sintomas podem surgir de maneira súbita ou insidiosa, variam de acordo com a localização, extensão da doença e a gravidade do processo inflamatório, podendo cursar com manifestações extraintestinais e comorbidades.

1.5.1 - Quadro Clínico e exame físico da RCUI

O sintoma mais frequente da RCUI é a diarreia com sangue e/ou muco e pus. O número de evacuações pode variar. Os sinais e sintomas associados são dor abdominal, tenesmo, urgência evacuatória, febre, inapetência, emagrecimento, anemia e taquicardia⁴¹.

Na RCUI distal, a proctalgia e urgência evacuatória são os sintomas mais frequentes. Nas colites esquerdas e pancolites, a dor abdominal é mais intensa do que na RCUI distal. Na forma grave da RCUI, denominada forma fulminante, o paciente apresenta mais de 10 evacuações com sangue por dia e pode evoluir com complicações graves, como megacólon tóxico, perfuração intestinal, estenose intestinal e hemorragia maciça⁴¹.

O exame físico pode encontrar febre, desidratação, palidez, taquicardia e hipotensão arterial. O abdome pode ser doloroso à palpação (mais em quadrante inferior esquerdo) sem sinais de defesa. Na região perianal, as fissuras e os abscessos são raros⁴¹.

A gravidade pode ser avaliada pelos critérios de Truelove e Witts⁵².

1.5.2 - Quadro clínico e exame físico da DC

Os sinais e sintomas clínicos da DC são variados e dependem da localização da doença. Podem ser primariamente do processo inflamatório intestinal ou decorrentes de complicações, podendo apresentar intensidades variáveis. De maneira geral, os sinais e sintomas mais comuns são diarreia não sanguinolenta, perda de peso, febre, mal estar e anorexia. Podem ser encontrados sinais e sintomas decorrentes da má absorção, anorexia e restrição alimentar, com baixo desenvolvimento estatural, que podem ser uns dos primeiros sinais da DC em crianças⁴².

A anemia é comum na DC, podendo ser secundária a perda sanguínea, a atividade inflamatória, por deficiência de vitamina B₁₂ (secundária ao comprometimento do íleo ou ressecção cirúrgica) e por deficiência de ácido fólico (medicamentoso)⁴³.

Nos pacientes que apresentam áreas de estenoses ou subestenoses, podem ocorrer distensão abdominal, borborignos, náuseas e vômitos. Nos casos de DC com fístulas, os sinais e sintomas dependem da localização das mesmas, como por exemplo, nas fístulas para trato urinário, a infecção urinária pode ser o primeiro sinal e sintoma da doença³³.

A região íleo-colônica é a localização da DC mais frequente. O sintoma mais comum é a dor abdominal em cólica no quadrante inferior direito com ou sem diarreia. O sangue nas fezes ocorre quando o cólon está comprometido, o que pode gerar confusão diagnóstica com RCUI⁴⁴.

Os sintomas da DC anal/perianal costumam ser dor anorretal, ardor, dor às evacuações e presença de secreção anal. Esses sintomas podem preceder as manifestações intestinais. As fissuras anais são mais excêntricas do que fissuras idiopáticas. As fistulas e os abscessos fazem parte de complicações da DC⁴⁴.

O Índice de Atividade Inflamatória de Harvey Bradshaw é utilizado na prática clínica para avaliar a atividade da DC. Este índice é exigido pelo Ministério da Saúde nas

solicitações de medicamentos de alto custo. É validado no Brasil e é de fácil aplicação. O Índice de Atividade inflamatória de Harvey Bradshaw está resumido no quadro 6.

Quadro 6. Índice de Atividade inflamatória de Harvey Bradshaw para Doença de Crohn.

| |
|---|
| Estado Geral (ótimo = 0, bom = 1, regular = 2, mau = 3, péssimo = 4) |
| Dor abdominal (ausente = 0, duvidosa = 1, moderado = 2, grave = 3) |
| Número de evacuações líquidas/dia |
| Massa abdominal (ausente=0, duvidosa=1, bem definida=2, bem definida e dolorosa=3) |
| Complicações (artralgia, uveíte, eritema nodoso, aftas orais, pioderma gangrenoso, fissura anal, nova fístula, abscesso, etc.) |

Pontuação: < 8 = inativa/leve, 8 a 10 = leve a moderada, >10 = moderada a grave
Harvey e Bradshaw, 1980.

O consenso europeu de DII, de 2010⁴⁵, definiu em grupos a atividade da doença como leve, moderada e grave.

São considerados de DC leve a moderada os pacientes ambulatoriais com alimentação oral, sem sinais de desidratação, sem sinais de toxicidade, sem desconforto abdominal, sem massa dolorosa, sem obstrução ou perda de peso maior que 10% do peso corporal. Proteína C Reativa (PCR) elevada acima do limite superior da normalidade⁴⁵.

É considerada de DC moderada a grave intensidade os pacientes que falharam em responder ao tratamento ou aqueles com sintomas mais proeminentes, perda de peso maior que 10%, dor abdominal, náuseas ou vômitos intermitentes (sem obstrução intestinal), ou com anemia significativa. PCR elevada acima do limite superior da normalidade⁴⁵.

Pacientes com sintomas persistentes, apesar da introdução de tratamento específico e/ou indivíduos com febre, vômitos persistentes, evidências de obstrução intestinal, abscesso, caquexia (IMC < 18) e PCR em crescente elevação são classificados como DC grave a fulminante⁴⁵.

1.5.3 - Manifestações clínicas extraintestinais

As DII podem cursar com manifestações extraintestinais. A frequência dessas manifestações está em torno de 20-40% na DC e 15-20% na RCUI. Em geral, são mais frequentes no sexo feminino e a prevalência costuma aumentar na evolução da doença. Podem ser reumatológicas, dermatológicas, oftalmológicas e hepáticas⁴.

As manifestações articulares são mais comuns (20-30%), podem ser periféricas ou axiais, desde artralgia até artrite. Os sintomas articulares podem preceder a manifestação intestinal em torno de 19%. As artropatias axiais mais frequentes são a sacroileíte e a espondilite anquilosante. São mais frequentes na DC estenosante/penetrante e na RCUI na forma pancolite. A artrite periférica é mais comum na DC em atividade e na RCUI tem frequência equivalente tanto na fase de remissão, quanto na fase de atividade da doença⁴.

Entre as manifestações dermatológicas da DII, o paciente pode apresentar eritema nodoso (EN), pioderma gangrenoso (PG) e estomatite aftosa. Outras formas menos comuns são Síndrome Sweet e DC metastática (lesões granulomatosas longe do trato digestivo). O EN e o PG têm prevalência entre 5-15% na DC, predominando no sexo feminino e correlacionando-se com período de atividade da doença. EN é menos comum na RCUI (2-10%), podendo ter frequência mais elevada nos casos de pancolite. O PG é menos comum, com frequência de 1 a 2%. A estomatite aftosa ocorre em 1 a 10% dos pacientes com DII^{4:46}.

As principais manifestações oculares são uveítes e episclerites, que prevalecem entre 3 a 6% na DC e RCUI, estando associadas com atividade da doença em 78% dos episódios⁴.

A colangite esclerosante primária (CEP) está presente de 0,7 a 2% na DC e 2 a 4% na RCUI⁴. Nos pacientes com diagnóstico de CEP, observa-se a RCUI em 60% a 80%, e na DC, em 13% dos pacientes. Outras manifestações hetatobiliares são: litíase biliar, esteatose hepática gordurosa não alcoólica e hepatites medicamentosas⁴⁷.

1.5.3 - Manifestações clínicas nas crianças

Nas crianças, a DC pode ter uma fase subclínica, com sinais e sintomas inespecíficos. Nesta faixa etária, o baixo ganho pondero estatural pode ser o primeiro sinal da doença. O atraso no desenvolvimento físico é de origem multifatorial, como a ingestão reduzida de alimentos, conseqüente ao processo inflamatório, dor abdominal, além da diarreia disabsortiva⁴⁸.

A DII do intestino delgado alto é mais comum em crianças do que em adultos. As crianças com a forma ileocolônica apresentam mais complicações estenosantes e fistulizantes, muitas vezes com necessidades de intervenções cirúrgicas. Pacientes com diagnóstico de DII abaixo de 20 anos de idade parecem ter fenótipo diferente dos indivíduos maiores de 20 anos idade⁴⁸.

Quando o início da RCUI ocorre em indivíduos mais jovens, a evolução é associada com maiores complicações clínicas, refratariedade da doença e maior índice de colectomia. Assim como na DC, também na RCUI o quadro clínico da criança apresenta baixo desenvolvimento pondero-estatural e atraso de desenvolvimento sexual.

O risco absoluto de câncer de cólon em pacientes com pancolite após 35 anos de evolução é de 30%. Nos pacientes com diagnóstico na infância (menores de 15 anos) e com 35 anos de evolução, o risco de câncer de cólon aumenta para 40%⁴⁸.

1.6 - DIAGNÓSTICO DA DII

O diagnóstico da DII é realizado pela avaliação clínica, em conjunto com exames laboratoriais, endoscópicos, histológicos e exames de imagem.

1.6.1 - Exames laboratoriais

Para o diagnóstico de DII inclui-se hemograma, uréia, eletrólitos, prova de função hepática, PCR, velocidade de hemossedimentação (VHS), ferritina, transferrina, vitamina B₁₂ e ácido fólico, além de exames para afastar outras doenças, como a coprocultura e o exame parasitológico de fezes^{49;50}.

Os marcadores sorológicos p-ANCA (anticorpo perinuclear antiestrutura citoplasmática do neutrófilo) e ASCA (anticorpo anti-Saccharomyces cerevisiae) estão presentes numa proporção significativa na DII, estando o pANCA mais relacionado a RCUI e o ASCA a DC⁴⁹, podendo ajudar no diagnóstico diferencial entre as duas formas de DII⁵⁰.

A calprotectina fecal é uma proteína produzida por neutrófilos e é considerada um biomarcador fecal. Tem elevada acurácia para detectar inflamação e pode ajudar na distinção entre DII e diarreia funcional^{42;49}. A alteração de valores da calprotectina em paciente portador de DII com diarreia pode ajudar o profissional a diferenciar entre recaída da doença e Síndrome do Intestino Irritável⁵¹.

1.6.2 - Exame endoscópico

A realização da colonoscopia avalia a extensão da DII no cólon e no íleo terminal, além de proporcionar a coleta de material da mucosa intestinal para exame histopatológico. Assim, a colonoscopia contribui na análise do comportamento da doença. Também permite a observação da presença de fístulas e de estenoses intestinais^{49;50}.

As características das lesões no cólon sugerem a distinção entre RCUI e DC de cólon. As principais características que nos permitem fazer o diagnóstico diferencial estão resumidas no Quadro 7.

Quadro 7. Principais aspectos endoscópicos da RCUI e DC

| RCUI | DC |
|---|------------------------------------|
| Comprometimento contínuo | Lesões em salto /aspecto calcetado |
| Reto comprometido | Reto livre de lesões |
| Distorção do padrão vascular da submucosa | Úlceras lineares |

Adaptado de Correa Pires e Loureiro, 2015

A endoscopia digestiva alta avalia parte do AGI-S, podendo incluir também biópsias. Mais recentemente existe a disponibilidade em grandes centros da enteroscopia e da cápsula endoscópica, que possibilita a avaliação do intestino delgado⁵⁰.

1.6.3 - Exame histopatológico

Atualmente existe consenso próprio do exame histopatológico da DII que pode fornecer características específicas entre as formas de RCUI e DC, assim como ajuda a afastar outras doenças e avaliar complicações, como as displasias de alto grau⁴⁹. No quadro 8, observamos as principais diferenças histológicas entre DC e RCUI.

Quadro 8: Principais diferenças histológicas entre DC e RCUI

| | DC | RCUI |
|-----------------------------------|----------------------------|--|
| Distribuição da inflamação | Multifocal, transmural | Difusa-mucosa, submucosa, e transmural no megacólon tóxico |
| Distorção criptas | Mínima | Acentuada |
| Edema | Acentuado | Mínimo |
| Abscesso de Criptas | Presente em pequeno número | Comum |
| Granulomas | Comuns | Ausentes |
| Úlceras aftoides | Comuns | Raras |
| Fissuras | Comuns | Raras |

Adaptado Kishi e Ibrahim, 2015

1.6.4 - Exames de imagem

Para o diagnóstico de DII são observados os aspectos radiográficos encontrados no RX simples abdome, trânsito intestinal baritado, enema opaco, ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada abdominal, enterotomografia e ressonância magnética abdominal.

Todos esses exames nos auxiliam na avaliação de extensão da doença, gravidade, avaliação do comportamento como presença de fistulas e estenoses. Cada exame de imagem tem as suas características próprias, apresentando entre si vantagens e desvantagens^{49;50}.

1.7 - TRATAMENTO CLÍNICO

A abordagem terapêutica é determinada pela extensão da DII, utilizando a Classificação de Montreal³⁹, e gravidade clínica da doença, utilizando a Classificação Truelove e Witss⁵². Porém, outros fatores podem influenciar na escolha do medicamento, como, por exemplo, a tolerabilidade à medicação e o custo do tratamento.

O objetivo do tratamento na RCUI envolve a remissão dos sintomas. Remissão da doença é considerada a remissão livre de corticoides, a prevenção de internações e cirurgias, a cicatrização da mucosa e a melhora da qualidade de vida, evitando incapacidade. O tratamento medicamentoso consiste nos aminossalicilatos, corticoides, imunossupressores e anticorpo monoclonais anti TNF- α . O sucesso depende da indicação correta do medicamento, da dose adequada e da adesão ao tratamento^{7;53}.

Os aminossalicilatos têm ação anti-inflamatória, sendo a base dos medicamentos utilizados no tratamento da RCUI. São representados pela SSZ e ácido 5

aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina)⁵⁴. A SSZ tem ação nas lesões localizadas exclusivamente no cólon e o 5-ASA tem liberação em diferentes partes do intestino delgado, dependendo de sua formulação³⁸.

A SSZ é desdobrada no cólon pela enzima azoreductase bacteriana em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (princípio ativo do medicamento). A ação anti-inflamatória se deve à modulação de secreção de citocinas pró-inflamatórias, a inibição da produção de leucotrieno e prostaglandina, a varredura de radicais livres, a diminuição do estresse oxidativo, a inibição da proliferação celular e a promoção de apoptose. A 5-ASA tem várias formulações de liberação do princípio ativo, permitindo ação em locais diferentes do AGI-S⁵⁵.

Mowat e colaboradores, em 2011, em um estudo de meta-análise, concluem que a 5-ASA é duas vezes mais eficaz que o placebo; porém, não é melhor do que a SSZ. A escolha de qual aminossalicilato a ser usado é motivo de debate, mas deve ser influenciada pela tolerabilidade, posologia e custo do medicamento⁵⁴.

Outra classe terapêutica a ser usada são os imunossupressores, também conhecidos como IMD, como a AZA, 6-mercaptopurina (6-MP) e Methotrexate (MTX). Não se conhece a ação exata dos imunossupressores na terapêutica das DII, mas parece que essas drogas interferem na formação de DNA e de RNA. São considerados eficazes para manter a remissão⁵⁵.

Biofármacos são substâncias produzidas por sistemas biológicos vivos e que interagem com proteínas humanas. Os anticorpos monoclonais com atuação anti-TNF são citocinas pró-inflamatória, que participam da resposta imunológica mediada por células envolvidas no sistema de regulação do sistema imune intestinal. São usados na terapia da DII e recebem a terminologia de terapia biológica⁵⁶. A indicação atual de uso da terapia biológica é para casos graves e refratários aos tratamentos prévios⁵⁵. A terapia biológica tornou-se um marco no tratamento da DII, proporcionando uma mudança na qualidade de vida do paciente. O infliximabe (IFX) foi o primeiro agente biológico aprovado para tratamento da DII seguido de adalimumabe (ADA), e mais recente o certolizumabe (aprovado apenas para DC).

Estas drogas são utilizadas para indução e manutenção da remissão clínica e endoscópica da doença^{57;58}.

1.7.1 - Tratamento da RCUI

1.7.1.1 - Proctite

Nos pacientes com proctite por RCUI, a primeira linha de tratamento é a 5-ASA tópica uma vez ao dia, nas formas leves e moderadas da doença. O tratamento local com 5-ASA consiste na aplicação por supositórios, enemas e espumas (estas não disponíveis no Brasil). O supositório é bem tolerado, sendo recomendado como primeira escolha. Os enemas causam desconforto na fase ativa da doença, devido ao volume injetado e podem não ser bem tolerados. O consenso europeu de DII também refere que a associação de 5-ASA local e oral tem melhor resposta terapêutica e deve ser considerada. Pacientes refratários a 5-ASA tópica e oral podem se beneficiar com corticoide tópico. A 5-ASA oral isolada é menos efetiva^{53;59;60}.

1.7.1.2 - Colite esquerda

As colites esquerdas de leve a moderada intensidade podem receber o tratamento inicial com 5-ASA tópico, em forma de enema 1g ao dia, combinado com 5-ASA oral, dose acima de 2g ao dia. Tanto a terapia tópica com corticoide, quanto ou 5-ASA tópico isolado, quanto à terapia oral isolada, são menos efetivos do que a associação da droga oral e tópica. O corticoide sistêmico na dose de 20-40 mg ao dia é indicado nos pacientes com doença em atividade moderada e que não tiveram melhora clínica com 5-ASA^{49;59}.

1.7.1.3 - Pancolite

Nas pancolites de leve a moderada intensidade, os tratamentos podem se iniciar com 5-ASA oral, podendo ser acrescidos de tratamento retal (se houver tolerância) para aumentar a taxa de remissão⁵⁹. O consenso do Reino Unido de DII⁴⁹ recomenda o uso de 5-ASA oral como tratamento de primeira linha; porém, coloca a superioridade do tratamento combinado oral e tópico. O consenso americano recomenda a SSZ ou 5-ASA e, nos casos refratários, usar corticoide oral. No insucesso desta terapia podem ser usados 6-MP ou AZA. Nos pacientes refratários a estas terapias, o IFX é eficaz⁵³.

1.7.1.4 - Colite grave

Os casos de colite grave são independentes da extensão da doença. Os critérios de gravidade considerados são: diarreia seis vezes ou mais ao dia e algum sinal de toxicidade sistêmica (taquicardia maior que 90 batimentos por minuto, febre maior do que 37.8°C, hemoglobina menor do que 10.5g por dL, ou VHS maior do que 30 milímetros por hora). O consenso europeu recomenda que os pacientes devem ser internados para tratamento intensivo, com equipe multidisciplinar⁵⁹.

1.7.1.5 - Tratamento de Manutenção da RCUI

O objetivo do tratamento de manutenção é a ausência de recaída após 6 a 12 meses de tratamento. A recaída é caracterizada pelo aumento de frequência da evacuação e recorrência de sangramento retal, confirmada por endoscopia. O conceito de resposta ao tratamento é a melhora clínica em até oito semanas. O

primeiro objetivo é a resposta ao tratamento. O objetivo principal é manter o paciente em remissão clínica e endoscópica, porém livre de corticoide⁵⁹.

Os aminossalicilatos são a base do tratamento de manutenção na RCUI. Os critérios para estabelecer a terapêutica nesta fase incluem avaliação de extensão e da intensidade da doença⁵⁹. Os medicamentos de manutenção do tratamento da RCUI são recomendados especialmente naqueles com colite esquerda e pancolite. Nos pacientes com proctite, recomenda-se o uso de tratamento de manutenção nos pacientes com mais de uma recaída ao ano^{49;53;59}.

A AZA é considerado o medicamento de primeira linha no tratamento de pacientes com RCUI corticoide dependentes e nos pacientes que apresentam recaídas graves ou frequentes. Esta droga é considerada mais eficaz na remissão clínica e endoscópica da RCUI do que 5-ASA⁴⁹.

Aqueles pacientes que não responderam a nenhuma das abordagens terapêuticas podem ser tratados com terapia biológica isoladamente ou associada a AZA. Os pacientes com doença grave devem ser tratados em ambiente hospitalar, devido ao risco de colectomia, infecções concomitantes por *Clostridium difficile* e citomegalovírus. Estes pacientes também podem utilizar IFX, CyA e tracolimus como medicamentos de resgate⁷.

No Brasil, pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de RCUI, de 2002, do Ministério da Saúde, o tratamento recomendado para RCUI limitada ao reto é a 5-ASA de uso tópico e, nos casos que não responderam ao tratamento, poderá ser combinado com medicamento sistêmico. Nas colites esquerdas e pancolites, a recomendação é o uso de aminossalicilatos oral e os IMD são indicados nos casos de falha. A terapia biológica ainda não consta no PCDT para RCUI⁶⁹.

1.7.2 - Tratamento da Doença de Crohn

O tratamento da DC tem como objetivo o controle dos sintomas e a remissão da doença. As complicações e necessidades de cirurgias são capazes de gerar a incapacitação do indivíduo. Dessa maneira, o objetivo atual do tratamento é obter a mais profunda remissão. A remissão proporcionaria ausência de risco de progressão da doença e isto provavelmente significaria ausência de inflamação, inclusive histológica. Hoje se utiliza o termo remissão clínica (controle dos sintomas) e endoscópica (cicatrização da mucosa). Porém, não há critérios para avaliar a remissão histológica, uma vez que a doença é transmural e salteada. O tratamento que proporcionar remissão profunda e controle dos sintomas poderia alterar a história natural da doença⁸.

As medicações disponíveis para tratamento da DC são os aminossalicilatos (SSZ, 5-ASA), antimicrobianos, corticoides, IMD e a terapia biológica⁶¹.

Os aminossalicilatos não demonstraram eficácia para induzir e manter remissão da DC, podendo a SSZ ter uma discreta ação⁴⁹. O uso de antimicrobianos (ciprofloxacina e metronidazol) na DC também é limitado, mas a ciprofloxacina parece ter efeito benéfico melhor na doença perianal e nas bolsites, quando comparada ao metronidazol^{49;61}.

Os corticoides e IMD (AZA, 6-MP, MTX) são utilizados há vários anos no tratamento da DC. Os corticoides são agentes de indução efetivos, mas não são capazes de manter a remissão. Além disso, os eventos adversos limitam seu uso por tempo prolongado⁶².

Os IMD têm sido utilizados como medicamentos de manutenção da remissão, não sendo adequados para indução, devido ao início lento de ação⁶².

Mais recentemente, a nova classe de medicamentos biológicos (agentes anti-TNF) está associada à remissão prolongada livre de corticoides e à cicatrização completa

da mucosa⁶³. A terapia biológica tem indicação na doença com atividade intensa ou em pacientes com doença refratária a corticoide e IMD⁴⁹.

A escolha do medicamento deve ser realizada de acordo com a atividade da doença, localização no trato digestório e o comportamento da doença⁶⁴.

1.7.2.1 - Tratamento da doença ileocecal de leve intensidade

A medicação recomendada para o tratamento da DC na forma ileocecal (L1) é o corticoide, preferencialmente budesonida, apesar de menos eficaz que a prednisona. A eficácia da 5-ASA para induzir remissão da DC é questionável e poderia ser reservada às formas ileais leves^{55;64}.

1.7.2.2 - Tratamento da doença ileocecal de moderada intensidade

A preferência medicamentosa é budesonida ou corticoide sistêmico, sendo a última mais eficaz. Os antibióticos podem ser usados nas suspeitas de complicações infecciosas. O IMD (AZA/6-MP), associado a corticoide, é a escolha apropriada. Nos pacientes que foram refratários ao corticoide ou apresentaram corticodependência ou intolerância, deve ser considerada a indicação de terapia biológica^{55;64}.

1.7.2.3 - Tratamento da doença ileocecal grave

Deve-se iniciar o tratamento com corticoide sistêmico nesta forma clínica. A terapia biológica pode ser considerada nos pacientes que tiveram falha terapêutica. Nos

pacientes com recidivas infrequentes, pode-se reiniciar o corticoide com IMD. Pode ser necessário tratamento cirúrgico^{55;64}.

O consenso americano recomenda o uso de anti-TNF para os pacientes com doença de moderada a grave intensidade, que não obtiveram remissão com corticoide e IMD⁶⁵.

1.7.2.4 - Tratamento da doença colônica

Na DC colônica de leve intensidade pode ser utilizada a SSZ ou o corticoide sistêmico. Nos casos de recaída com evidência de doença moderada a grave, pode ser utilizado o anti-TNF com ou sem IMD. Nas situações de recaídas infrequentes, o corticoide pode ser reutilizado com o IMD⁶⁴.

1.7.2.5 - Tratamento de doença extensa de intestino delgado

Nas formas leves e moderadas de comprometimento do intestino delgado deve ser utilizado o corticoide e o IMD. Para os pacientes com recaídas são indicados anti-TNF com ou sem IMD. O suporte nutricional é uma medida apropriada e a cirurgia pode ser necessária em estágio inicial da doença. Nas situações que apresentam características clínicas de prognóstico ruim, a terapia biológica deve ser considerada como indicação precoce⁶⁴.

1.7.2.6 - Tratamento da doença de outra localização

Na DC oral, o tratamento pode iniciar com corticoide tópico, podendo ser utilizado também tracolimus, nutrição enteral e, até mesmo, terapia anti-TNF. A DC gastroduodenal está relacionada com pior prognóstico e pode-se utilizar para o tratamento desde inibidor de bomba de próton até terapia biológica^{49;64}.

1.7.2.7 - Tratamento da Doença de Crohn de acordo com curso e comportamento

Existe dificuldade para definir e identificar os pacientes com pior prognóstico; porém, já se associa que pacientes jovens, doenças com maior extensão e envolvimento perianal tem pior prognóstico. Estes dados devem ser avaliados no momento de decisão terapêutica⁶⁴.

De maneira geral, os medicamentos de manutenção de primeira linha são a AZA ou 6-MP. O MTX é apropriado naqueles pacientes intolerantes ou que tiveram falha com AZA/6-MP. O IFX é considerado efetivo na manutenção da remissão⁴⁹.

1.7.2.8 - Tratamento da doença perianal

A primeira conduta na DC perianal é uma avaliação clínica adequada. Quando necessário, deve-se realizar sedação anestésica e drenagem cirúrgica. Os exames de imagem ampliam o conhecimento do médico sobre a extensão e o comprometimento da doença perianal⁴⁹.

A recomendação inicial é a utilização de antibióticos como o metronidazol e a ciprofloxacina. A AZA é efetiva nas fístulas perianais simples ou enterocutâneas,

quando não há obstrução distal ou abscesso. A terapia anti-TNF deve ser usada na doença perianal grave ou fístulas enterocutâneas refratárias aos tratamentos anteriores⁴⁹.

1.7.2.9 - Tratamento da doença fistulizante não perianal (enteroentérica, enterovesical, enterovaginal e enterocutânea)

Geralmente as fístulas enterovaginais apresentam poucos sintomas e não precisam de tratamento cirúrgico. Quando o tratamento conservador falha na resolução das fístulas retovaginais, deve ser realizado tratamento cirúrgico. Nas fístulas do intestino delgado ou do sigmoide para aparelho ginecológico, deve ser realizada a ressecção da área de intestino comprometida. Na fístula enterovesical, a abordagem preferencial é a cirurgia. Na fístula enterocutânea pós-cirúrgica, deve inicialmente ofertar suporte nutricional, definir a localização e receber tratamento cirúrgico no momento adequado, ou seja, após melhora do estado nutricional. A fístula enterocutânea primária pode receber tratamento medicamentoso, mas geralmente irá necessitar de tratamento cirúrgico⁴⁹.

1.8 - Terapêutica Nutricional na Doença de Crohn

A terapia nutricional pode ser utilizada como medida primária na DC. Na fase inicial, a terapia nutricional pode ser utilizada como indutora do tratamento, tanto na remissão clínica, quanto na cicatrização. Esta conduta pode evitar o uso de corticoide, com seus malefícios. A terapia nutricional é utilizada como uma ponte de tempo necessária para a ação farmacológica da AZA, na terapêutica de manutenção. A dieta enteral exclusiva na DC, particularmente em criança, apresenta índices de remissão clínica entre 50-60%^{66;67}.

2 - JUSTIFICATIVA

A DII é uma doença crônica, de curso variável, de tratamento difícil e grande morbidade, refletindo na qualidade de vida dos pacientes.

Por comprometer o indivíduo em fase precoce da vida, a DII gera perdas econômicas diretas e indiretas, como falta ao trabalho, danos emocionais e sociais.

O tratamento da DII é direcionado pela localização no trato digestivo, pela extensão da lesão e pelo comportamento clínico da doença.

No Brasil, os medicamentos da DII considerados de alto custo (componente especializado), são fornecidos aos pacientes da rede pública de saúde e da rede privada, gerando elevado ônus financeiro ao sistema de saúde.

A abordagem médica guiada pelo conhecimento adequado do fenótipo e gravidade da doença, com escolha medicamentosa apropriada, pode favorecer o ônus financeiro do governo.

Além do fator econômico, o conhecimento da forma de apresentação clínica dos pacientes nos centros brasileiros de forma mais específica e profunda poderá gerar melhor conduta na terapêutica, com melhores resultados clínicos.

3 - OBJETIVOS

3.1 - OBJETIVO PRINCIPAL

Considerando que as medicações para o tratamento de DII são dispensadas pela Farmácia Cidadã Estadual do Espírito Santo, tanto para pacientes da rede de saúde pública, como da rede privada, e que estas medicações são de alto custo, pode-se considerar que próximo da totalidade dos pacientes com DII do estado estejam registrados e recebendo medicamentos fornecidos por este sistema. O objetivo principal deste trabalho é avaliar os dados obtidos sobre DII junto à Farmácia Cidadã Estadual, com a finalidade de conhecer o perfil epidemiológico e fenotípico dos pacientes portadores de DII no estado do Espírito Santo.

3.2 - OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a incidência e prevalência de DII no Espírito Santo.

Avaliar se as medicações prescritas pelos médicos assistentes dos pacientes com DII e fornecidas pela Farmácia Cidadã Estadual do Espírito Santo estão de acordo com os protocolos clínicos definidos pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Relacionar se a utilização do tratamento tópico na RCUI nos pacientes atendidos pela Farmácia Cidadã Estadual do Espírito Santo está de acordo com as recomendações da literatura.

Avaliar a utilização dos aminossalicilatos na DC nos pacientes atendidos pela Farmácia Cidadã Estadual do Espírito Santo, considerando que há indicação restrita no tratamento.

Avaliar o uso de Azatioprina na DC nos pacientes atendidos pela Farmácia Cidadã Estadual do Espírito Santo.

Avaliar o uso de terapia biológica na DC nos pacientes atendidos pela Farmácia Cidadã Estadual do Espírito Santo e relacionar a sua utilização de acordo com o fenótipo da doença.

4 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória - HINSG - ES, em 27 de dezembro de 2013, CONSIDERAÇÕES ÉTICAS CAAE 19602813.8.0000.5069, após autorização da Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Espírito Santo – SESA (APÊNDICE 1)

4.2 - LOCAL DO ESTUDO

Este estudo foi realizado na Farmácia Cidadã Estadual, a qual pertence a Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF), setor da Secretaria de Saúde do Espírito Santo (SESA), responsável pelo planejamento, normalização e organização da política estadual de assistência farmacêutica.

No Brasil, a política de Saúde Pública é baseada na Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde. Em consonância à lei que criou o SUS, em 1998 foi publicada a Portaria nº 3.916/GM/MS, que aprovou a Política Nacional de Medicamentos. Essa portaria estabelece as responsabilidades dos entes federados para o acesso da população a medicamentos seguros, de qualidade e efetivos, resultando no seu uso adequado⁶⁸.

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado são definidas por Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicados pelo Ministério da Saúde, sendo que os medicamentos utilizados para tratar a DII estão incluídos neste grupo através da Portaria SAS/MS nº 2.981/2002

para RCUI, e a Portaria SAS/MS nº 711/2010, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 966/2014^{69;70}.

4.3 - FLUXO DO PROCESSO DE ACESSO AO MEDICAMENTO

Os processos de solicitação de medicamentos para DII de todo o Estado do Espírito Santo passam por avaliador médico Gastroenterologia (que atualmente é a autora desta pesquisa) nas seguintes situações: início de tratamento, aumento de dose de medicamentos, troca e/ou acréscimo de medicamento e reinício de tratamento (processos que ficaram inativos por período superior a seis meses). Os medicamentos dispensados são: SSZ, 5-ASA apresentação oral, 5-ASA supositório, 5-ASA enema, AZA, Methotrexate (MTX), Ciclosporina (CyA), IFX e Adalimumabe (ADA).

4.4 - DOCUMENTOS EXIGIDOS PARA ANÁLISE DE PROCESSO

Documentos pessoais: Identidade, Cadastro de Pessoa Física (CPF), comprovante de residência atual, Cartão do Sistema Único de Saúde - SUS. Laudo para solicitação/autorização de medicamentos do componente especializado (LME). Exames comprobatórios do diagnóstico: endoscopia, histopatológico de biópsia ou peça cirúrgica, exame de imagem, Índice de Atividade Inflamatória da Doença de Crohn de Harvey-Bradshaw, 1980 (APÊNDICE 2) e exames laboratoriais.

4.5 - AMOSTRA ANALISADA

O total de processos com o diagnóstico de DII na Farmácia Cidadã Estadual do Espírito Santo é de 1.482. Destes processos, alguns, embora ativos, não necessitarão de revisão durante o período de coleta de dados. Dessa maneira, foram avaliados 1.048 processos de pacientes com diagnóstico de DII, ativos e revisados pela autora, no período de 01 de agosto de 2012 a 31 de julho de 2014, incluindo todas as idades.

4.6 - DADOS ANALISADOS

Foram analisados os dados demográficos de idade atual do paciente, idade do diagnóstico da DII (considerado o primeiro exame apresentado no processo ou informações médicas do laudo), gênero, local de residência (através do comprovante de residência apresentado), a classificação clínica da DII em RCUI, DC ou CNC, a classificação fenotípica da RCUI e da DC utilizando a Classificação de Montreal. Também foram analisados os medicamentos em utilização pelo paciente. O Índice de Harvey-Bradshaw, apresentado na abertura do processo e seguimento, foi utilizado para obter dados do fenótipo.

Os pacientes foram classificados como casos novos e antigos, sendo que no critério para caso novo foi considerado o paciente que fez o diagnóstico de DII em até um ano antes da abertura do processo na Farmácia Cidadã Estadual.

Os pacientes foram divididos em dois períodos: Ano 1 e Ano 2, correspondendo um ano em cada período.

Para os cálculos de prevalência e incidência foram utilizados os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁷¹, considerando o último censo de 2014, cuja população do Espírito Santo foi de 3.885.049 habitantes.

Para avaliar a prevalência foi utilizada a base de dados da Farmácia Cidadã Estadual no ano de 2014: um total de 1.484 com DII, sendo 935 com RCUI e 549 com DC.

Para o cálculo de incidência, avaliamos o 2º ano de estudo (01 de agosto de 2013 a 31 de julho 2014), com a finalidade de evitar o viés da demanda reprimida.

4.7 - LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como este trabalho foi realizado com dados secundários (conteúdo do processo), foram encontradas algumas limitações nas informações, como: laudos médicos sucintos (com dados clínicos insuficientes, sem as informações de tratamentos anteriores, não contemplando as complicações extraintestinais e cirurgias realizadas), a apresentação exclusiva no aparelho gastrointestinal superior (AGI-S), assim como alguns processos antigos estavam com a qualidade da documentação comprometida por avarias do tempo e alguns não incluíam os laudos endoscópios, com apresentação apenas do laudo histopatológico.

4.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com os dados obtidos dos prontuários foi construída uma planilha no programa de estatística *SPSS Statistics 20.0*. Os dados foram tabulados e analisados através do *SPSS Statistics 20.0*, realizando uma análise descritiva, determinando-se as suas

frequências, as respectivas porcentagens, o cálculo de média e desvio padrão (DP). Para os cruzamentos entre as variáveis categóricas, a técnica utilizada foi o teste do qui-quadrado e, quando apropriado, o teste exato de Fisher. Para variáveis quantitativas, utilizamos o teste t de Student ou ANOVA. Tomou-se como base o nível de significância estatística $p < 0,05$.

5 - RESULTADO

5.1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES COM DII

Este trabalho analisou 1.048 processos revisados ou novos dos pacientes com DII que recebem medicamentos na Farmácia Cidadã Estadual. A RCUI foi diagnosticada em 63,8% (669/1.048) dos pacientes e a DC, em 34,06% (357/1048). Os outros 2,1% (22/1.048) pacientes receberam diagnóstico de colite não classificada, conforme apresentada no Gráfico 1.

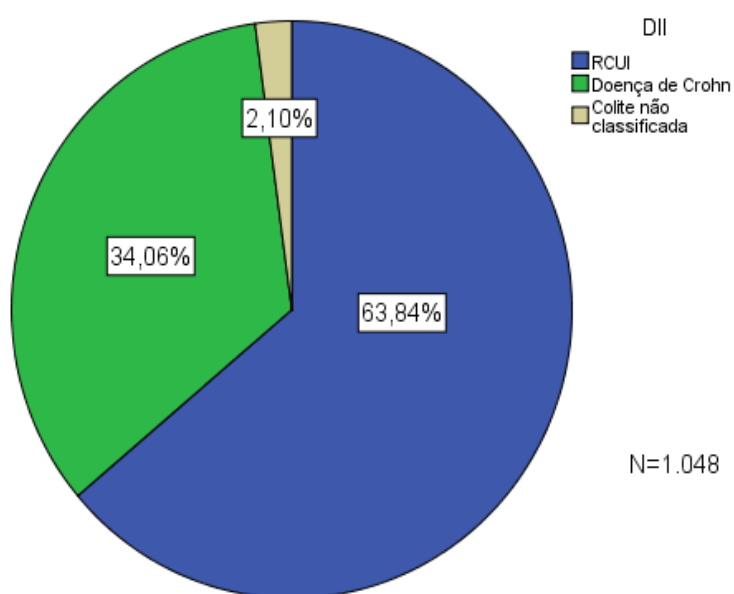


Gráfico 1: Distribuição da frequência da DII nos pacientes que receberam medicação da Farmácia Cidadã Estadual, de agosto de 2012 a julho de 2014.

A prevalência de DII foi calculada pelo total dos 1.484 cadastrados, sendo 935 com RCUI e 549 com DC. A prevalência da DII no Espírito Santo foi de 38,2/100.000 habitantes, sendo que a prevalência de RCUI foi de 24,1/100.000 habitantes e a prevalência de DC foi de 14,1/100.000 habitantes.

A incidência de DII no ano de 2014 foi de 7,7/100.000 habitantes/ano, sendo que na RCUI foi de 5,3/100.000 habitantes/ano e na DC, 2,4/100.000 habitantes/ano.

O número de pacientes que deram entrada na farmácia foi semelhante nos dois períodos de avaliação (1º ano = 555 pacientes; e 2º ano = 493 pacientes). A distribuição dos pacientes com RCUI e DC também foi semelhante, conforme apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição dos 1.048 pacientes com DII nos dois anos de avaliação

| Doença | Ano | Pacientes | | | | p-valor |
|--------|-----|-----------|------|-------------|------|---------|
| | | Caso Novo | | Caso Antigo | | |
| | | N | % | N | % | |
| RCUI | 1 | 215 | 51,3 | 124 | 49,6 | 0,668 |
| | 2 | 204 | 48,7 | 126 | 50,4 | |
| DC | 1 | 117 | 55,7 | 90 | 61,6 | 0,244 |
| | 2 | 94 | 44,3 | 56 | 38,4 | |

A média de idade no momento da coleta dos dados dos pacientes com DII foi de 42,7 anos (\pm 16,01 anos), sendo o mais novo com 2 anos idade e o mais velho com 87 anos. Porém, esses pacientes muitas vezes foram diagnosticados antes de iniciarem o processo no SUS. Dessa maneira, observa-se que a média de idade ao diagnóstico de DII foi de 39,18 anos (\pm 16,12 anos), com a menor idade ainda no primeiro ano de vida e a maior idade de 86 anos.

Os pacientes com RCUI apresentaram média da idade no momento da avaliação de 44,18 anos (\pm 15,9 anos), com mínima de 2 anos e máxima de 87 anos, sendo que o diagnóstico foi realizado com média de idade menor - 41,53 anos (\pm 16,02 anos). Na DC, a média de idade atual foi de 38,01 anos (\pm 15,4 anos), sendo a menor idade de 06 anos e maior idade de 83 anos, e o diagnóstico foi realizado com média de idade de 34,69 anos (\pm 15,34 anos). Um paciente com DC, cuja idade atual é de 21 anos, teve diagnóstico no 1º ano de vida. A diferença observada da idade de diagnóstico entre RCUI e DC teve significância estatística com $p = 0.001$. O gráfico 2 mostra a distribuição da idade atual e o gráfico 3 demonstra a diferença de idade atual entre DC e RCUI.

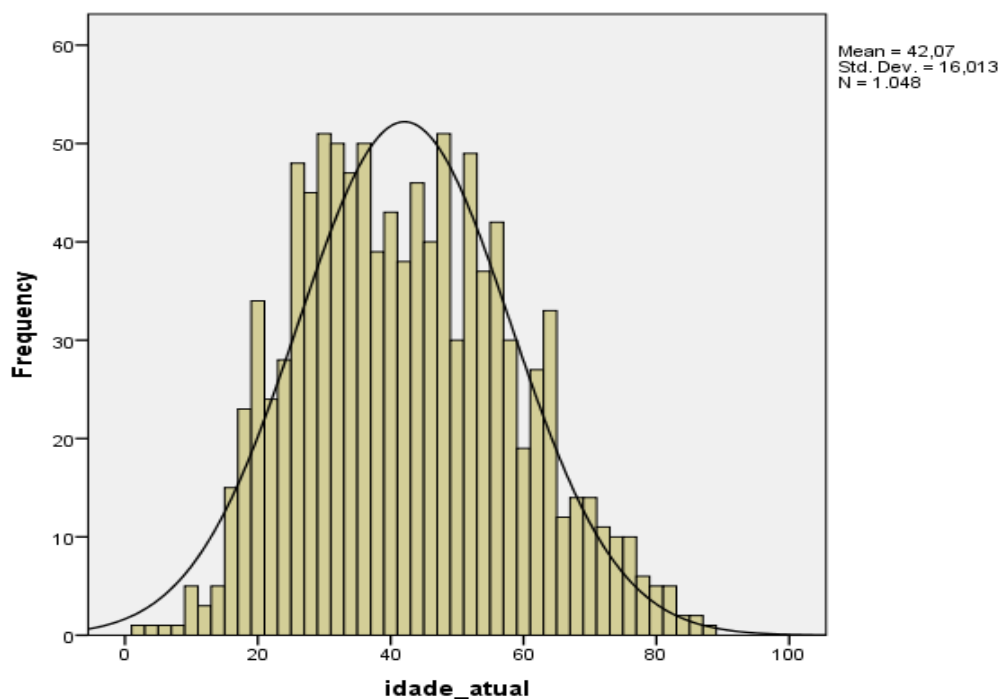


Gráfico 2: Idade Atual dos pacientes com DII

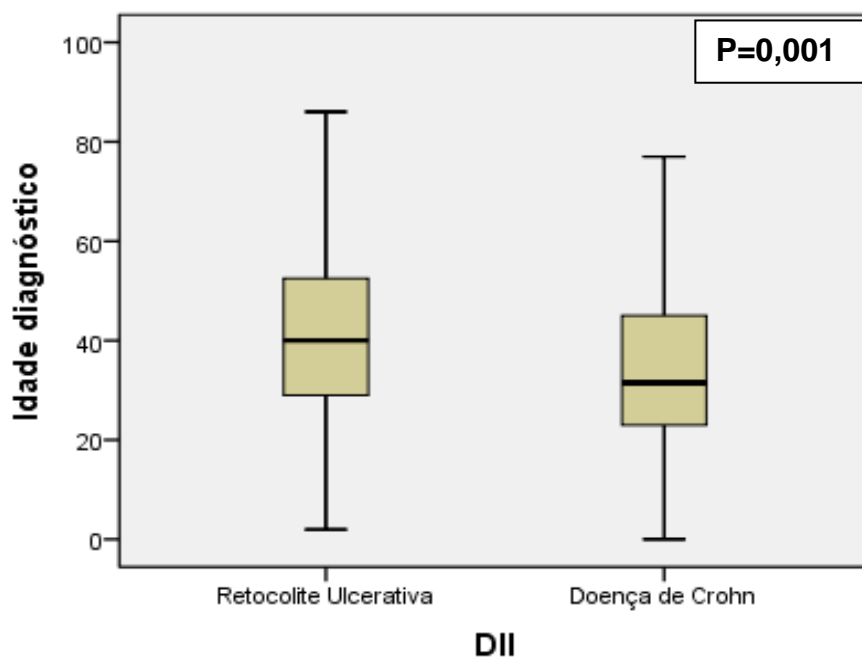


Gráfico 3: Comparação da idade do diagnóstico entre RCUI e DC

Em relação ao gênero, na RCUI dos 669 pacientes, 60,8% (407) eram mulheres e 39,2% (262) eram do sexo masculino. Na DC, dos 357 indivíduos avaliados, 54,6% (195) eram do sexo feminino e 45,4% (162), do masculino ($p = 0.054$).

A distribuição entre a RCUI e DC dos medicamentos dispensados aos pacientes atendidos na Farmácia Cidadã Estadual na RCUI e DC pode ser visualizada no gráfico 4.

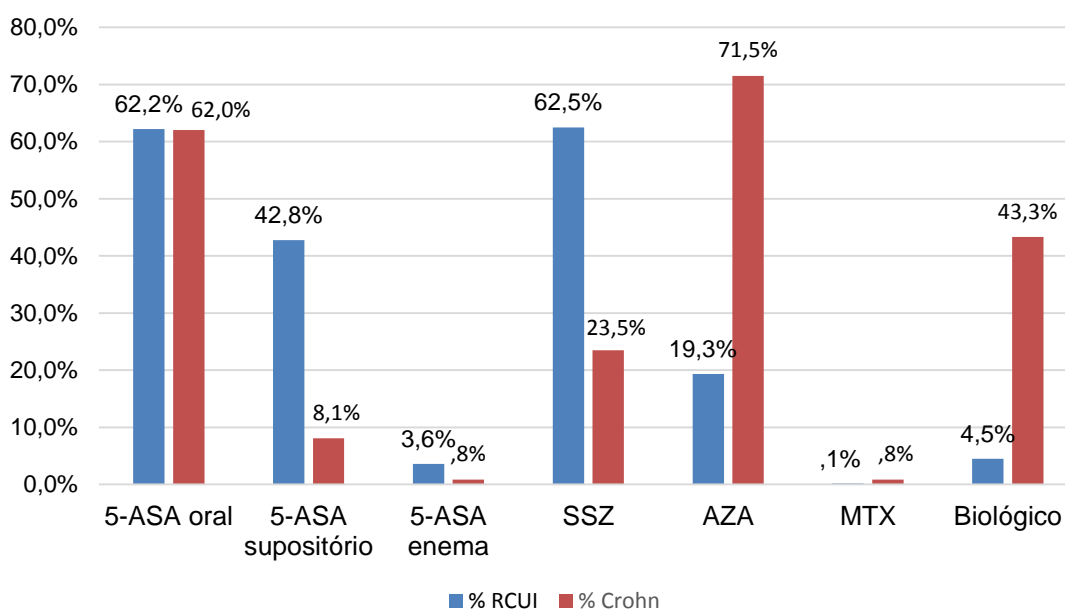


Gráfico 4: Frequência dos medicamentos dispensados aos pacientes com DII atendidos na Farmácia Cidadã Estadual

Nota: 5-ASA = mesalazina, SSZ = Sulfassalazina, AZA = azatioprina, MTX = methotrexate

Quando se observa a distribuição da utilização dos medicamentos entre DC e RCUI, verifica-se que 5-ASA oral foi prescrito na mesma frequência nas duas formas da DII, a SSZ foi mais frequentemente prescrita na RCUI e AZA e a terapia biológica teve sua maior prescrição na DC.

5.2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM RCUI QUE TIVERAM O PROCESSO DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS AVALIADOS

Ao avaliarmos a extensão do comprometimento do intestino grosso na RCUI, observamos que houve frequência semelhante entre proctite, colite esquerda e pancolite, conforme pode ser observado no gráfico 5.

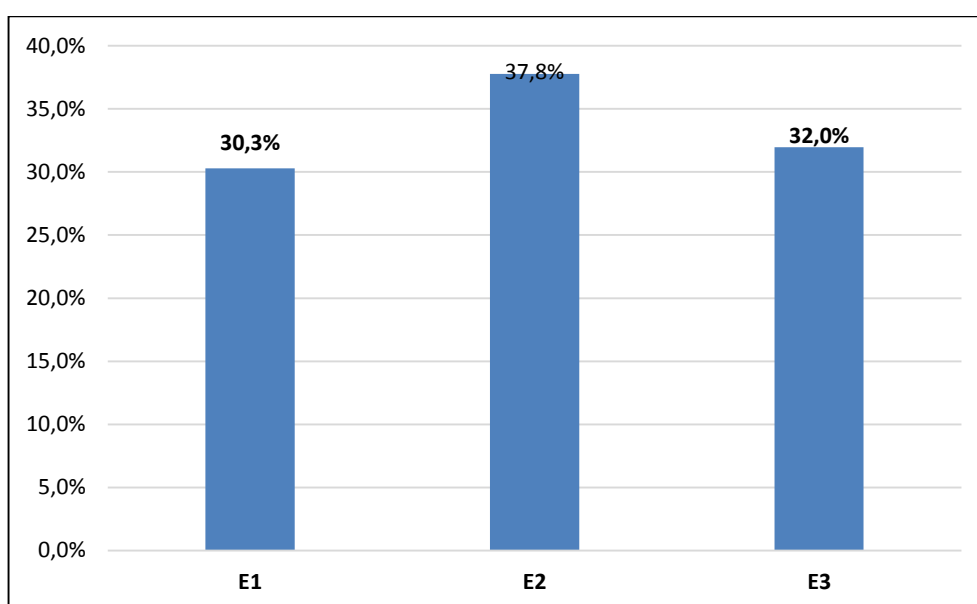


Gráfico 5: Extensão da Retocolite Ulcerativa Idiopática, pela classificação de Montreal, nos pacientes com DII atendidos na Farmácia Cidadã Estadual

Nota: E1: proctite, E2: colite esquerda, E3: pancolite.

Se avaliarmos a extensão da doença de acordo com a idade atual, observamos que os pacientes com proctite apresentavam média de idade de 44,8 anos, colite esquerda, 45,7 anos, enquanto nos pacientes com maior comprometimento do intestino, classificados como pancolite, a média de idade foi de 41,37 anos e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0.01$). Estes dados podem ser observados no Gráfico 6.

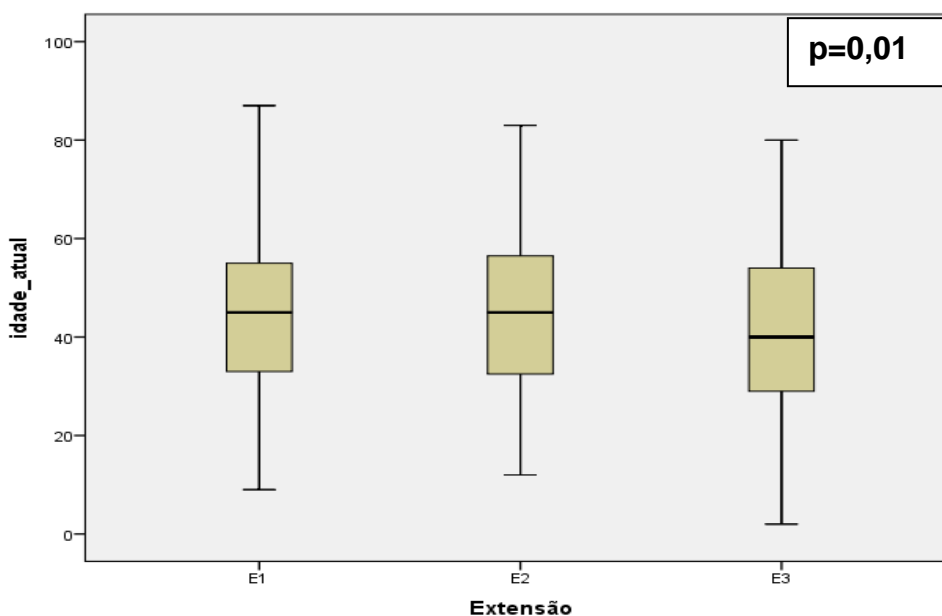


Gráfico 6: Média da idade atual de acordo com fenótipo, pela classificação de Montreal, nos pacientes com RCUI atendidos na Farmácia Cidadã Estadual

Nota: E1: proctite, E2: colite esquerda, E3: pancolite.

Na tabela 2, está demonstrado o fenótipo da RCUI em relação à categorização da idade e o gênero, que mostra diferença estatística para a comparação da idade até 17 anos (criança) com a forma E3 (pancolite), com $p = 0,007$, em relação às outras idades.

Tabela 2: Avaliação da extensão da RCUI pela classificação de Montreal, de acordo com idade e gênero, nos pacientes atendidos na Farmácia Cidadã Estadual

| Variáveis | Categorias | Extensão | | | | | | p-valor |
|-----------------------------------|------------|----------|------|-----|------|-----|------|---------|
| | | E1 | | E2 | | E3 | | |
| | | N | % | N | % | N | % | |
| Idade do diagnóstico categorizada | A1 | 3 | 13,0 | 6 | 26,1 | 14 | 60,9 | 0,007 |
| | A2 | 89 | 28,4 | 116 | 37,1 | 108 | 34,5 | |
| | A3 | 106 | 30,5 | 125 | 39,3 | 87 | 26,8 | |
| Sexo | Feminino | 126 | 31,5 | 153 | 38,2 | 121 | 30,2 | 0,469 |
| | Masculino | 72 | 28,3 | 94 | 37,0 | 88 | 32,0 | |

Nota: A1: ≤ 16 anos, A2: 17-40 anos, A3: > 40 anos;

E1: proctite, E2: colite esquerda, E3: pancolite

O medicamento mais utilizado no tratamento da RCUI foi os aminossalicilatos sistêmicos, em igual proporção a 5-ASA 62,2% (418/669) e a SSZ 62,5% (418/669). O tratamento tópico com 5-ASA foi utilizado na forma de supositório em 42,8% (285/669) em todos os fenótipos da RCUI e o enema de aminossalicilato em 3,6%(24/669) destes. A AZA foi utilizada em 19,3% (129/669) dos pacientes com RCUI e o tratamento biológico (IFX e ADA) foi prescrito em 4,5% (30/669) dos pacientes. Estes dados foram apresentados no gráfico 4.

Na avaliação do tratamento utilizado nos pacientes com doença restrita ao reto, cuja terapêutica recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil é o tratamento tópico, observa-se que 65,2% (129/198) dos pacientes com proctite tiveram prescrição e liberação de supositório de mesalazina. Porém, 34,8% (68/198) não receberam por seus médicos a prescrição do medicamento tópico.

A SSZ e o 5-ASA oral foram utilizados mais frequentemente nos pacientes com colite esquerda (E2) e pancolite (E3) em relação à proctite (E1), o que mostrou significância estatística ($p < 0.001$). Esses dados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Utilização da sulfassalazina e mesalazina em RCUI de acordo com extensão, pela classificação de Montreal, nos pacientes com DII atendidos na Farmácia Cidadã Estadual

| Medicamento | | Extensão | | | | | | p-valor |
|-------------------|-----|----------|------|-----|------|-----|------|---------|
| | | E1 | | E2 | | E3 | | |
| | | N | % | N | % | N | % | |
| SSZ | Sim | 104 | 52,5 | 174 | 70,4 | 134 | 64,1 | < 0.001 |
| | Não | 94 | 47,5 | 73 | 29,6 | 75 | 35,9 | |
| 5-ASA oral | Sim | 88 | 44,4 | 161 | 65,2 | 155 | 74,2 | < 0.001 |
| | Não | 110 | 55,6 | 86 | 34,8 | 54 | 25,8 | |

Nota: E1: proctite, E2: colite esquerda, E3: pancolite. SSZ: sulfassalazina e 5-ASA: mesalazina

Quando se avaliam os diversos medicamentos utilizados para o tratamento da RCUI e os comparamos com a extensão da doença, observamos que os pacientes que utilizavam medicamento tópico eram principalmente os portadores de proctite (E1), sendo 65.1% (29/198). Mas podemos observar no Gráfico 7 que 27,3% (57/209)

dos pacientes com pancolite (E3) também tinham a prescrição de medicamento tópico.

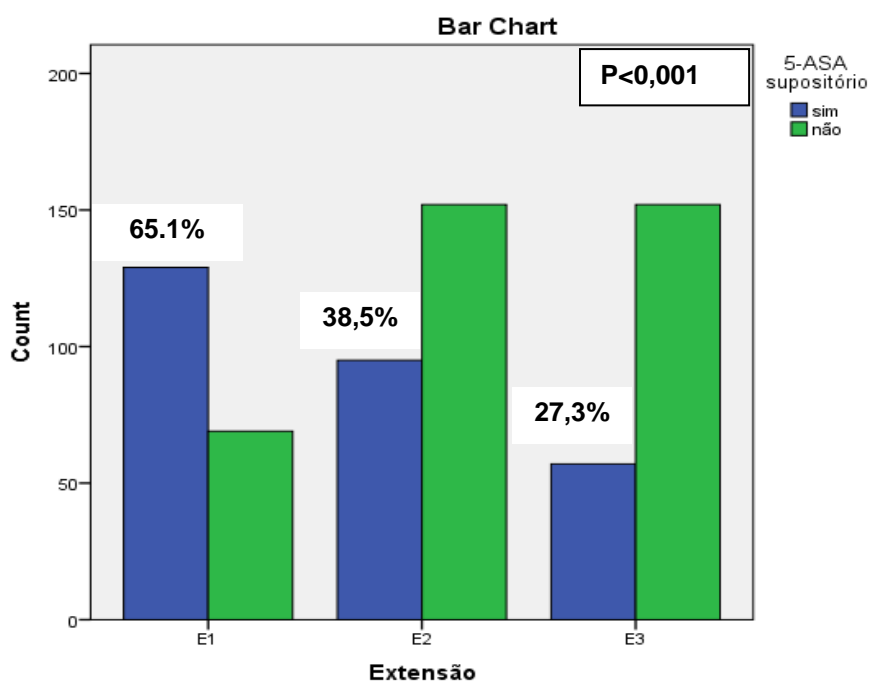


Gráfico 7: Uso de 5-ASA supositório em RCUI, de acordo com fenótipo.
Nota: 5-ASA : mesalazina; E1: proctite, E2: colite esquerda, E3: pancolite.

A AZA também foi utilizada em todas as formas de extensão da RCUI, inclusive em 8,6% (17/198) dos pacientes com proctite (E1). Porém, o uso foi mais frequente em pacientes com pancolite ($p < 0.001$).

Quanto ao uso da terapia biológica, observamos que 30 pacientes com RCUI utilizaram este medicamento, sendo 9/247 pacientes com colite esquerda e 21/209 com pancolite ($p < 0.001$).

5.3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM DC QUE TIVERAM SEU PROCESSO AVALIADO E A MEDICAÇÃO DISPENSADA

Conforme a classificação de Montreal, a avaliação do fenótipo DC apresenta características específicas quanto à idade do diagnóstico, localização no tubo digestivo e comportamento clínico. A tabela 5 mostra os dados relacionados a DC.

Tabela 4: Distribuição da DC de acordo com as características demográficas, idade do diagnóstico, localização e comportamento clínico, conforme a classificação de Montreal, nos pacientes atendidos na Farmácia Cidadã Estadual

| Variáveis | Categorias | Total DC | |
|----------------------|-----------------|----------|----------|
| | | N | % |
| Idade do diagnóstico | A1 | 25 | 7,2 |
| | A2 | 208 | 60,1 |
| | A3 | 113 | 32,7 |
| Idade atual | Média (DP) anos | 38,01 | (±15,42) |
| Sexo | Feminino | 195 | 54,6 |
| | Masculino | 162 | 45,4 |
| Pacientes | Caso Novo | 211 | 51,9 |
| | Caso Antigo | 146 | 40,9 |
| Localização | L1 | 111 | 31,4 |
| | L2 | 102 | 28,9 |
| | L3 | 109 | 30,9 |
| | L4 | 11 | 3,2 |
| | L1 + L4 | 8 | 2,3 |
| | L3 + L4 | 12 | 3,4 |
| Comportamento | B1 | 176 | 50,0 |
| | B2 | 56 | 15,9 |
| | B3 | 29 | 8,2 |
| | B1p | 27 | 7,7 |
| | B2p | 18 | 5,1 |
| | B3p | 46 | 13,1 |
| | p (perianal) | 92 | 25,8 |

Nota: A1: ≤16anos, A2: 17-40 anos, A3: ≥ 40anos; L1: ileal, L2: colônica, L3: ileocolônica, L4: AGI-S; B1: inflamatória, B2 estenosante, B3 penetrante/fistulizante, p: envolvimento perianal

Quando se analisa a localização da doença em comparação com a idade, observamos que os pacientes mais jovens (abaixo de 40 anos) apresentavam maior frequência do envolvimento do aparelho digestivo alto (AGI-S/L4) com diferença estatística ($p = 0.001$). Estes dados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Localização da Doença de Crohn de acordo com idade e sexo, nos pacientes atendidos na Farmácia Cidadã Estadual

| Variáveis | Categoria | Localização | | | | | | | | | | P-valor | | |
|----------------------|-----------|-------------|------|----|------|----|------|----|------|---------|------|---------|---------|-------|
| | | L1 | | L2 | | L3 | | L4 | | L1 + L4 | | | L3 + L4 | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | | N | % |
| Idade do diagnóstico | A1 | 3 | 2,7 | 9 | 8,7 | 8 | 7,3 | 2 | 18,2 | 1 | 12,5 | 2 | 16,7 | 0,001 |
| | A2 | 58 | 52,3 | 54 | 52,4 | 72 | 66,1 | 8 | 72,7 | 6 | 75,0 | 8 | 66,7 | |
| | A3 | 50 | 45,0 | 40 | 38,8 | 29 | 26,6 | 1 | 9,1 | 1 | 12,5 | 2 | 16,7 | |
| Sexo | Feminino | 64 | 57,7 | 68 | 66,0 | 52 | 47,7 | 5 | 45,5 | 1 | 12,5 | 5 | 41,7 | 0,005 |
| | Masculino | 47 | 42,3 | 35 | 34,0 | 57 | 52,3 | 6 | 54,5 | 7 | 87,5 | 7 | 58,3 | |

Nota: A1: ≤ 16 anos, A2: 17-40 anos, A3: ≥ 40 anos; L1: ileal, L2: colônica, L3: ileocolônica, L4: AGI-S:

No gráfico 8 avalia-se o comportamento da atividade da DC, onde se observa maior predomínio do comportamento inflamatório (B1), com total de 50,1% (76/252) dos pacientes, seguido do comportamento estenosante (B2).

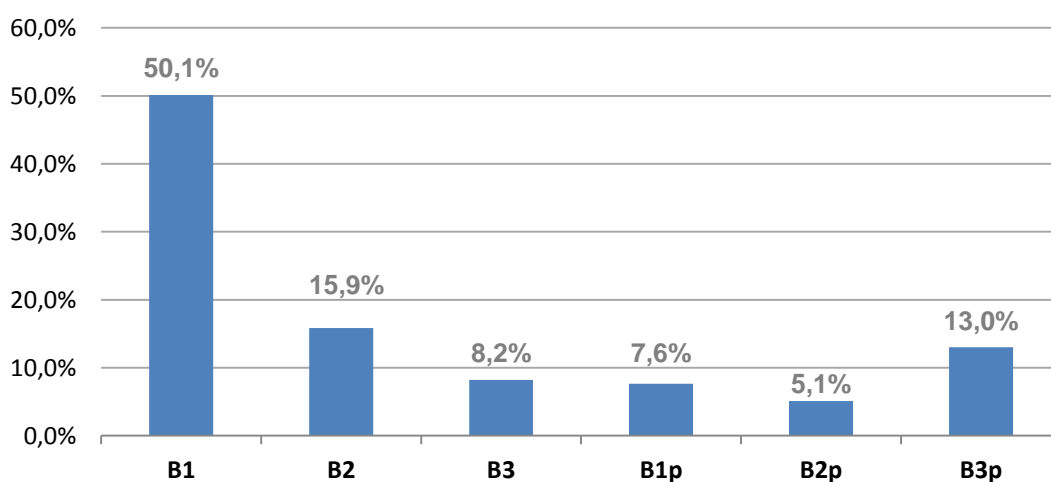


Gráfico 8: Distribuição do comportamento da Doença de Crohn

Nota: B1: inflamatória, B2: estenosante, B3: penetrante/fistulizante, p: envolvimento perianal

Quando avaliamos o comportamento com a idade, observamos que nos indivíduos com 16 anos ou menos houve maior frequência do envolvimento perianal ($p = 0.001$). Tabela 6:

Tabela 6: Comportamento da Doença de Crohn de acordo com idade e sexo, nos pacientes com DII atendidos na Farmácia Cidadã Estadual.

| | | Comportamento | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|---------------|------|----|------|----|------|-----|------|-----|------|-----|------|---------|
| variáveis | Categoria | B1 | | B2 | | B3 | | B1p | | B2p | | B3p | | p-valor |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Idade do diagnóstico | A1 | 10 | 5,6 | 0 | 0,0 | 2 | 6,9 | 3 | 11,1 | 1 | 5,6 | 9 | 19,6 | 0,001 |
| | A2 | 90 | 50,8 | 30 | 53,6 | 20 | 69,0 | 20 | 74,1 | 16 | 88,9 | 29 | 63,0 | |
| | A3 | 77 | 43,5 | 26 | 46,4 | 7 | 24,1 | 4 | 14,8 | 1 | 5,6 | 8 | 17,4 | |
| Sexo | Feminino | 110 | 62,1 | 26 | 46,4 | 16 | 55,2 | 10 | 37,0 | 11 | 61,1 | 22 | 47,8 | 0,042 |
| | Masculino | 67 | 37,9 | 30 | 53,6 | 13 | 44,8 | 17 | 63,0 | 7 | 38,9 | 24 | 52,2 | |

Nota: A1: ≤ 16 anos, A2: 17-40 anos, A3: ≥ 40 anos; B1: inflamatória, B2 estenosante, B3 penetrante/fistulizante, p: envolvimento perianal

Em relação ao tratamento da DC, o medicamento mais frequentemente utilizado foi AZA 71,5% (253/357), seguido pela 5-ASA 62,% (221/357) e pela terapia biológica 43,3% (155/357). Estes dados foram apresentados no Gráfico 4.

A avaliação dos medicamentos utilizados de acordo com comportamento da DC pode ser observada na Tabela 7, onde observamos diferença estatística dos medicamentos utilizados, de acordo com o comportamento.

Tabela 7: Análise dos medicamentos utilizados na DC de acordo com comportamento clínico, nos pacientes com DII atendidos na Farmácia Cidadã Estadual

| | | Comportamento | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|---------------|------|----|------|----|------|-----|------|-----|------|-----|------|---------|
| | | B1 | | B2 | | B3 | | B1p | | B2p | | B3p | | p-valor |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| Aminos-salicilato | Sim | 149 | 84,2 | 41 | 73,2 | 17 | 58,6 | 13 | 48,1 | 11 | 61,1 | 28 | 60,9 | 0,001 |
| | Não | 28 | 15,8 | 15 | 26,8 | 12 | 41,4 | 14 | 51,9 | 7 | 38,9 | 18 | 39,1 | |
| 5-ASA tópic | Sim | 15 | 8,5 | 4 | 7,1% | 3 | 10,3 | 4 | 14,8 | 2 | 11,1 | 4 | 8,7 | 0,001 |
| | Não | 162 | 91,5 | 52 | 92,9 | 26 | 89,7 | 23 | 85,2 | 16 | 88,9 | 42 | 91,3 | |
| AZA | Sim | 103 | 58,2 | 46 | 82,1 | 26 | 89,7 | 22 | 81,5 | 14 | 77,8 | 42 | 91,3 | 0,001 |
| | Não | 74 | 41,8 | 10 | 17,9 | 3 | 10,3 | 5 | 18,5 | 4 | 22,2 | 4 | 8,7 | |
| Biológico | Sim | 34 | 19,2 | 27 | 48,2 | 20 | 69,0 | 16 | 59,3 | 16 | 88,9 | 39 | 84,8 | 0,001 |
| | Não | 143 | 80,8 | 29 | 51,8 | 9 | 31,0 | 11 | 40,7 | 2 | 11,1 | 7 | 15,2 | |

Nota: B1: inflamatória, B2: estenosante, B3: penetrante/fistulizante, p: envolvimento perianal
5-ASA: mesalazina, AZA: azatioprina

5.4 - AVALIAÇÃO DO USO DA TERAPIA BIOLÓGICA

Atenção especial precisa ser dada à prescrição da terapia biológica, pois é uma medicação com custo muito elevado; porém que pode mudar o curso da DII e diminuir gastos futuros. Avaliando o perfil dos pacientes de DII que usaram terapia biológica, observou-se que 17,8% (187/1048) dos pacientes tiveram prescrição deste medicamento. Quando se analisa o primeiro ano de avaliação, observa-se que 22,7% (126/555) dos indivíduos tiveram prescrição de terapia biológica e no 2º ano 12,41% (61/493) dos pacientes receberam a medicação com diferença estatística significativa ($p = 0,001$).

Observamos que o uso da terapia biológica foi mais frequente na DC e nos pacientes mais jovens (grupo A1, seguido do grupo A2). As características dos pacientes usando terapia biológica estão sumarizadas na tabela 8.

Tabela 8: Análise dos pacientes com DII em uso de terapia biológica, nos pacientes com DII atendidos na Farmácia Cidadã Estadual.

| Variáveis | Categorias | Biológico | | |
|--------------------------|------------|-----------|------|---------|
| | | N | % | p-valor |
| Ano | 1 | 126 | 22,7 | 0,001 |
| | 2 | 61 | 12,4 | |
| Doença | RCUI | 30 | 4,5 | 0,001 |
| | DC | 155 | 43,3 | |
| | CNC | 2 | 9,1 | |
| Idade/diagnóstico | A1 | 18 | 37,5 | 0,001 |
| | A2 | 135 | 25,1 | |
| | A3 | 34 | 7,3 | |
| Sexo | Feminino | 96 | 15,6 | 0,024 |
| | Masculino | 91 | 21,0 | |

Nota: A1: ≤ 16 anos, A2: 17-40 anos, A3: ≥ 40 anos. RCUI: Retocolite ulcerativa, DC: doença de Crohn, CNC: colite não classificada

Na avaliação dos pacientes portadores de DC que utilizaram terapia biológica - 43,3% (155/357) -, observa-se que a maior frequência foi entre os mais jovens (entre 17 a 40 anos- 71,61%, ou seja 111/155 pacientes), sendo mais utilizado na localização colônica (34,64% - 53/153), e ileocolônica (34,64% - 53/153). Quanto ao comportamento clínico, observamos que 46,72% (71/152) dos que usaram biológico tinham envolvimento perianal, sendo mais frequente na apresentação B3p, com 25,66% (39/152). Quando comparamos esses dados, encontramos diferença estatística significativa, que pode ser observada na Tabela 9.

Tabela 9: Análise dos pacientes com Doença de Crohn em uso de terapia biológica atendidos na Farmácia Cidadã Estadual.

| Variáveis | Categorias | Biológico na DC | | |
|-----------------------------|-------------|-----------------|--------|---------|
| | | N | % | p-valor |
| Idade do diagnóstico | A1 | 16/25 | 64,00% | 0,001 |
| | A2 | 111/208 | 53,37% | |
| | A3 | 28/123 | 22,76% | |
| Sexo | Feminino | 78/194 | 40,21% | 0,142 |
| | Masculino | 77/162 | 47,53% | |
| Pacientes | Caso Novo | 64/211 | 30,33% | 0,001 |
| | Caso Antigo | 91/145 | 62,76% | |
| Localização | L1 | 28/111 | 25,23% | 0,001 |
| | L2 | 53/102 | 51,96% | |
| | L3 | 53/108 | 49,07% | |
| | L4 | 5/11 | 45,45% | |
| | L1 + L4 | 5/8 | 62,50% | |
| | L3 + L4 | 9/12 | 75,00% | |
| Comportamento | B1 | 34/175 | 19,43% | 0,001 |
| | B2 | 27/56 | 48,21% | |
| | B3 | 20/29 | 68,97% | |
| | B1p | 16/27 | 59,26% | |
| | B2p | 16/18 | 88,89% | |
| | B3p | 39/46 | 84,78% | |

*p-valor do teste qui-quadrado

A avaliação dos pacientes portadores de DC em uso de terapia biológica por ano e categorias (caso novo e antigo) pode ser observada na tabela 10.

Tabela 10: Análise dos pacientes com DC em uso de terapia biológica: caso novo e antigo por cada ano de avaliação

| Ano | Casos | Biológico na DC | |
|-----|--------|-----------------|-------|
| | | N | % |
| 1 | Novo | 45 | 38,5% |
| | Antigo | 59 | 65,6% |
| 2 | Novo | 19 | 20,2% |
| | Antigo | 32 | 58,2% |

6 - DISCUSSÃO

O estudo atual foi conduzido no estado do Espírito Santo, que pertence à região Sudeste do Brasil, com objetivo de avaliar os pacientes que recebem tratamento de DII pelo Ministério da Saúde do Brasil, através da Farmácia Cidadã Estadual do Espírito Santo. Nossa amostra é de conveniência, o que pode limitar a interpretação dos resultados obtidos. As medicações são facilmente fornecidas aos pacientes com DII, atendidos tanto pelo sistema SUS como pela assistência privada. Dessa maneira, provavelmente a maioria dos portadores de DII no estado do Espírito Santo que estão em tratamento utiliza este serviço público. Porém, não podemos deixar de considerar que alguns pacientes podem não estar representados nesta amostra.

A prevalência da DII em nosso Estado foi de 38,2/100.000/habitantes/ano, maior que a prevalência encontrada por Parente e colaboradores no Piauí, em 2015¹³ (12,8/100.000), sendo que na RCUI a taxa foi de 24,1/100.000 e, na DC, foi encontrada a prevalência de 14,1/100.000 habitantes, e também maiores que os valores encontrados por Victória e colaboradores, em São Paulo, no período de 2001-2005¹¹.

A taxa de incidência da DII no Espírito Santo (7,7/100.00/habitantes/ano) foi maior que a encontrada por Parente e colaboradores, em 2015¹³, cujo pico do índice de ocorrência da instituição foi 1,53 casos/100.000 no ano de 2007. A incidência encontrada neste trabalho confere com os dados de Porto Rico no ano 2000⁷², cuja incidência de DII foi 7,74/100.000/ano.

Os dados de incidência na RCUI no Espírito Santo (5,3/100.000habitantes/ano) e de DC (2,4/100.000/ano), são próximos aos encontrados por Victória e colaboradores em São Paulo¹¹, no período avaliado de 2001-2005. Também são equivalentes a Porto Rico (na América Central)⁷². Porém, são maiores que os outros países das Américas Central e do Sul²⁹.

6.1 - DISTRIBUIÇÃO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Dos 1.048 pacientes, 669 tinham o diagnóstico de RCUI (63,8%) e a DC foi representada por 357 pacientes (34,06%). A distribuição de frequência entre as duas formas da DII apresenta variações geográficas, com maior predomínio da RCUI nos países nórdicos, e uma tendência maior ao predomínio da DC nos países desenvolvidos, como Canadá e EUA. Em alguns países da Europa Oriental existe equivalência entre as duas formas de DII³². Nosso estudo teve maior predomínio da RCUI, semelhante ao estudo publicado por Burisch e colaboradores, em 2014, comparando Leste e Oeste Europeu, que observou maior predomínio da RCUI nas duas regiões. Também semelhante aos estudos nacionais.^{11,13,73}

A média da idade do diagnóstico da RCUI foi de 41,53 anos (DP \pm 16,02 anos) e para DC de 34,69 anos (DP \pm 15,34 anos). Observamos pacientes mais jovens na DC do que na RCUI, conferindo com dados da literatura, no qual o pico de início da doença é em torno da segunda até a quarta década de vida, com segundo pico a partir de 55 anos. Estes dados são semelhantes ao estudo comparativo entre Ásia e Pacífico (Austrália), que demonstrou média da idade do diagnóstico na RCUI de 42 anos e de 34 anos na DC³². Já o estudo nacional de Parente e colaboradores, 2015¹³, na região Nordeste do Brasil, observou o início das doenças em pacientes mais jovens, com a média de idade para RCUI de 36,8 anos e, para DC, a idade de 32,9 anos.

Na faixa pediátrica (menor ou igual a 16 anos) foi demonstrado neste trabalho o número de 32 pacientes (2,8%) com DII, sendo 16 indivíduos com DC (50% entre os pacientes pediátricos) e 16 pacientes com RCUI (também com 50%). Estes dados são inferiores à média geral de 10% a 25% de DII relatada na literatura^{29;48}. Porém, os dados deste trabalho conferem com estudo do Oeste-Leste Europeu⁷⁴, que encontraram entre os portadores de DII 45/1560 pacientes (3%) menores de 15 anos; sendo respectivamente 20 e 25 de DC e RCUI.

Em relação ao sexo na DII, encontramos o gênero feminino em 58,6% (602) dos pacientes, e no masculino, de 41,3% (424 pacientes), sem diferença estatística ($p = 0,054$). Ao se avaliar separadamente as formas de DII, encontrou-se também maior frequência do sexo feminino na RCUI: 60,8% (407/669), e na DC: 54,6% (195/357). Estes dados conferem com o estudo brasileiro da região Sudeste de Victoria, Sasaki e Nunes, 2009¹¹. Em 2015, Parente e colaboradores, no Piauí¹³, também encontraram na RCUI predomínio do sexo feminino (63.8%); porém, na DC, o predomínio foi do sexo masculino (54%).

O estudo de Ng SC e colaboradores, em 2013³², comparando a região da Ásia e do Pacífico (Austrália) observou na Ásia um maior predomínio masculino, tanto na DC (61,4%) e na RCUI (57,9%); na Austrália, houve um discreto predomínio do sexo feminino em relação ao masculino, tanto na DC (52,4%) como na RCUI (54,4%). Estes últimos dados são mais próximos ao resultado encontrado neste trabalho.

6.2 - FENÓTIPO DA RCUI

Existe uma grande variabilidade de estudos, com desenhos diferentes, avaliando a distribuição da extensão da RCUI e o momento da avaliação, usando a Classificação de Montreal. Neste trabalho foi encontrada frequência semelhante da proctite, colite esquerda e pancolite, diferindo com o estudo comparativo Oeste-Leste Europeu,⁷⁴ que encontrou colite esquerda (E2) em 41% e 46% dos pacientes, pancolite (E3) em 38% e 32% e proctite (E1) em 20% e 22% dos indivíduos, respectivamente, e também diferente do estudo nacional de Parente e colaboradores, de 2015¹³.

Ao avaliarmos a extensão da RCUI de acordo com a idade do diagnóstico, foi observado que pacientes mais jovens, tanto do grupo A1 (até 16 anos) e A2 (dos 17 aos 40 anos), tinham maior extensão da doença (E3- pancolite) com diferença significativa. Estes dados conferem literatura, que descrevem fenótipo mais intenso da doença de início na infância⁷⁵.

6.3 - TRATAMENTO DA RCUI

A conduta terapêutica da RCUI é baseada na extensão da doença, utilizando a Classificação Montreal e gravidade clínica da doença pela Classificação Truelove e Witss. Porém, outros fatores podem influenciar na terapêutica escolhida para induzir remissão e manutenção, como, por exemplo, tolerabilidade ao medicamento e o custo. A importância de uma classificação globalizada e criação de consensos podem proporcionar uma conduta mais adequada e otimizada na abordagem terapêutica.

Neste estudo foram considerados os medicamentos utilizados pelo paciente no momento avaliado, sem relacionar com o momento da doença ou com a evolução. No Brasil utiliza-se o protocolo clínico do Ministério da Saúde para a decisão terapêutica - PCDT⁶⁹.

Os aminossalicilatos são a base dos medicamentos utilizados no tratamento da RCUI, tanto na fase de indução, como na fase de manutenção. Neste estudo se observou que o medicamento mais utilizado no tratamento da RCUI foi os aminossalicilatos sistêmicos, sem diferença entre 5-ASA (62,2%) e SSZ (62,5%). A AZA foi utilizada em 19,3% dos casos e a terapia biológica estava prescrita em 4,5% dos pacientes. Estes dados são semelhantes àqueles apresentados no primeiro ano de tratamento da DII do trabalho de Ng SC e colaboradores, de 2013³², na Ásia e Austrália, que encontraram respectivamente 5-ASA como medicamento mais utilizado, 79% x 62%, seguido pelos IMD, com 18% x 9%, e a terapia biológica, 2% x 0%.

Na RCUI restrita ao reto, no estudo atual, 34,8% dos pacientes não utilizaram o supositório de 5-ASA, medicamento indicado pelo PCDT do Ministério da Saúde do Brasil. O estudo de Seibold e colaboradores, de 2014⁷⁶, também encontrou em uma série de casos, que 50,5% dos pacientes com proctite estavam utilizando tratamento exclusivamente oral; estes autores subentenderam que ocorria uma subutilização terapêutica do tratamento tópico. Também Hofmann e Mackenzie (2014), em vários países europeus, avaliando a utilização do tratamento tópico em pacientes com

proctite por RCUI, observaram frequência variável da utilização de terapia tópica e concluíram que o consenso europeu da ECCO não é seguido em todos os países da Europa. Nossos resultados também mostram que o PDCT, no Brasil, também não está sendo seguido em muitos casos.

Ao ser avaliado o tratamento tópico com 5-ASA, se observa que 42,8% de todos os pacientes com RCUI utilizaram a medicação na forma de supositório e 3,6% na forma de enema. Para o uso tópico, observa-se que 65% (130/198) dos pacientes com proctite, 38,4%(103/247) daqueles com colite esquerda e 27,27% (57/209) dos indivíduos com pancolite usavam supositório de 5-ASA. Estes dados são diferentes ao estudo suíço de Seibold e colaboradores⁷⁶, de 2014, que encontraram menor frequência de uso do tratamento tópico: 25,6% (33/129) dos pacientes com proctite, seguido de 6,9% (8/161) para proctossigmoidite, 6,7% (7/163) em colite esquerda e 5,9% (19/320) para pancolite.

Quando observamos as recomendações da literatura sobre o uso de 5-ASA em RCUI, o consenso europeu orienta o uso de 5-ASA sistêmico, combinado ao enema nas colites esquerdas de leve a moderada intensidade, enquanto nas pancolites o tratamento sistêmico esta indicado; porém, o tratamento tópico é opcional; no consenso do Reino Unido e no consenso do Colégio Americano de Gastroenterologia colocam a superioridade do tratamento combinado (sistêmico e tópico) para a terapia da colite esquerda e pancolites. Como 53,6% de todos os pacientes com RCUI deste trabalho não estavam usando 5-ASA tópico, pode-se considerar que está havendo uma possível subutilização desta forma terapêutica. Vários fatores poderiam influenciar a subutilização do tratamento tópico, entre eles o conhecimento inadequado do profissional, a aceitação e aderência do paciente, a tolerabilidade ao uso do enema e a falta de disponibilidade de apresentações mais confortáveis para tratamento tópico, como as espuma de mesalazina, que não existem no Brasil.

Quanto a AZA neste estudo, encontrou-se o número de 19,3%, relativo a todos os pacientes com RCUI que utilizaram este medicamento. Estes dados são semelhantes ao do estudo de Park, Kim e Cheon, de 2014⁷³, no estudo comparativo entre Ásia e Austrália, cuja utilização foi 18% na Ásia e 14% na Austrália.

A terapia biológica é indicada nas colites refratárias ao IMD nos consensos internacionais. No Brasil, o PCDT do Ministério da Saúde não inclui esta opção. Porém, no estado do Espírito Santo, os pacientes com RCUI que necessitam de terapia biológica são avaliados por comissão especializada, que pode concluir com o deferimento da medicação em casos especiais. Esta série de casos mostra que 4,5% (30/669) dos pacientes com RCUI tiveram a dispensação da terapia biológica. Destes, 70% eram portadores de pancolite e 30% de colite esquerda. Resultado similar foi observado em estudo de Burisch e colaboradores, em 2014, no continente europeu, cujo uso de biológico na RCUI foi de 5%; destes, 65% tinham pancolite e 35%, colite esquerda.

6.4 - FENÓTIPO DA DOENÇA DE CROHN

Para avaliação do fenótipo da DC é utilizada a classificação de Montreal, cujas variáveis importantes são a idade do diagnóstico, a localização da lesão e o comportamento clínico da doença. Estas informações nos conduzem à escolha adequada do tratamento.

Nos adultos, a DC apresenta a distribuição da localização relativamente homogênea e estável durante a evolução⁴⁵ e nos nossos dados encontramos equivalência entre L1, L2 e L3, coincidindo com dados dos trabalhos europeus^{4;39;76} e diferindo dos estudos nacionais, entre eles o estudo do estado do Piauí (região Nordeste), em que os pesquisadores encontraram maior frequência do envolvimento do intestino grosso,¹³ e no estado de Santa Catarina (região Sul), que encontraram maior frequência na localização ileocolônica, seguida da localização colônica⁷³.

Na avaliação do envolvimento do AGI-S (L4) isolado ou associado a outras localizações foi encontrada a frequência de 8,8% (31/353), similar ao relatado na literatura de 10 a 15%.⁷⁶ Quando relacionamos o envolvimento do AGI-S com a idade, observamos maior frequência nos indivíduos com idade abaixo de 17 anos, coincidindo com dados europeus⁴.

Em relação ao comportamento clínico da DC, podem ocorrer mudanças a todo o momento da evolução. A forma inflamatória (B1) pode evoluir para a forma estenosante (B2) ou a penetrante (B3). Este estudo não pode observar este dado, pois somente avaliou um determinado momento da doença. Nosso estudo observou predomínio do comportamento inflamatório (50%), coincidindo com dados da literatura⁴, assim como estudo comparativo entre Europa e Ásia, no qual observaram maior frequência da forma inflamatória no momento do diagnóstico nas duas regiões⁷⁷. Parente e colaboradores, 2015, encontraram predomínio da forma inflamatória, com 69% dos casos.

O envolvimento perianal em nosso estudo ocorreu em 25,8% dos casos com DC. Também foi observado que o envolvimento perianal foi mais frequente nos pacientes mais jovens, caracterizando forma mais grave de apresentação neste grupo.

A forma penetrante isolada (B3) ocorreu em 8,2%, associada ao envolvimento perianal (B3p) 13,1% com total de 21,2% dos pacientes, coincidindo com dados da forma penetrante da Ásia, de 19%³².

Comparado com estudo nacional de Parente e colaboradores, em 2015, que encontraram envolvimento perianal em 8% e forma penetrante em 13%, o nosso estudo demonstra uma frequência maior deste tipo de apresentação mais grave.

6.5 - TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

O medicamento mais frequentemente utilizado foi AZA 71,5%, seguido de 5-ASA em 62% dos casos, e a terapia biológica em 43,3%. Nosso estudo demonstra frequência elevada do uso de aminossalicilatos, apesar de sua indicação limitada na DC, mas observamos a menor frequência deste medicamento, quando comparada com uso de AZA, e estes dados podem refletir a atualização e seguimento das orientações do PCDT pelos profissionais em nosso estado.

O estudo Ng,SC e colaboradores, 2013, comparando tratamento de DC na Ásia e Austrália, encontrou maior frequência de utilização da 5-ASA (49% e 71%, respectivamente), quando comparado com AZA (35%, 14%). Quanto ao uso de terapia biológica, este mesmo estudo observou 5% de uso na Ásia e nenhum uso na Austrália.

6.5.1 - Tratamento da DC quanto à localização no aparelho digestivo

Observamos, no fenótipo L1 e L1+L4, que 4,7% (19/119) de pacientes utilizaram como tratamento apenas SSZ. Apesar de este uso ter uma frequência baixa, a conduta é incompatível com a recomendação dos consensos mundiais e do PCDT⁵⁹, pois esta medicação tem liberação em cólon e o comprometimento destes pacientes era no intestino delgado ou mais alto. Este dado sinaliza a necessidade de melhores divulgações e capacitações dos médicos autorizados a prescreverem medicação para DII, a ser liberada pelo sistema SUS.

Os consensos sobre DII, assim como PCDT do Ministério da Saúde, referem que o uso de 5-ASA pode ser prescrito nas formas leves da doença⁵⁹. Apesar deste estudo não ter avaliado a atividade da doença, foi encontrado no fenótipo L1 isolado a prescrição de aminossalicilatos como o tratamento mais utilizado 83,7% (93/111). Este dado chama a atenção, pois existem questionamentos na literatura sobre a eficácia destes medicamentos na apresentação clínica de L1 isolado.

6.5.2 - Tratamento da DC quanto ao comportamento clínico

Na forma inflamatória da DC predominou o uso de aminossalicilatos, seguido do IMD. No comportamento estenosante (B2) e penetrante (B3), assim como em todas

as apresentações acrescidas do "p", a AZA teve maior frequência de prescrição, demonstrando a tendência ao uso do IMD, de acordo com os consensos.

A prescrição da terapia biológica foi mais frequentemente realizada nas apresentações clínicas com o envolvimento perianal (B2p e B3p), seguido da forma exclusivamente fistulizante (B3), ou seja, as prescrições foram adequadas, segundo os consensos de DII.

6.5.3 - Tratamento da DII quanto ao uso da terapia biológica

Atenção especial precisa ser dada à prescrição da terapia biológica, pois é uma medicação de custo muito elevado; porém, pode mudar o curso da doença e diminuir os gastos futuros, com redução de internação e da incapacitação laborativa dos pacientes.

Avaliando o perfil dos pacientes de DII que usaram terapia biológica, observamos que 17,8% (187/1048) dos pacientes receberam a prescrição. No 1º ano de avaliação, 22,7% (26/555) dos pacientes receberam a medicação e, no 2º ano, foi prescrito em 12,41% (61/493) dos pacientes. Esta diferença de frequência entre os dois anos pode ser resultado de uma demanda reprimida nos anos que antecederam a publicação do PCDT de Doença de Crohn pelo Ministério da Saúde, apesar do PCDT atualizado de RCUI ainda não ter sido publicado.

A frequência elevada do uso de terapia biológica em nosso estado em pacientes com DC causou estranheza aos pesquisadores: 43,3%(155/357). Observamos que houve diferença significativa do uso de terapia biológica, quando comparados casos novos e casos antigos, favorecendo ao raciocínio de possível demanda reprimida para uso de biológico. Estes dados são superiores aos outros estudos publicados, apesar dos desenhos diferentes. Em nosso país, o uso de terapia biológica foi observado na frequência de 8,5% na DC, e 2%, na RCUI, em estudo realizado Kleinubing-Júnior e colaboradores, em 2011, na região Sudeste. Também o estudo

comparativo no Oeste-Leste Europeu de Burisch e colaboradores, em 2014⁷⁴, observou menor frequência do uso de terapia biológica, com 7% no Oeste Europeu e 2% no Leste Europeu. O estudo comparativo entre Melbourne, na Austrália, e Hong Kong, de Prideaux e colaboradores, de 2012⁷⁹, encontrou o uso de terapia biológica na DC em 39,9% e 11% ($p < 0,001$); em ambos locais, o estudo foi realizado em hospitais de referência secundária e terciária.

Na DC, a terapia biológica em nosso estudo foi utilizada com maior frequência nas formas complicadas B2, B3, B1p, B2p e B3p, com total de 77,64% (118/155), mostrando que sua utilização tem sido adequada com critérios mundiais de tratamento de DII.

Percebemos que o resultado de 43% dos pacientes em uso de terapia biológica é referente a uma amostra cumulativa de dois anos. Mas ao analisarmos cada ano individual e relacionarmos com casos novos e antigos, observamos que, no segundo ano de avaliação, nossos dados se equiparam com dados da literatura, cujos desenhos de estudos são o primeiro ano de tratamento, ou seja: 20,2% dos casos novos, semelhante aos dados europeus do primeiro ano de tratamento, no qual 18% dos pacientes com DC utilizaram biológico⁷⁴.

7 - CONCLUSÃO

A incidência e a prevalência de DII encontradas neste trabalho foram maiores do que os dados já relatados no Brasil. Encontram-se próximas aos valores encontrados em regiões de alta incidência e prevalência.

O perfil epidemiológico e fenotípico da DII nos dados encontrados neste trabalho confere com dados da literatura, onde foi encontrado predomínio da RCUI em relação a DC, sem diferença significativa entre os sexos, e a idade média do diagnóstico de ambas as doenças coincidindo com dados mundiais.

Quanto ao fenótipo da RCUI, observou-se maior frequência da colite esquerda e doença mais extensa nos indivíduos mais jovens.

Na DC, quanto à localização da doença, foi encontrada uma distribuição de forma equivalente entre L1, L2 e L3, conferindo com variabilidades encontradas nos trabalhos. O AGI-S teve envolvimento compatível com dados da literatura e ocorreu com maior frequência nos indivíduos mais jovens. Em relação ao comportamento, houve predomínio da forma inflamatória. Houve grande frequência do envolvimento perianal. Estes dados foram compatíveis com dados da literatura.

No tratamento de RCUI, a utilização da SSZ, 5-ASA e AZA foi de acordo com dados mundiais e com as orientações do PCDT.

O dado que chamou atenção foi a subutilização do tratamento tópico na RCUI distal, conferindo com outros estudos, e demonstrando falta de seguimento do PCDT e outros consensos. Assim como o tratamento tópico também foi pouco utilizado nas outras formas de extensão da doença.

A terapia biológica foi utilizada nas formas mais graves da doença, coincidindo com as orientações dos consensos.

Na DC, a AZA foi o medicamento mais utilizado, coincidindo com dados da literatura e com recomendações, mas foi observada uma alta frequência na utilização dos aminossalicilatos, medicamento que tem uso limitado nesta doença.

Quanto à terapia biológica, houve uma frequência elevada de uso. Porém, foi observada a sua utilização adequada com o fenótipo da doença. Além disso, concluímos que a análise realizada foi acumulativa de 2 anos de registro; e quando a análise foi realizada por ano individualizado, observou-se a utilização maior no 1º ano, quando comparado ao 2º ano. A hipótese para explicar esta diferença pode ser por uma demanda reprimida, que antecedeu a publicação do PCDT de DC, no final de 2010. Já no 2º ano de registro, observamos o uso de terapia biológica nos casos novos, compatível com dados da literatura.

As doenças inflamatórias intestinais são crônicas e muitas vezes de difícil tratamento, e a escolha do melhor tratamento depende do conhecimento adequado. Nossos dados demográficos e fenótipo da doença coincidem com dados da literatura; porém, encontramos algumas discordâncias das recomendações de consenso, entre elas a subutilização do tratamento tópico na RCUI, frequência elevada de aminossalicilatos na DC e a alta frequência do uso de biológico no 1º ano de avaliação, a qual não relacionamos com maior frequência de fenótipo mais grave em nosso estado e, sim, por uma demanda reprimida, que precedeu a divulgação do PCDT.

O aumento da incidência e prevalência da DII nos sinaliza sobre a necessidade de melhorias de atendimento, com formação de centros especializados e educação médica continuada com capacitação de novos profissionais.

8- REFERÊNCIAS

1. Ludvig JC. Classificação e índices de atividade. In: Cardozo WS, Sobrado CW. Doença inflamatória intestinal. São Paulo: Manole Ltda; 2015. p 57.
2. Souza MM de, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE de. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. Rev Bras Coloproctol 2008; Jul-Set 28(3): 324-328.
3. Fernandes A, Bacalhau S, Cabral J. [Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing?]. Acta Med Port. 2011 Dec;24 Suppl 2:333-8.
4. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. J Crohns Colitis. 2013 May;7(4):322-37.
5. Elia PP, Fogaça HS, Barros RGG, 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 2007;44:332-339.
6. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. Gastroenterology. 2013 Jul;145(1):158-165.
7. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet. 2012 Nov 3;380(9853):1606-19.
8. Panaccione R, Loftus EV, Dinio D, McHugh K, Alam S, Chen N, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: Results of the Adalimumab in Canadian Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease (ACCESS) trial. Can J Gastroenterol, 2011 Aug 25 (8):419-425.
9. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):7-27.
10. Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, Viana CF, Onofre PH, Monteiro RA, Passos AD, Martinelli AL, Meneghelli UG. [Trends in the occurrence (1980 1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a

- university hospital in southeastern Brazil]. *Arq Gastroenterol.* 2002 Apr-Jun;39(2):98-105.
11. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009 Jan-Mar;46(1):20-5.
 12. Torres U dos S, Rodrigues JO, Junqueira MS, Uezato S, Netinho JG. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arq Gastroenterol.* 2010 Jul-Sep;47(3):279-84.
 13. Parente JM, Coy CS, Campelo V, Parente MP, Costa LA, da Silva RM, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 28;21(4):1197-206.
 14. Arruda Leite AZ, Andrade GM. Epidemiologia na doença inflamatória intestinal. In: Cardoso WS, Sobrado CW. *Doença inflamatória intestinal.* 2ed. São Paulo Barueri: Manole Ltda; 2015. p11-16.
 15. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug;50(8):942-51.
 16. Zaltman C. doença inflamatória intestinal: Qual a relevância da doença no Brasil? *CAd. Saúde Pública, Rio de Janeiro* 2007;23(5):992-93.
 17. Barros PAC, Silva AMR, Lins Neto M.Á.d.F. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas, J. *Coloproctol.* 2014;34(3): 131-135.
 18. Quilici FA, Quilici LCM. História da doença inflamatória intestinal. In: Cardozo WS; Sobrado CW. *Doença inflamatória intestinal.* 1ed. São Paulo-Barueri: Manole Ltda, 2012. p.1-10.
 19. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014 May 1;8(5):341-8.
 20. Haddad MT. *Doença inflamatória intestinal.* São Paulo: Lemos: ALTANA Pharma 2005. 9-13.
 21. Korelitz BI. A história da Doença de Crohn. ABCD em FOCO. *Revista da Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn.* São Paulo: Duograf Gráfica e Editora Ltda 2013 Out;(53) p7-17

22. Kotze LM, Nisihara RM, Marion SB, Cavassani MF, Kotze PG. FECAL CALPROTECTIN: levels for the ethiological diagnosis in Brazilian patients with gastrointestinal symptoms. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jan-Mar;52(1):50-4.
23. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 May;8(5):341-8.
24. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.
25. Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jan;16(1):51-60.
26. Quilici FA, Quilici LCM. História da doença inflamatória intestinal. In: Cardozo WS; Sobrado CW. *Doença inflamatória intestinal*. 1ed. São Paulo-Barueri: Manole Ltda, 2012. p.1-10.
27. Zhao J, Ng SC, Lei Y, Yi F, Li J, Yu L et al. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of "western" disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Aug;19(9):1839-45.
28. Bernstein CN. Treatment of IBD: where we are and where we are going. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jan;110(1):114-26.
29. Farrukh A, Mayberry JF. Inflammatory bowel disease in Hispanic communities: a concerted South American approach could identify the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol*. 2014 Oct-Dec;51(4):271-5.
30. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):423-39.
31. Fiocchi C. Etiopatogenia da doença inflamatória intestinal. In: Cardozo WS, Sobrado CW. *Doença inflamatória intestinal*. 1ed. Barueri: Manole Ltda, 2012. p.17- 48.
32. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, et al. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and

- environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Apr;62(4):630-49.
33. Cardozo WS, Sobrado CW. Manifestações clínicas na doença inflamatória intestinal. In: _____. Doença inflamatória intestinal. 2ª ed. São Paulo-Barueri: Manole; 2015. p 81-100.
34. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Early Childhood Measles Vaccinations are not Associated with Paediatric IBD: A Population-based Analysis. *J Crohns Colitis*. 2015 Apr;9(4):334-8.
35. Gomes RG. Associação de Polimorfismos nas sequências regulatórias dos genes HLA - G, IL10 e TNF e a sua respectiva expressão gênica em lesões de mucosa em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. [Dissertação]. Recife: Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
36. Souza HSP. Etiologia e patogênese das doenças inflamatórias intestinais: Conceitos atuais. In: Cury DB, Moss AC. Doenças inflamatórias intestinais: Retocolite ulcerativa e doença de crohn. 2 ed. Rio de Janeiro: Rubio Ltda, 2015. p 12-19.
37. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1093-4.
38. Miszputen SJ, Cury DB. Manifestações clínicas da Retocolite ulcerativa. In: Cury DB, Moss AC. Doenças inflamatórias intestinais. Retocolite ulcerativa e Doença de Crohn. 2ª Ed Rubio Ltda, 2015. p 31.
39. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
40. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000 Feb;6(1):8-15.
41. Miszputen SJ. Doença de Crohn - formas de apresentação. *J Bras Gastroenterol*. 2010 out/dez(4):176-80.

42. Panaccione R, Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Evolving definitions of remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1645-53.
43. Cançado, RD. Manifestações hematológicas na doença inflamatória intestinal. In: Cardozo WS, Sobrado CW. *Doença inflamatória intestinal*. 2ª ed. São Paulo-Barueri: Manole; 2015. p 135 – 149.
44. Damião AOMC. Bases Imunológicas e Fisiopatológicas da Doença Inflamatória Intestinal. Disponível em: <http://unigastrocampinas.com.br/artigos/doenca_intestinal_bases.pdf>. Acesso em 04 abr; 2015.
45. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):355-66.
46. Romiti R, Cesar SSA. Manifestações dermatológicas na Doença inflamatória intestinal. In: Cardozo WS, Sobrado CW. *Doença Inflamatória intestinal*. 1ªed São Paulo-Barueri. Manole Ltda; 2012. p 49-55.
47. Oliveira CPMS, Bittencourt PL. Manifestações hepáticas na doença inflamatória intestinal. In: Cardozo WS, Sobrado CW. *Doença Inflamatória intestinal*. 1ªedição. Manole Ltda 2012. p 159-166.
48. Cuffari C. Inflammatory bowel disease in children: a pediatrician's perspective. *Minerva Pediatr*. 2006 Apr;58(2):139-57.
49. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 May;60(5):571-607.
50. Kotze PG, Vieira A . Introdução e histórico. In: *Guia prático de Terapia biológica nas doenças inflamatórias intestinais*. São Paulo: Wolters Klumer Pharma Solutions/Lippincott&Wilkins, 2010. p 9-16.
51. Kotze LMS, Kotze PC. Doença de Crohn. 3ªed. In: Dani.R. *Gastroenterologia essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p332-57.
52. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955 Oct; 29;2(4947):1041-8.

53. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):501-23.
54. Bernstein CN. Epidemiologic clues to inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Dec;12(6):495-501.
55. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2010 Jul-Sep;47(3):313-25.
56. Oliveira-Filho RM, Simões R, Pinheiro GRC, Bernardo WM. Biotecnologia e medicamentos. In : *Medicamentos Biológicos na prática médica.* São Paulo-SP Interfarma 2013 p. 15-35.
57. Moss, AL; Cury, DB. Terapêutica biológica das doenças inflamatórias intestinais. In: _____. *Doenças inflamatórias intestinais Retocolite ulcerativa Doença de crohn*. 2ª Ed Rubio Ltda, 2015. p 119-35.
58. Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Aug;40(4):338-53.
59. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62.
60. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD004115. DOI: 10.1002/14651858.CD004115.pub2.
61. Devlin SM, Panaccione R. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 Jul;8(7):1011-9.
62. Panaccione R¹. Are physicians biased in their choices of therapy to recommend to patients with IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S204-5.
63. Panaccione R; Hibi T, Peyrin-Biroulet L, Schreiber S. Implementing changes in clinical practice to improve the management of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012 Feb;6 Suppl 2:S235-42.

64. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030.
65. Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S; Falck-ytter Y; and the AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Thiopurines, Methotrexate, and Anti-TNF- α Biologic Drugs for the Induction and Maintenance of Remission in Inflammatory Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2013;145 (6):1459-62.
66. Rodrigues, M. Doenças inflamatórias intestinais em crianças e adolescentes. In: Cury BC, Moss AC. Doenças inflamatórias intestinais. Retocolite ulcerativa Doença de Crohn. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio Ltda; 2015. p428-47.
67. Sdepanian V. Doença inflamatória intestinal na criança. In: Cardozo WS, Sobrado CW. Doença inflamatória intestinal. 2ª ed São Paulo-Barueri: Manole Ltda;2015.p 563-577.
68. Secretaria de Saúde (SESA). Portal do Governo do Espírito Santo [Internet] Vitória (ES) Farmácia Cidadã. Vitória. Disponível em: <http://farmaciacidada.saude.es.gov.br/default.asp> (Acessado 04/06/15)
69. Ministério da Saúde(BR). Secretaria de Atenção à Saúde (Brasil). Portaria SAS/MS nº 2.981, de 04 de novembro de 2002, Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa Idiopática. Brasília. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-retocolite-ulcerativa-livro-2002.pdf> Acesso 03 de janeiro 2015.
70. Ministério da Saúde(BR). Secretaria de Atenção à Saúde (Brasil). Portaria SAS/MS nº 711, de 17 de dezembro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Doen--a-de-Crohn.pdf> Acesso 03 de janeiro 2015.
71. IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em : ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2014/estimativas_2014_TCU.pdf. (Acessado em 03/08/15)
72. Appleyard CB, Hernández G, Rios-Bedoya CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Mar;10(2):106-11.

73. Kleinubing-Júnior H, Pinho Mauro, SL Ferreira LC, Bachtold GA, Merki A. Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais. ABCD, Arq. Bras. Cir. Dig. 2011 Sep;24(3):200-203.
74. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut. 2014 Apr;63(4):588-97.
75. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008 Oct;135(4):1114-22.
76. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011 May;140(6):1785-94.
77. Seibold F, Fournier N, Beglinger C, Mottet C, Pittet V, Rogler G; Swiss IBD cohort study group. Topical therapy is underused in patients with ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2014 Jan;8(1):56-63.
78. Park SJ, Kim WH, Cheon JH. Clinical characteristics and treatment of inflammatory bowel disease: a comparison of Eastern and Western perspectives. World J Gastroenterol. 2014 Sep 7;20(33):11525-37.
79. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. J Gastroenterol Hepatol. 2012 Aug;27(8):1266-80.