

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



## Doença Inflamatória Intestinal

O Papel dos Medicamentos Biológicos na Terapêutica

Mariana Duarte Martins

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



## Doença Inflamatória Intestinal

### O Papel dos Medicamentos Biológicos na Terapêutica

Mariana Duarte Martins

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia

Orientador: Professor Auxiliar Rui Manuel Amaro Pinto

2020

## Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma doença crônica idiopática que afeta o trato gastrointestinal. Compreende essencialmente dois tipos: a Colite Ulcerosa (CU) e a Doença de Crohn (DC). Os doentes podem apresentar recidivas que contribuem para o dano estrutural da mucosa, sintomas condicionantes e, em casos mais graves, complicações extraintestinais que afetam por completo a sua qualidade de vida e bem-estar.

No que diz respeito ao arsenal terapêutico para estas doenças, existem diversos fármacos disponíveis, tais como: aminossalicilatos, corticosteroides, alguns antibióticos e modeladores do SI responsáveis pela sua supressão (imunossupressores). Para além destes, também a imunoterapia desempenha um papel fundamental na terapêutica da DC e da CU, sobretudo os medicamentos anti TNF- $\alpha$ .

Contudo, nos últimos anos têm surgido novos fármacos e estratégias para lidar com as recidivas e prolongar os estados de remissão clínica e endoscópica da doença. A evolução da mesma depende de vários fatores, porém, sabe-se que uma intervenção precoce e efetiva pode evitar situações complexas e irreversíveis. Têm sido explorados novos biomarcadores e estabelecidos *targets* que permitem perceber a gravidade da doença no momento antes de iniciar o tratamento e controlar a progressão da mesma ao longo do tempo.

Neste trabalho é feita uma revisão das várias opções existentes na DII, sobretudo no que diz respeito a medicamentos biológicos e o seu papel na terapêutica. São apresentados os seus mecanismos de ação, doses habituais e reações adversas que poderão surgir. Há alturas em que o doente perde a resposta a determinado fármaco, por diversos motivos, sendo que um deles é o aparecimento de imunogenicidade. Neste caso, deve ser analisada a situação e consideradas várias hipóteses, tais como a troca ou a suspensão do medicamento em causa.

O estudo de fatores preditivos e de risco possibilita ao médico fazer a escolha mais acertada no que toca à prescrição do fármaco e à decisão da estratégia a adotar (*step up* ou *top down*). No fundo, o ideal é conseguir personalizar o esquema terapêutico e adequá-lo o mais possível a cada doente.

**Palavras chave:** Doença inflamatória intestinal, Medicamentos biológicos, *step-up*, *top-down*, *treat to target*

## Abstract

Inflammatory Bowel Disease is a chronic idiopathic disease that affects the gastrointestinal tract. It essentially comprises two types: Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. IBD patients may experience recurrences that contribute to the structural damage of the mucosa, the emergence of several symptoms and, in more severe cases, the exhibition of extraintestinal complications. These aspects can affect patient's life quality and well-being.

The therapeutic arsenal for these diseases includes several drugs, such as: aminosalicylates, corticosteroids, some antibiotics and immunomodulators (immunosuppressants). In addition, immunotherapy also plays a fundamental role in the treatment of both diseases, especially anti-TNF- $\alpha$  drugs.

However, in recent years, new options and strategies have emerged in order to deal with relapses and prolong the disease's remission state. Its evolution depends on several factors, but it is known that an early and effective intervention can avoid irreversible and more complex situations. New biomarkers and targets have been explored, which make it possible to understand the severity of the disease before starting treatment and to facilitate its progression over time.

In this review are presented various options to use in IBDs, especially focus on biological drugs and their role in therapy. Its mechanisms of action, appropriate doses and adverse reactions. There are situations that patients lose some response to the therapy chosen, maybe because of immunogenicity or problems related to the dosage. In these cases, the situation must be analysed and considered some options, like readjust the dose, change the medicine or suspend it.

Based on the study of predictive and risk factors the doctor can prescribe the drug he considers the most correct choice, as well as defining the adequate strategy for the patient (step up or top down). Basically, in the research of IBD treatment, the ideal is to be able to personalize the therapeutic scheme and to adapt it to each patient.

**Key words:** Inflammatory bowel disease, biological drugs, *step-up*, *top-down*, *treat to target*

## Abreviaturas

DII: Doença Inflamatória Intestinal

DC: Doença de Crohn

CU: Colite Ulcerosa

CI: Colite Indeterminada

CCR: Cancro Colorretal

SI: Sistema Imunitário

PCR: Proteína C Reativa

VSE: Velocidade de Sedimentação Eritrocitária

PA: Pressão Arterial

SA: Substância Ativa

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

IV: Intravenosa

5-ASA: Ácido 5-amino-salicílico (messalazina)

COX: Cicloxigenase

6-MP: 6-Mercaptopurina

HGPRT: Hipoxantina Guanina Fosforibosiltransferase

TPMT: Tiopurina Metiltransferase

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

IL-1: Interleucina-1

IL-2: Interleucina-2

IL-12: Interleucina-12

IL-23: Interleucina-23

SNC: Sistema Nervoso Central

IL-6: Interleucina-6

NFkB: Fator Nuclear kB

SC: Subcutânea

HIV: Vírus Imunodeficiência Humana

TB: Tuberculose

PEG: Polietilenoglicol

JAK1: Janus Cinase 1

JAK2: Janus Cinase 2

JAK3: Janus Cinase 3

TYK2: Tirosina Cinase 2

MAd-CAM-1: Molécula de Adesão Celular 1

PML: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

# Índice

Introdução .....	11
1. Doenças Inflamatórias Intestinais.....	12
1.1. Patogénese – Desequilíbrio Imunitário .....	12
1.2. Etiologia e Fatores de Risco.....	13
1.3. Doença de Crohn (DC) vs. Colite Ulcerosa (CU).....	13
1.4. Sintomas e Manifestações Clínicas.....	13
1.5. Diagnóstico .....	15
1.6. Cancro .....	16
1.7. Terapêutica .....	18
2. Fármacos Não Biológicos.....	19
2.1. Corticosteroides .....	19
2.2. Aminossalicilatos.....	21
2.3. Imunomoduladores / Imunossupressores .....	24
2.3.1. Derivados de tiopurina .....	24
2.3.2. Metotrexato .....	26
2.3.3. Ciclosporina .....	28
2.4. Antibióticos.....	29
3. O Papel dos Medicamentos Biológicos .....	30
3.1. Fármacos anti TNF- $\alpha$ .....	33
3.1.1. Infliximab.....	33
3.1.2. Adalimumab .....	35
3.1.3. Golimumab.....	37
3.1.4. Certolizumab pegol .....	39
3.2. Fármacos inibidores das interleucinas - Ustekinumab.....	40
3.3. Fármacos antagonistas das integrinas .....	41
3.3.1. Natalizumab .....	41
3.3.2. Vedolizumab .....	42
4. Biossimilares .....	44
5. Novos fármacos .....	45
5.1. Inibidores da migração intestinal de linfócitos.....	45
5.2. Inibidores da Janus cinase.....	45
6. Monitorização da Terapêutica .....	46
7. Esquema Terapêutico <i>Step Up</i> e <i>Top Down</i> .....	47
8. Abordagem Personalizada da Terapêutica.....	49
Conclusões .....	50

## Índice de Figuras

Figura 1.....	12
Figura 2.....	17
Figura 3.....	17
Figura 4.....	18
Figura 5.....	19
Figura 6.....	22
Figura 7.....	24
Figura 8.....	25
Figura 9.....	30
Figura 10.....	31
Figura 11.....	32
Figura 12.....	34
Figura 13.....	35
Figura 14.....	37
Figura 15.....	39
Figura 16.....	40
Figura 17.....	41
Figura 18.....	43
Figura 19.....	47
Figura 20.....	50

## Índice de Tabelas

Tabela 1.....	14
Tabela 2.....	15
Tabela 3.....	16
Tabela 4.....	20
Tabela 5.....	21
Tabela 6.....	22
Tabela 7.....	23
Tabela 8.....	25
Tabela 9.....	26
Tabela 10.....	27
Tabela 11.....	27
Tabela 12.....	28
Tabela 13.....	29
Tabela 14.....	34
Tabela 15.....	35
Tabela 16.....	36
Tabela 17.....	36
Tabela 18.....	38
Tabela 19.....	38
Tabela 20.....	39
Tabela 21.....	39
Tabela 22.....	40
Tabela 23.....	41
Tabela 24.....	42

Tabela 25.....	42
Tabela 26.....	43
Tabela 27.....	43
Tabela 28.....	44

## Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma entidade nosológica que integra várias patologias crônicas, de origem idiopática e evolução variável, tais como, a Doença de Crohn (DC), a Colite Ulcerosa (CU) e a Colite Indeterminada (CI). (1)

Em todas estas doenças existe um processo inflamatório localizado no trato gastrointestinal, mais concretamente ao nível da mucosa do intestino, que poderá, a determinada altura, destruir a estrutura e função deste órgão. (1,2) A manifestação da DII varia de doente para doente, que pode ao longo da sua vida apresentar remissões e recaídas.

Relativamente à incidência e à prevalência da DII, pode-se constatar que é mais comum nos países com maior desenvolvimento e industrialização, sobretudo na Europa e América do Norte. Contudo, desde os anos 90 do século passado, tem-se observado uma crescente incidência desta patologia também noutros países, desta vez, menos desenvolvidos, como é o caso de algumas regiões de África, da Ásia e da América do Sul. (3,4) A DII é mais comum na raça branca e surge sobretudo em idades compreendidas entre os 20 e 30 anos. (5)

Devido à prevalência cada vez maior da doença inflamatória intestinal é extremamente importante realizar estudos, pesquisas e revisões de literatura acerca das novas informações que vão surgindo acerca desta doença. (4)

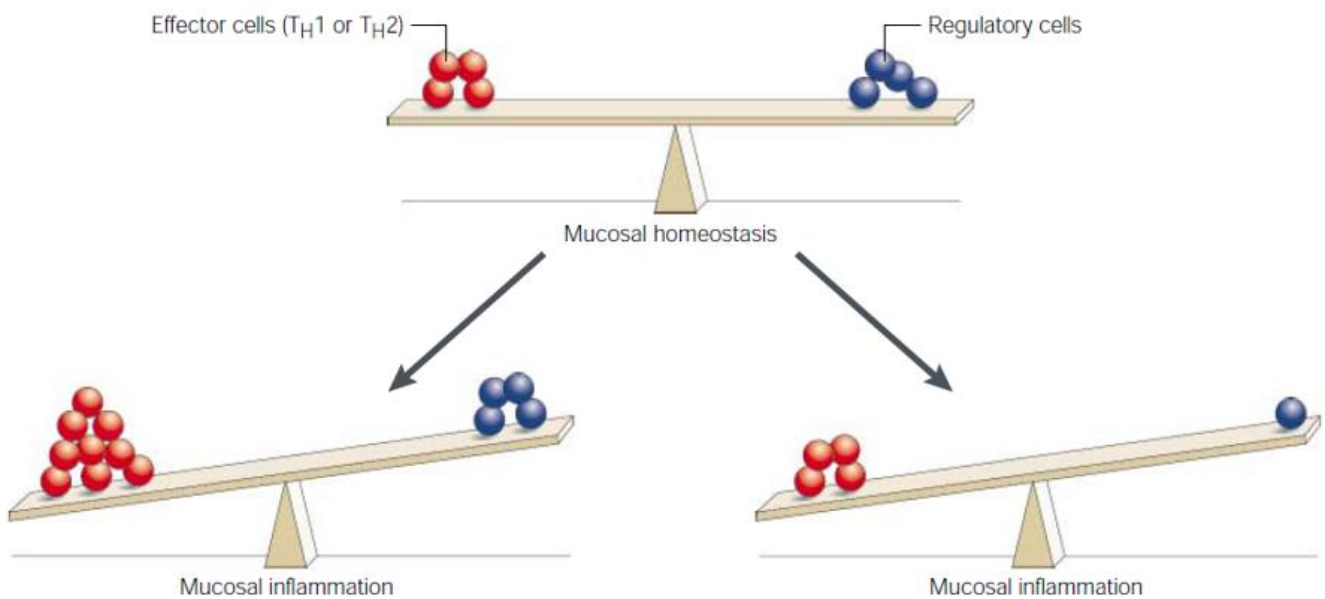
# 1. Doenças Inflamatórias Intestinais

## 1.1. Patogénese – Desequilíbrio Imunitário

As DII são doenças inflamatórias autoimunes, muitas vezes resultantes de um desequilíbrio na flora intestinal (desequilíbrio entre as bactérias protetoras e as bactérias patogénicas – disbiose) ou de uma disfunção da barreira epitelial do intestino. (6)

As células epiteliais são essenciais na proteção e defesa do hospedeiro face às bactérias e microrganismos presentes no intestino, contudo, em certas condições, a barreira epitelial pode estar alterada e existir o reconhecimento, por parte das células, de algum microrganismo/substância produzido no intestino ou nalguma secção do mesmo. Este reconhecimento vai despoletar e potenciar uma resposta imunitária exacerbada com recrutamento de inúmeras células para a *lamina propria* (células T, B, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos), seguida de uma produção descontrolada de fatores pró- e anti-inflamatórios. Uma das características que se verifica na DII é o défice na regulação imunitária e controlo desta resposta. (7,8)

**Figura 1. Desequilíbrio imunitário das células T na DII, adaptado de (8).**



## 1.2. Etiologia e Fatores de Risco

A etiologia da DII é desconhecida, porém é comumente associada a fatores genéticos (polimorfismos), alterações nos mecanismos imunológicos e flora intestinal desregulada que poderá resultar numa resposta imunitária inapropriada e num processo inflamatório persistente com consequentes alterações da integridade da barreira epitelial que separa o lúmen da mucosa. (9,10)

Estudos epidemiológicos mais recentes revelam que podem existir outros fatores de risco para a DC e CU, nomeadamente fatores ambientais, como é o caso da poluição, mas também stress, hábitos tabágicos, dieta inadequada, com elevado consumo de alimentos processados, ricos em açúcares, gorduras saturadas e conservantes (estes interferem com o funcionamento normal da barreira epitelial no intestino e promovem a sua inflamação). (7,10) O consumo excessivo de alguns fármacos, por exemplo, antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides e contraceptivos orais também constitui um fator de risco para a DII. (4)

## 1.3. Doença de Crohn (DC) vs. Colite Ulcerosa (CU)

As duas principais formas de DII são a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa. Ainda que sejam ambas muito semelhantes, existem algumas diferenças clínicas e patológicas que as distinguem. (8)

A DC consiste na inflamação transmural do trato gastrointestinal e pode ocorrer em qualquer porção do mesmo, desde a boca até ao ânus. (4)

A CU é, como o nome sugere, a inflamação da mucosa e submucosa intestinal confinada à porção do reto e cólon. (4) O facto de ser ulcerativa compreende que existe um dano e possível destruição da membrana.

## 1.4. Sintomas e Manifestações Clínicas

Apesar de distintas nalguns aspetos, a DC e a CU apresentam sintomas intestinais parecidos, que se podem observar em 25-40% dos doentes. Alguns desses sintomas são: dor abdominal, diarreia, sangue ou muco nas fezes, movimentos intestinais alterados, incontrolada vontade em defecar, entre outras. (3,9) A nível sistémico, as manifestações são sobretudo: fadiga, febre, perda de apetite e consequente perda de peso. (4)

No entanto, existem sintomas que se acentuam mais numa determinada doença comparativamente à outra. Enquanto que na DC há essencialmente dor abdominal e diarreia, na CU é comum surgir sangue nas fezes e urgência em defecar. (4)

Relativamente a outras manifestações complicadas que podem aparecer no intestino, a longo prazo, como consequência da inflamação neste órgão, destacam-se: a diminuição do lúmen intestinal, perfuração intestinal e formação de fístulas, na DC. Por outro lado, na Colite Ulcerosa as fístulas são mais raras, mas os abscessos nas criptas de *Lieberkuhn* mais frequentes. (7,9) Em situações de maior gravidade, o doente pode desenvolver uma condição designada por megacólon tóxico (hipertrofia do cólon, aumento exagerado do seu volume). (8)

Para além de tudo o referido anteriormente, é comum aparecerem manifestações clínicas extraintestinais que afetam alguns órgãos ou sistemas, como os olhos, a pele, o fígado e as articulações. (4,9) Na tabela 1 é possível observar algumas destas manifestações em diversos sistemas e órgãos.

**Tabela 1. Algumas manifestações extraintestinais de DII, adaptado de (4).**

Sistema	Exemplo de Manifestação na IBD
Ocular	Uveíte
Boca	Estomatite
Cutâneo	Eritema nodoso
Hepatobiliar	Colangite Esclerosante
Musculosquelético	Artrite e Osteoporose
Hematológico	Anemia

Na Doença de Crohn existe um grande comprometimento no que toca à absorção de nutrientes, uma vez que qualquer porção do trato GI pode estar afetada. Deste modo, é normal

observar-se deficiências vitamínicas e minerais, nomeadamente de vitamina B12, ferro e ácido fólico, o que, por conseguinte, leva a estados de anemia no indivíduo. (1,9)

## 1.5. Diagnóstico

Geralmente, o diagnóstico das DII é estabelecido com base nos seguintes critérios: manifestação clínica de sintomas, dados bioquímicos, dados histopatológicos, radiológicos e endoscópicos. (11–13)

**Tabela 2. Principais aspetos histológicos e dados obtidos após um exame endoscópico DC vs. CU, adaptado de (11–13,58).**

<b>Aspetos Histológicos</b>	
<b>Doença de Crohn</b>	<b>Colite Ulcerosa</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamação transmural</li> <li>• Presença de granulomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamação localizada ao nível da mucosa e da submucosa</li> </ul>
<b>Dados Endoscópicos</b>	
<b>Doença de Crohn</b>	<b>Colite Ulcerosa</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesões descontínuas no trato GI</li> <li>• Perfurações intestinais</li> <li>• Fístulas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesão contínua ao nível do cólon</li> <li>• Abscessos</li> </ul>

Para auxiliar o diagnóstico, o grau da doença e sua evolução existem vários biomarcadores característicos que se podem detetar no sangue e nas fezes, após a sua análise. Estes biomarcadores estão contemplados na seguinte tabela. (9)

**Tabela 3. Marcadores biológicos para auxílio no diagnóstico de DII, adaptado de (9,11,12).**

<b>Marcadores Sorológicos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Proteína C Reativa (PCR)</b></li><li>• <b>Velocidade de Sedimentação dos Eritrócitos (VSE)</b></li><li>• <b>Anticorpos anti-Saccharomyces</b> (mais comuns na DC)</li><li>• <b>Anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos atípicos</b> (mais comuns na CU)</li></ul>
<b>Marcadores Fecais</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Calprotectina</b></li><li>• <b>Lactoferrina</b></li><li>• <b>Leucócitos</b></li></ul>

Habitualmente, em qualquer situação de inflamação que ocorra no nosso organismo, os valores da PCR e a VSE encontram-se aumentados. (12) Todavia, é a pesquisa de marcadores biológicos nas fezes que permite confirmar que se trata de um caso de DII. Nesta doença, é comum haver uma concentração aumentada (acima de 80%) de calprotectina e de lactoferrina. (9,12)

## **1.6. Cancro**

Os doentes com DII apresentam uma maior probabilidade de desenvolverem cancro colorretal (CCR). Uma das causas está diretamente relacionada com a inflamação intestinal crónica e contínua característica desta patologia. A outra tem a ver com a sua terapêutica, que é de duração longa e responsável por inúmeras alterações ao nível do Sistema Imunitário (SI). (14–16)

Entre a DC e a CU, é a segunda a que está mais associada ao aparecimento de pseudo pólipos e cancro no cólon. Normalmente, é passado cerca de 8-10 anos do diagnóstico de colite que se regista um aumento do risco de o doente desenvolver uma doença cancerígena.

Quanto à Doença de Crohn, verifica-se um risco semelhante quando há envolvimento de uma área significativa no cólon. (7,9,17)

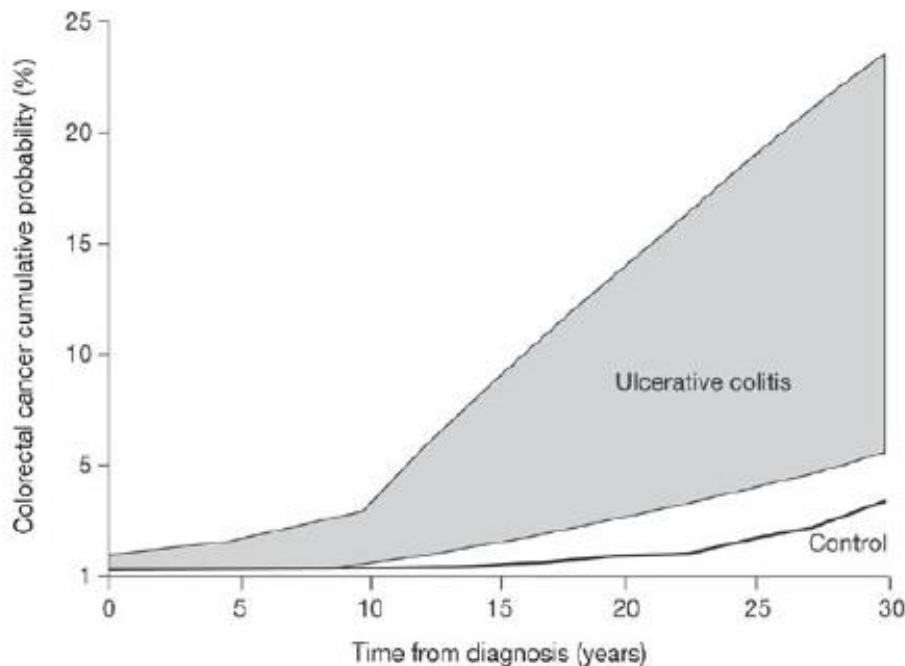
Na DII recorre-se muitas vezes a imunomoduladores e agentes biológicos, capazes de inibir a resposta imunológica do indivíduo e provocar alterações genómicas. (18)

Na figura seguinte encontram-se alguns dos principais fatores responsáveis pelo aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias no intestino em doentes com DII.

**Figura 2. Alguns fatores que aumentam, paralelamente, o risco de um doente com DII desenvolver cancro colorretal, adaptado de (17).**



**Figura 3. Relação entre o tempo decorrido após o diagnóstico com CU e a probabilidade de desenvolver CCR, adaptado de (17).**



## 1.7. Terapêutica

O tratamento da DII requer, na maioria das vezes, uma terapia a longo prazo baseada especialmente na combinação de diversos fármacos (terapia combinada) para controlar a doença.

Um aspeto extremamente importante e cada vez mais valorizado na saúde é a informação individualizada, bem como o incentivo à participação ativa do doente nas decisões relacionadas com a sua doença. (17)

Os principais objetivos da terapêutica na DII estão sumarizados na seguinte tabela.

**Figura 4. Principais objetivos da terapêutica na DII, adaptado de (17).**

### Principais objetivos da terapêutica na DII

- Aliviar a sintomatologia específica associada e minimizar os efeitos adversos a longo prazo.
- Reduzir a inflamação intestinal generalizada e promover a cicatrização da mucosa.
- Controlar o número de recidivas e respetiva severidade.
- Manter as remissões durante o máximo de tempo possível e não dependentes de corticoides.
- Evitar hospitalizações e necessidade de recorrer a cirurgia por complicações.
- Manter um bom estado nutricional.
- Promover a qualidade de vida do doente.

É relevante recordar a importância de haver uma vigilância ao longo de todo o tratamento e observação de possíveis alterações que possam ocorrer na mucosa intestinal, por exemplo, formação de pólipos malignos. (18)

O tratamento da Doença Inflamatória Intestinal deve ser baseado em diversos aspetos, enumerados na tabela seguinte.

**Figura 5. Alguns fatores que condicionam as escolhas terapêuticas na DII,** adaptado de (17).

### **Alguns fatores que condicionam as escolhas terapêuticas**

---

1. CU vs. DC, apesar de, numa fase inicial, ser pouco importante as diferenças entre estas duas DII.
2. Localização fenotípica da doença.
3. Severidade.
4. Comorbilidades e complicações.
5. Resposta sintomática individual.
6. Tolerância à intervenção de medicamentos.
7. Evolução e duração da doença, tendo em conta o número de recidivas num passado recente.

## **2. Fármacos Não Biológicos**

### **2.1. Corticosteroides**

Os corticosteroides são fármacos capazes de suprimir a inflamação e aliviar de forma rápida os sintomas, sendo a sua administração restrita a situações de recidivas de maior complexidade, ou seja, doentes em fase ativa com sintomatologia mais crítica. (17,20,21)

Os corticosteroides podem ser administrados por diferentes vias, dependendo da localização e da severidade da DII. Relativamente à dosagem, varia consoante o tipo de corticosteroide prescrito, bem como o peso do doente e a gravidade da recidiva. (21) A tabela seguinte resume as diversas substâncias ativas dentro deste grupo de fármacos, respetivas formas farmacêuticas e vias de administração. (21)

**Tabela 4. Resumo das diferentes vias de administração, forma farmacêutica e substâncias ativas (aprovadas pelo Infarmed) dentro do grupo dos corticosteroides, adaptado de (17,20,21).**

<b>Via de administração</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Substância ativa</b>
<b>Intravenosa (IV) <sup>1</sup></b>		<b>Metilprednisolona</b> <b>Hidrocortisona</b>
<b>Tópica (Retal)</b>	<b>Enemas</b> <b>Preparações de espuma</b> <b>Supositórios</b>	<b>Hidrocortisona</b> <b>Prednisolona</b> <b>Budesonida</b>
<b>Oral</b>	<b>Comprimidos</b> <b>Cápsulas</b> <b>Grânulos <sup>2</sup></b>	<b>Prednisolona</b> <b>Budesonida <sup>3</sup></b> <b>Hidrocortisona</b> <b>Metilprednisolona</b>

<sup>1</sup> Administração exclusiva em meio hospitalar.

<sup>2</sup> Em algumas circunstâncias poderão ser dissolvidos num líquido.

<sup>3</sup> Ao contrário da maioria dos corticosteroides orais, a budesonida parece atuar diretamente nas zonas habitualmente afetadas do intestino, existindo uma concentração muito baixa deste fármaco em circulação e por isso, menos efeitos secundários no organismo.

Uma particularidade destes fármacos é que devem ser administrados durante um curto período (recidiva grave) e não numa fase de manutenção da remissão, visto que produzem vários efeitos adversos em todo o organismo, entre os quais se destaca a perda de massa óssea. (20,21) Uma recomendação na toma oral de corticosteroides é fazer simultaneamente uma suplementação com cálcio e vitamina D para que haja um fortalecimento dos ossos. (17)

**Tabela 5. Efeitos adversos dos corticosteroides, adaptado de (20,21).**

Principais efeitos adversos:
• Hiperglicemia
• Hipocaliemia
• Hirsutismo
• Glaucoma
• Miopatias e Osteoporose
• Atraso no crescimento (em crianças)
• Reativação da tuberculose
• Infecções Oportunistas

Os corticosteroides estão contraindicados em indivíduos hipertensos, que tenham diabetes *mellitus*, osteoporose ou úlcera péptica. Todavia, se na DII os doentes tiverem, imprescindivelmente, de usar este tipo de fármacos ou por um intervalo de tempo maior ao recomendado, aconselha-se que haja a monitorização de alguns parâmetros, tais como, pressão arterial (PA), níveis de glicemia e de potássio em circulação e valores de densidade óssea. (20)

## 2.2. Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos são fármacos com ação anti-inflamatória, habitualmente usados para induzir e manter a remissão na DII. O mecanismo de ação da 5-ASA engloba a inibição das COX (1 e 2), da produção de prostaglandinas e de citocinas pró-inflamatórias. (22)

São mais prescritos na Colite Ulcerosa por demonstrarem maior eficácia no controlo dos sintomas e do processo inflamatório na mucosa intestinal, em comparação com a Doença de Crohn. (23) Ao mesmo tempo, contribuem para a redução do risco de desenvolvimento de tumores. (23)

A seleção da forma farmacêutica ideal está relacionada com o local onde a inflamação se encontra. Por vezes, consoante a severidade da CU e a dimensão da zona afetada é mais efetivo administrar 5-ASA por via oral ou por via tópica. (23)

**Tabela 6. Vias de administração, formas farmacêuticas e substâncias ativas (aprovadas pelo Infarmed) dentro do grupo dos aminosalicilatos, adaptado de (17,23).**

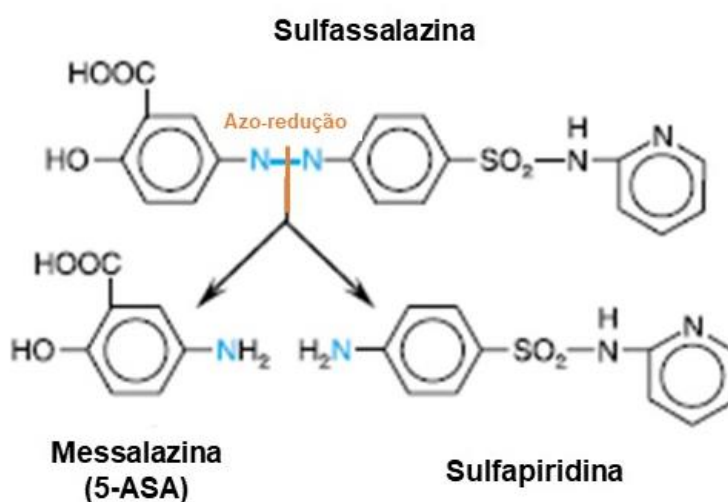
Via de administração	Forma Farmacêutica	Substância ativa
Tópica (Retal) <sup>1</sup>	Enemas Preparações de espuma Supositórios	Messalazina
Oral	Comprimidos Grânulos	Sulfassalazina <sup>2</sup> Messalazina <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mais uteis quando a inflamação está localizada na parte mais distal do intestino.

<sup>2</sup> Pró fármaco da Messalazina.

<sup>3</sup> Existem diversas formulações orais de Messalazina, sendo que uma delas são comprimidos revestidos com uma camada que apenas se dissolve a determinado pH, o que faz com que a libertação da SA ocorra especificamente na última parte do intestino delgado e início do cólon.

**Figura 6. Estrutura da Sulfassalazina e agentes relacionados, adaptado de (22).**



A sulfassalazina é um pró-fármaco que por ação das bactérias intestinais sofre uma redução, dando origem a dois componentes: a messalazina (5-ASA) e a sulfapiridina.

O primeiro composto exerce uma atividade anti-inflamatória no intestino, ao passo que o segundo (sulfapiridina), quando absorvido, origina efeitos indesejados, essencialmente a nível hepático. Devido a esta toxicidade associada a um dos produtos da azo-redução da sulfassalazina, os cientistas procuraram criar fármacos em que a SA, isto é, a 5-ASA, esteja ligada a um veículo que a conduz e liberta no local de ação, permitindo reduzir os efeitos adversos observados. (22–24)

Estima-se que os benefícios terapêuticos dos aminossalicilatos surgem ao final de três semanas, aproximadamente. Este tipo de fármacos deve ser administrado na CU durante um período longo mesmo que o doente se sinta bem ou sem sintomas, com o intuito de manter a doença controlada e reduzir o risco de recidivas. Para além disso, há evidência científica quanto à redução do risco de desenvolver CCR no futuro. (17,23)

Um aspeto diretamente relacionado com a toma de sulfassalazina é a diminuição da absorção de folatos no organismo, compostos essenciais para a formação de eritrócitos. Assim sendo, recomenda-se uma suplementação com ácido fólico, nestes doentes. (23)

**Tabela 7. Efeitos adversos dos aminossalicilatos, adaptado de (23).**

<b>Principais efeitos adversos:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas</li><li>• Vômitos</li><li>• Diarreia</li><li>• Febre</li><li>• Reações cutâneas</li></ul>
<b><u>Maior gravidade</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Taquicardia</li><li>• Dificuldade em respirar</li><li>• Hemorragias ou hematomas</li><li>• Alterações na cor ou quantidade de urina produzida</li></ul>

Em termos de segurança, os 5-ASAs são fármacos seguros para administrar durante a gravidez e amamentação. (23)

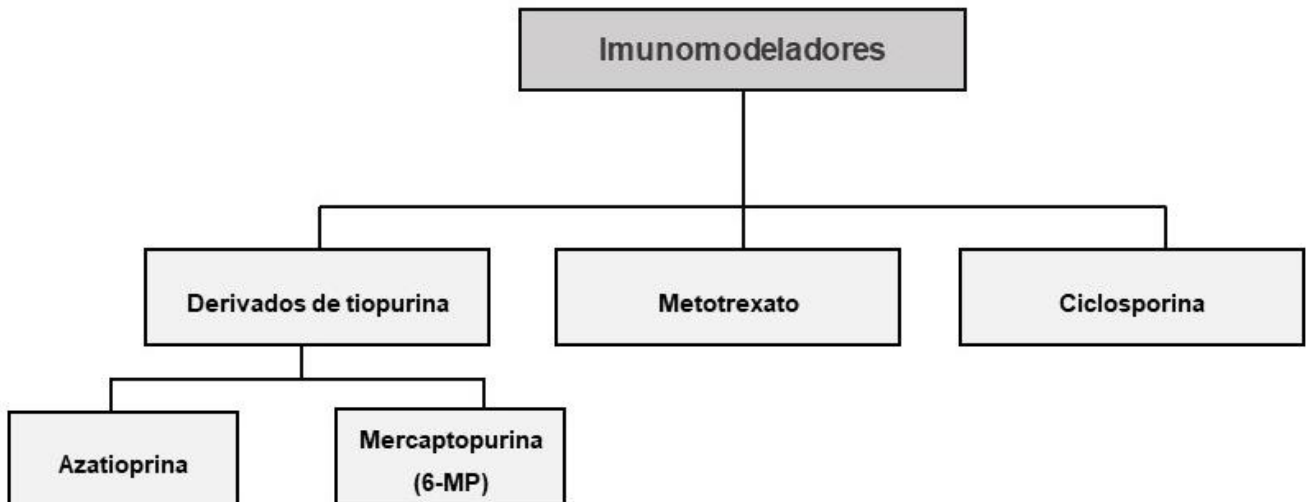
### 2.3. Imunomoduladores / Imunossuppressores

Os imunomoduladores são fármacos que modelam o SI, muitas vezes através da sua supressão. No entanto, a crescente experiência clínica e observação de resultados positivos fez com que estes assumissem um papel importante no controlo deste tipo de doenças inflamatórias. (22)

A sua introdução no plano farmacoterapêutico requer uma análise cuidadosa do benefício-risco em cada doente, devido aos potenciais efeitos adversos associados aos imunossuppressores. (22) A principal desvantagem destes medicamentos é o facto de aumentarem o risco de desenvolvimento de tumores.

Tanto na DC como na CU o sistema imunitário encontra-se desregulado, causando uma inflamação permanente da mucosa intestinal e, por consequência, danos na mesma (úlceras). Estes fármacos, ao enfraquecerem o SI, tornam-no menos reativo e possibilitam o alívio do processo inflamatório autoimune existente no trato GI. (25)

**Figura 7. Tipos de Imunomoduladores, adaptado de (23).**



#### 2.3.1. Derivados de tiopurina

A azatioprina e a mercaptopurina (6-MP) são fármacos usados com o objetivo de prevenir recidivas, mantendo a remissão. Permitem reduzir a necessidade ou a dependência do uso

de corticosteroides, promovem o bem-estar e o controlo dos sintomas gastrointestinais. Se o doente não se apresentar relativamente estável com a administração contínua de aminossalicilatos e se registar mais do que uma recidiva no espaço de um ano, os derivados de tiopurina são uma boa opção terapêutica. (22,25)

**Tabela 8. Via de administração, forma farmacêutica e substâncias ativas (aprovadas pelo Infarmed) dentro do grupo dos derivados de tiopurina, adaptado de (25).**

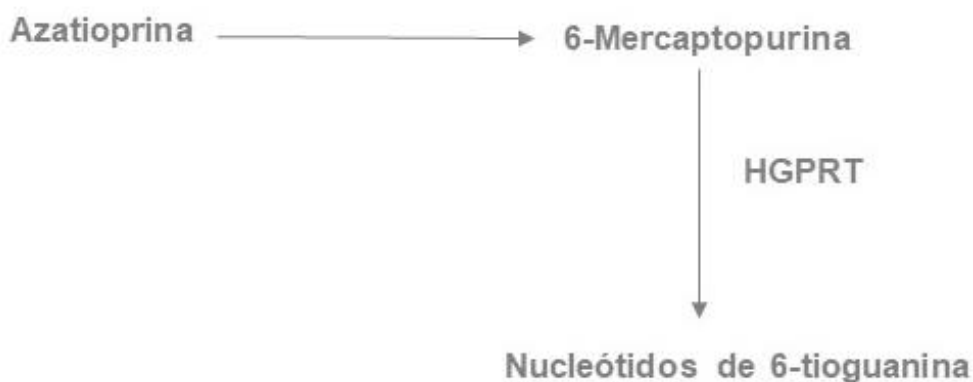
Via de administração	Forma Farmacêutica	Substância ativa
Oral	Comprimidos	Azatioprina <sup>1</sup> Mercaptopurina <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Deve ser tomada às refeições e sempre do mesmo modo para evitar que haja grandes alterações na sua absorção.

<sup>2</sup> Pode ser tomada com alimentos ou de estômago vazio. Deve-se evitar tomar com leite, uma vez que este contém uma enzima (Xantina Oxidase) que interage com a 6-MP.

A azatioprina é convertida em 6-mercaptopurina (6-MP) que, por sua vez origina análogos de tioguanina (6-TGN) através da ação de duas enzimas transferases (HPRT e TPMT). Estes metabolitos são citotóxicos, interferem com a replicação de DNA e suprimem o sistema imunitário. (22,25) Um aspeto a ter em conta antes de iniciar tratamento com estes fármacos é procurar saber se o doente apresenta níveis adequados destas enzimas, de modo a garantir que a azatioprina é metabolizada e não permanece no organismo durante demasiado tempo, correndo o risco de causar efeitos adversos graves. (25)

**Figura 8. Metabolização da azatioprina, adaptado de (22,25).**



A dose terapêutica depende da idade e do peso da pessoa. Em relação ao intervalo de tempo decorrido desde o início da administração da 6-MP e o aparecimento de efeitos indesejados é de cerca de 3-6 meses, logo costumam ser a primeira escolha em situações agudas de sintomas. (25)

**Tabela 9. Efeitos adversos da azatioprina e 6-MP, adaptado de (20)**

<b>Principais efeitos adversos:</b>
• Náuseas
• Vômitos
• Trombocitopenia
• Hepatotoxicidade
• Mielotoxicidade
• Infecções oportunistas

É bastante importante que haja uma monitorização e cuidados aquando o uso destes fármacos, nomeadamente no que toca a infeções virais, pois o SI encontra-se mais debilitado e incapaz de responder adequadamente nestas ocasiões. Também é importante vigiar as células sanguíneas e função hepática, que pode ficar alterada. (25)

É contraindicada a administração destes medicamentos em situação de gravidez e em doentes medicados com alopurinol, warfarina ou alguns antibióticos. (25)

### **2.3.2. Metotrexato**

O metotrexato é um citotóxico e imunossupressor, portanto deve ser reservado para situações particulares em que o doente com DII demonstra ser resistente ou dependente de corticosteroides. Esta substância está relacionada com a diminuição da produção de IL-1, exercendo uma ação anti-inflamatória. Apresenta maior eficácia na indução e manutenção do estado de remissão na DC quando comparado com a CU. (22)

O metotrexato pode ser prescrito em combinação com fármacos biológicos com o objetivo de prolongar a eficácia do tratamento e reduzir possíveis reações alérgicas. (22,26)

**Tabela 10. Vias de administração do metotrexato, adaptado de (26).**

Via de administração	Forma Farmacêutica	Substância ativa
Subcutânea		Metotrexato
Intramuscular		
Oral	Comprimidos	

O metotrexato deve ser administrado em dose única, uma vez por semana. As injeções são a forma preferencial devido à eficácia ser maior e os efeitos adversos se apresentarem em número mais reduzido. No entanto, alguns doentes preferem a forma oral por ser mais prático. (22,26)

**Tabela 11. Efeitos adversos do metotrexato, adaptado de (26).**

Principais efeitos adversos:
• Náuseas
• Vômitos
• Estomatite
• Rash
• Infeções oportunistas
• Hepatotoxicidade
• Nefrotoxicidade
• Anemia
• Leucopenia

Em relação às náuseas e diarreia que poderão ocorrer com este fármaco, aconselha-se que a toma simultânea de ácido fólico. (26) Ao longo da terapêutica com metotrexato devem

ser sempre monitorizados os seguintes aspetos: função hepática, função renal e hemograma. É importante que haja cuidados redobrados para não se contrair alguma infeção que requeira uma resposta imunitária robusta, visto que o SI se encontra suprimido. (26)

É contraindicada a administração de metotrexato em mulheres que estejam a amamentar, grávidas ou que pretendam engravidar. (20,26)

### 2.3.3. Ciclosporina

A ciclosporina é um peptídeo lipofílico com efeitos inibitórios no sistema imunitário celular e humoral, eficaz no tratamento de situações clínicas específicas da DII. Esta substância bloqueia a IL-2 e inibe a calcineurina (enzima que participa na ativação das células T e B). Todavia, a elevada frequência de efeitos adversos faz com que a ciclosporina não seja a primeira escolha terapêutica nestes doentes. (20,22,27)

É utilizada principalmente em situações de colite severa e pode ser administrado oralmente ou por via intravenosa, sendo esta última de ação mais rápida. (20,22) Devem-se observar valores de concentração sérica de ciclosporina em torno dos 250 a 400 mg/mL (via parentérica) e dos 150 a 300 mg/mL (via oral). (20,22)

**Tabela 12. Efeitos adversos da ciclosporina, adaptado de (20).**

<b>Principais efeitos adversos:</b>
• Náuseas
• Vômitos
• Cefaleias
• Nefrite
• Infeções oportunistas
• Hipertensão
• Hipercalemia
• Hepatotoxicidade

O doente deve ser monitorizado durante o tempo em que usa este fármaco, sobretudo no que se refere a dosagem sérica de ureia, potássio, colesterol total, função hepática e renal, pois podem acontecer alterações nos parâmetros que, conseqüentemente, conduzem ao aparecimento de complicações mais graves, se não se ajustar a dose ou suspender a toma.

A ciclosporina está contraindicada durante a gestação, em doentes com epilepsia, doença renal prévia, infeções, hipertensos, entre outras. (20)

## 2.4. Antibióticos

Embora a causa exata da DII ainda seja desconhecida, sabe-se que muito provavelmente envolve uma reação anormal e descontrolada do SI após o reconhecimento das bactérias comensais como sendo estranhas ao organismo. (28)

Existem estudos que demonstram alguma eficácia na utilização de antibióticos, essencialmente nas situações agudas em doentes com DC. (29) Estes fármacos matam ou limitam o crescimento de bactérias e podem ser úteis para, em determinadas ocasiões, controlar alguns sintomas ou tratar complicações derivadas da inflamação, tais como abscessos e fístulas (comunicações anómalas entre o intestino e a pele ou outros órgãos). Os antibióticos também podem prevenir recidivas sintomáticas após cirurgia na DC. (28).

Os antibióticos mais utilizados na Doença de Crohn são o metronidazol e a ciprofloxacina. Quanto à Colite Ulcerosa, não existem tantos dados que demonstrem a eficácia do uso destes fármacos, a não ser em situações de colite fulminante, onde podem ter bastante utilidade.

**Tabela 13. Antibióticos e respetivas vias de administração utilizadas na DC,**  
adaptado de (28).

<b>Substância ativa</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>
<b>Metronidazol</b>	<b>Oral</b>	<b>Comprimidos</b>
	<b>Injetável</b>	
	<b>Tópica</b>	<b>Supositórios</b>
<b>Ciprofloxacina</b>	<b>Oral</b>	<b>Comprimidos</b>
	<b>Injetável</b>	

Nos doentes com DII mais suscetíveis é necessário ter muita atenção a um aspeto quando se toma antibióticos, que é o possível desenvolvimento de infeção por *Clostridium difficile*. (22,28–30)

**Figura 9. Efeitos adversos mais significativos dos principais antibióticos usados na DC, adaptado de (28).**

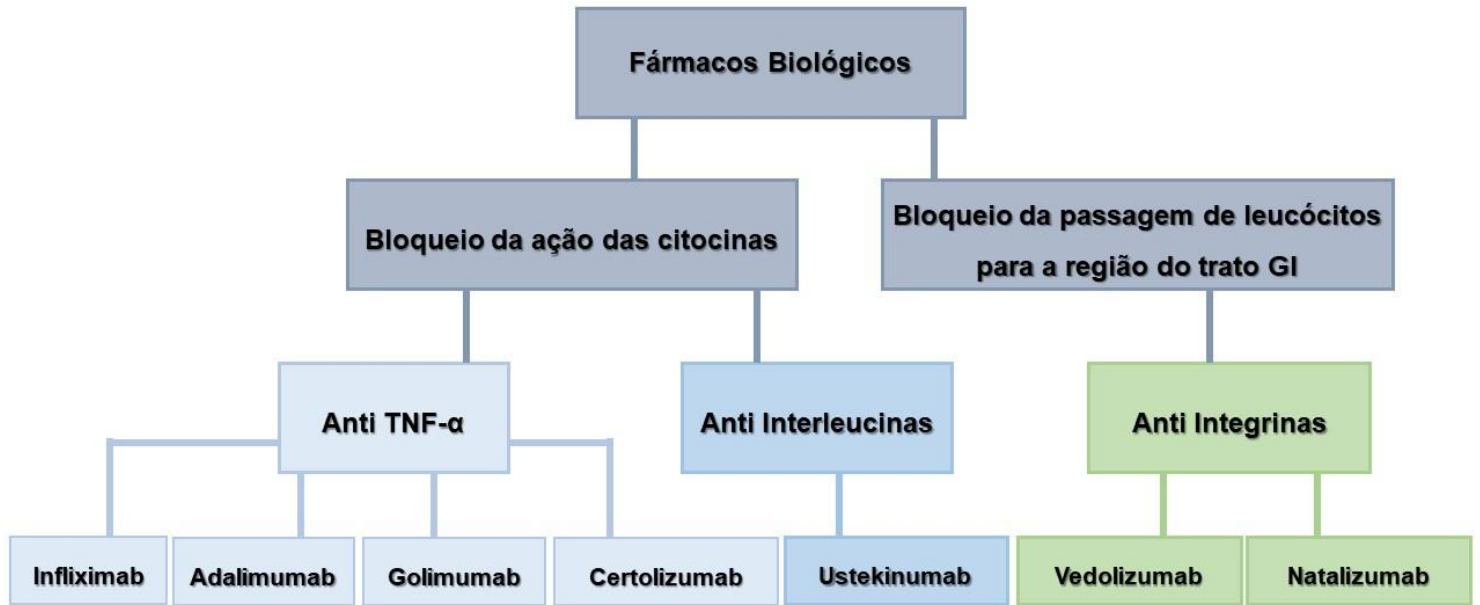
Metronidazol	Ciprofloxacina
<b>Principais efeitos adversos:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas</li><li>• Perda de apetite</li><li>• Sabor metálico na boca</li></ul>	<b>Principais efeitos adversos:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas</li><li>• Diarreia</li><li>• Fotossensibilidade</li></ul>

### 3. O Papel dos Medicamentos Biológicos

Os medicamentos biológicos contêm SA obtidas a partir de uma fonte biológica, que podem ser células ou organismos vivos, com recurso a métodos de biotecnologia. (31–33). Atualmente, estão aprovados para o uso na Doença Inflamatória Intestinal alguns fármacos de origem biológica com diferentes alvos e mecanismos, sendo os principais:

- **Bloqueio da atividade das citocinas:** anticorpos monoclonais contra o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e antagonistas das interleucinas 12 e 23 (IL-12 e IL-23). (3,34,35)
- **Bloqueio da passagem de leucócitos para a região do trato GI:** antagonistas dos recetores de integrinas (3,34,35)

Uma vantagem da imunoterapia na DII relativamente à terapêutica mais convencional tem a ver com o facto de a primeira ser mais específica, com mecanismos de ação mais direcionados para os principais fatores envolvidos neste tipo de doenças. Por exemplo, os corticosteroides têm um efeito mais generalizado no organismo, resultando num maior número de reações adversas. Ao passo que os medicamentos biológicos apresentam uma superior seletividade na sua ação, direcionando-se para alvos particulares. (36)

**Figura 10. Principais grupos de medicamentos biológicos na DII, adaptado de (35).**

As citocinas são proteínas específicas produzidas como resposta à ativação do SI perante uma situação infecciosa, por exemplo. Tendo em conta que a DC e a CU são doenças caracterizadas por uma reação exacerbada do sistema imunitário, verifica-se uma sobre expressão deste tipo de citocinas que promovem a inflamação do trato GI. Perante esta evidência, um dos alvos na terapêutica destas doenças pode ser precisamente o bloqueio destas proteínas. Dentro desta classe existem fármacos anti TNF- $\alpha$  e fármacos anti interleucinas. (35)

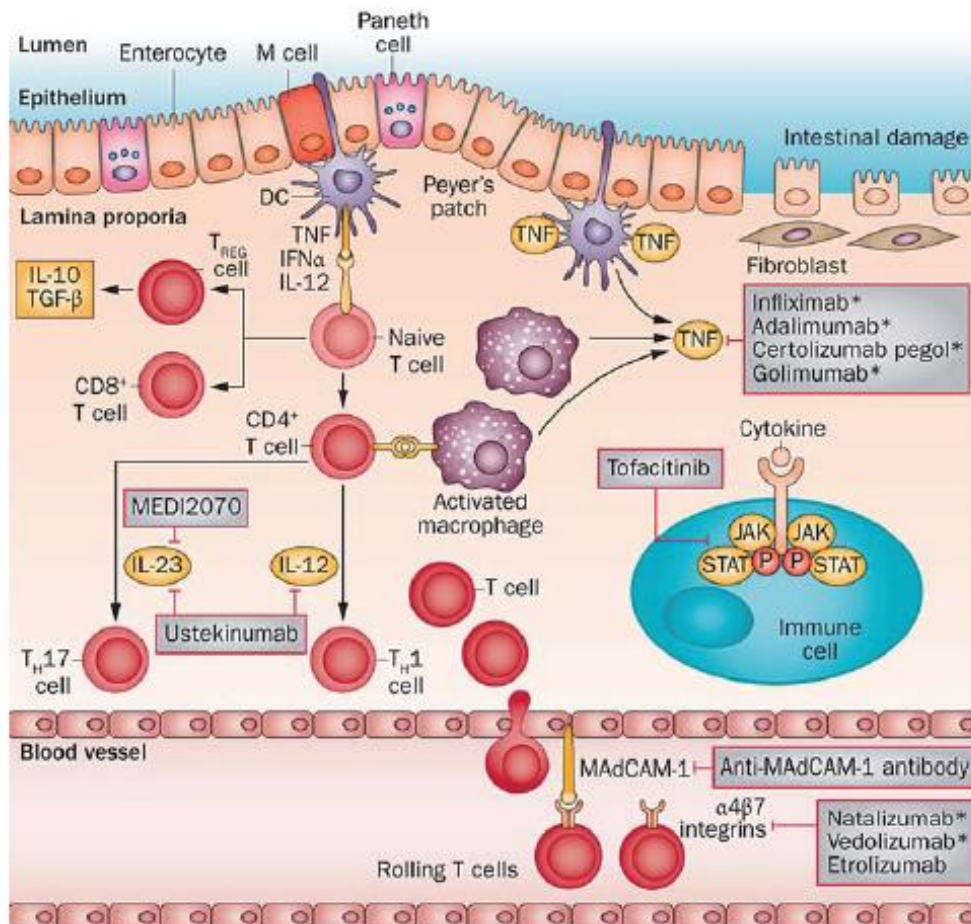
Neste tipo de doenças autoimunes observa-se um recrutamento excessivo de células brancas da circulação para o intestino, resultante de diversas interações entre integrinas, moléculas de adesão e células endoteliais. O excesso de leucócitos na região inflamada pode piorar a inflamação ao invés de a apaziguar. Atendendo a esta situação, outros fármacos que podemos encontrar disponíveis na terapêutica da DII são os bloqueadores da passagem de leucócitos para o intestino, onde se encontram as moléculas anti integrinas. (27,35)

Todos estes medicamentos biológicos (mencionados no esquema) são capazes de induzir a remissão e a manutenção da DC, da CU ou das duas, quando se encontram em estado moderado/grave. Promovem a cicatrização da mucosa, a melhoria dos sintomas intestinais e são eficazes na redução da necessidade de hospitalização e cirurgia. (35)

Como acontece com todos os medicamentos, também a introdução de biológicos na terapêutica deve ser precedida de uma avaliação do benefício-risco. Ainda que os efeitos benéficos possam ser superiores aos riscos, deve-se ter em conta o seguinte:

- O doente pode apresentar **efeitos adversos, hipersensibilidade e intolerância** ao medicamento biológico, sobretudo porque a sua administração é parentérica, podendo observar-se reações no local de injeção. (3,35)
- Existe um risco acrescido de ocorrerem **infecções oportunistas**, difíceis de combater devido à supressão do sistema imunitário. Para prevenção, o doente deve vacinar-se previamente. (34,35,37)
- Possibilidade de **reativação de infecções crônicas** que se encontram assintomáticas, como a TB e a Hepatite B. (3,35)
- Aumento do **risco de cancro**, sobretudo em terapias combinadas de anti TNF- $\alpha$  com imunossuppressores (azatioprina). (3,35)
- **Alterações na função hepática**, manifestada através de icterícia. (3,35)
- Em situações mais raras, podem surgir **problemas dermatológicos, articulares, reação semelhante a lúpus e doenças no SNC**. (3,35)

**Figura 11. Principais alvos da terapêutica biológica nas DII, adaptado de (37).**



### **3.1. Fármacos anti TNF- $\alpha$**

Relativamente aos antagonistas TNF- $\alpha$ , existem os seguintes medicamentos biológicos de referência: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol.

TNF- $\alpha$  é uma proteína com função crucial na resposta inflamatória do SI inato. É produzida por monócitos e responsável pela transdução em sinais de ativação para o fator nuclear kB (NFkB). Por conseguinte, este fator causa a regulação positiva de diversas citocinas (ex: IL-6), que induzem inflamação e promovem a sobrevivência celular. O NFkB é fortemente ativado no tecido intestinal de indivíduos com DII, levando a um aumento descontrolado de citocinas pró-inflamatórias no organismo. (38)

Sabendo isto, surgiu a necessidade de criar uma categoria de fármacos, os anti TNF- $\alpha$ , que são anticorpos monoclonais responsáveis pela interferência na atividade do fator de necrose tumoral. (34,37) Uma das principais preocupações durante a sua utilização é o aparecimento de imunogenicidade, ou seja, o desenvolvimento de anticorpos anti TNF- $\alpha$ , resultando na perda de resposta por parte do doente. (27,39,40) Em determinadas circunstâncias pode ser vantajoso recorrer à combinação com outras substâncias (imunomoduladores) de modo a reduzir a formação de anticorpos contra o anticorpo monoclonal terapêutico. (17,39,41)

De uma forma geral, durante a terapêutica com anti TNF- $\alpha$  a resposta imunitária encontra-se suprimida, logo existe uma grande probabilidade de acontecer a reativação de doenças, incluindo tuberculose, infeções fúngicas oportunistas, hepatite B, exacerbação de doenças desmielinizantes e alguns tipos de cancro. O risco aumenta ainda mais quando se trata de terapias combinadas entre anti TNF- $\alpha$  e outros fármacos. (27,36,41)

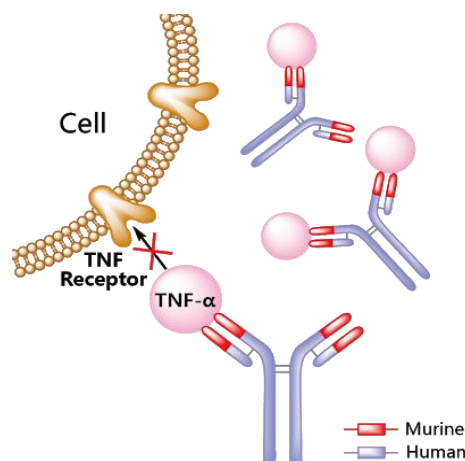
#### **3.1.1. Infliximab**

O Infliximab é um medicamento biológico anti TNF- $\alpha$  aprovado para indução e manutenção da remissão na Doença de Crohn mais severa e possíveis complicações que possam surgir durante o seu estado ativo, como fístulas. Também pode ser usado na Colite Ulcerosa moderada a severa. (39)

Este fármaco atua rapidamente na redução da sintomatologia associada, assim como na diminuição da inflamação, uma vez que neutraliza e impede a passagem do TNF- $\alpha$  circulante para o interior das células intestinais. Ao diminuir o estado inflamatório torna-se mais favorável a cicatrização da mucosa. (27,39)

Outro aspeto evidente do Infiximab é a sua capacidade de reduzir o risco de hospitalizações e cirurgias decorrentes da DC, em particular quando o tratamento com este fármaco é iniciado precocemente. (41)

**Figura 12. Mecanismo de ação do Infiximab**, adaptado de (59).



O Infiximab é administrado através de uma infusão IV, pois de outra forma, por via oral, seria destruído pelas secreções do sistema digestivo antes de atingir o local de ação pretendido. Essa administração parentérica é normalmente realizada em ambiente hospitalar e consiste numa infusão lenta, demorando cerca de duas horas. Por vezes, surgem reações de hipersensibilidade causadas pela infusão. Uma maneira de prevenir estas reações é fazer a toma de um anti-histamínico antes da administração do biológico. (27,39,42)

**Tabela 14. Regime terapêutico do Infiximab**, adaptado de (3,39).

Fármaco	Indicação	Via de administração	Regime Terapêutico	
			Indução	Manutenção
Infiximab	CU e DC	IV	5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6	5 mg/kg a cada 8 semanas

Na toma de Infiximab, há efeitos secundários que surgem assim que se inicia a infusão. Ainda assim, outros apenas se manifestam passados alguns dias, semanas ou até mesmo meses porque a eliminação completa do fármaco do organismo demora cerca de meio ano. (39)

**Tabela 15. Alguns efeitos adversos do Infliximab, adaptado de (45).**

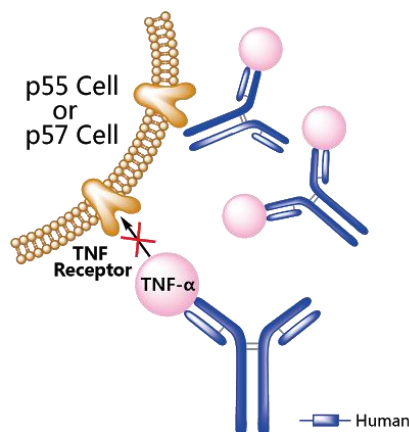
<b>Efeitos adversos:</b>
<u>Mais imediatos:</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Reação no local da injeção (dor, vermelhidão, irritação)</li><li>• Reação de hipersensibilidade ao medicamento (dificuldade respiratória, erupções cutâneas, dor no peito)</li></ul>
<u>Outros:</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas</li><li>• Dor abdominal</li><li>• Dores nas articulações</li><li>• Reativação da tuberculose</li><li>• Infecções oportunistas (urinária, gripe, conjuntivite, pneumonia, sepsis)</li><li>• Problemas cardíacos</li><li>• Problemas a nível do SNC</li><li>• Síndrome lúpus-like</li></ul>

Algumas das reações adversas são: inchaço do rosto, lesões na pele, problemas a nível sanguíneo e reativação da TB latente ou de outras patologias de foro infeccioso ou oncológico. Muito mais raramente pode observar-se alterações na coloração da pele e urina devido a complicações hepáticas e problemas no sistema nervoso (dormência, alterações na visão). (39)

### 3.1.2. Adalimumab

O Adalimumab é um anticorpo monoclonal da imunoglobulina recombinante humana que pode ser usado na terapêutica da DC e CU, de classificação moderada ou severa, essencialmente quando o doente não responde ao Infliximab. (43)

**Figura 13. Mecanismo de ação do Adalimumab, adaptado de (59).**



Este fármaco antagoniza o fator de necrose tumoral que se encontra sobre expressado, conseguindo diminuir a inflamação, manter a remissão da sintomatologia e melhorar a qualidade de vida dos doentes. Permite também tratar fístulas que poderão surgir decorrentes do agravamento da DC e parece reduzir a necessidade de cirurgia e hospitalizações. (43,44)

O modo de administração do Adalimumab consiste numa injeção por via subcutânea que pode ser dada tanto em ambiente hospitalar como em ambulatório. (42) Nestas situações, deve ser explicado ao doente todo o procedimento que deve executar antes, durante e após a administração, desde as condições corretas de conservação do fármaco, preparação devida do local de injeção, técnica correta da mesma e como atuar em caso de dor. (3,43)

**Tabela 16. Regime terapêutico do Adalimumab**, adaptado de (3,43).

Fármaco	Indicação	Via de administração	Regime Terapêutico	
			Indução	Manutenção
Adalimumab	CU e DC	SC	<u>Dia 1</u> - 160 mg <u>Dia 15</u> - 80 mg	40 mg a cada 4 semanas, durante um ano

Existem alguns aspetos que devem ser tidos em conta antes de começar a administrar Adalimumab: problemas cardíacos, oncológicos, doenças infecciosas como HIV, hepatite e tuberculose. Isto está relacionado com o facto do SI se encontrar suprimido e haver uma elevada probabilidade de reativação ou agravamento de alguma doença. (3,43)

Na tabela seguinte encontram-se alguns dos efeitos adversos que podem advir com a administração deste medicamento biológico.

**Tabela 17. Alguns efeitos adversos do Adalimumab**, adaptado de (45).

Efeitos adversos:
<u>Mais imediatos:</u>
• Reação no local da injeção (dor, vermelhidão, irritação)
• Reação de hipersensibilidade ao medicamento (dificuldade respiratória, erupções cutâneas)
<u>Outros:</u>
• Infecções oportunistas e reativação da TB
• Perda de apetite
• Coloração amarelada da pele e olhos, relacionado com problemas no fígado
• Febre
• Eczema
• Problemas cardíacos
• Cancro da pele e leucemia
• Desmielinização

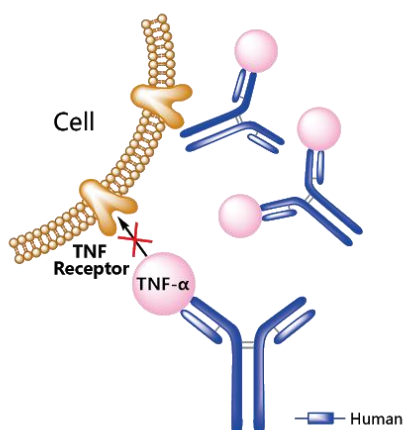
A suspensão deste fármaco ou a mudança de terapêutica ocorre pelas seguintes razões: falta de eficácia com ausência de resposta, estabilização da doença, efeitos adversos graves e difíceis de controlar e desenvolvimento de anticorpos anti adalimumab, que interferem na ação do medicamento biológico. Quanto aos efeitos secundários, muitos podem ser revertidos após suspensão da terapêutica. (42)

### 3.1.3. Golimumab

O Golimumab é um anti TNF- $\alpha$  utilizado na CU moderada a grave nos adultos. A seleção deste fármaco pode ter a ver com uma falha prévia na terapêutica ou elevado número de efeitos indesejáveis causados por outro medicamento biológico. (3,45)

O mecanismo de ação é idêntico ao do Infliximab e do Adalimumab, como se observa na figura seguinte. (45)

**Figura 14. Mecanismo de ação do Golimumab**, adaptado de (59).



O Golimumab é dado ao doente por meio de uma injeção subcutânea e, tal como acontece com o Adalimumab, pode ser realizada no hospital ou em casa. Os doentes reagem de maneira diferente ao tratamento, por isso pode haver o caso de alguns notarem melhorias passadas apenas poucos dias da primeira administração, como também pode haver doentes que só registam progressos após alguns meses. (45)

A maioria das pessoas com CU responde de maneira positiva a este medicamento, com melhoria dos sintomas, cicatrização da mucosa ulcerada e, em certas circunstâncias, redução da necessidade de hospitalização e cirurgia. Outra vantagem é a possibilidade de não tomar corticosteroides. O Golimumab parece ser mais eficaz quando introduzido no tratamento antes de qualquer outro anti TNF- $\alpha$ . (44)

**Tabela 18. Regime terapêutico do Golimumab**, adaptado de (3,45).

Fármaco	Indicação	Via de administração	Regime Terapêutico	
			Indução	Manutenção
Golimumab	CU	SC	200mg na semana 0 e 100mg duas semanas depois	50mg ou 100mg* a cada 4 semanas

\* Se o doente pesar menos de 80kg a dose de manutenção é 50mg. Se o doente pesar mais de 80kg a dose de manutenção é 100mg.

Normalmente, a terapêutica de manutenção dura aproximadamente um ano. Findado este tempo, e se o doente se encontrar estabilizado e sem recidivas pode-se proceder à suspensão do fármaco no tratamento e reintroduzi-lo apenas se voltarem a existir sintomas. (45)

Apesar do referido anteriormente, pode haver outras duas razões que conduzem à suspensão do uso do Golimumab, que são: a ausência de resposta ao final de pelo menos oito semanas e a manifestação de efeitos secundários graves imediatamente após a administração. (45)

Alguns efeitos adversos encontram-se descritos na tabela seguinte.

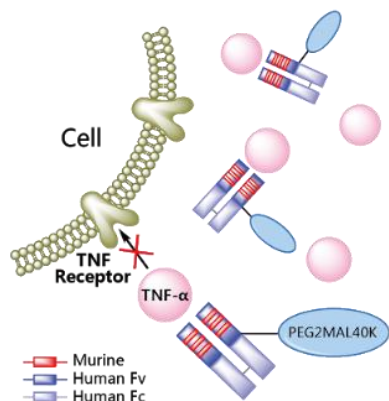
**Tabela 19. Alguns efeitos adversos do Golimumab**, adaptado de (45).

<b>Efeitos adversos:</b>
<p><u>Mais imediatos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reação no local da injeção (dor, vermelhidão, irritação)</li> <li>• Reação de hipersensibilidade ao medicamento (dificuldade respiratória, erupções cutâneas)</li> </ul> <p><u>Outros:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fadiga</li> <li>• Alterações na visão</li> <li>• Febre</li> <li>• Fraqueza muscular</li> <li>• Coloração escura da urina</li> <li>• Edema em diversas zonas do corpo (lábios, pés...)</li> </ul>

### 3.1.4. Certolizumab pegol

O Certolizumab pegol é um anticorpo recombinante humanizado conjugado com polietilenoglicol (PEG) e que está aprovado para tratar a DC moderada a severa. (46)

**Figura 15. Mecanismo de ação do Certolizumab pegol**, adaptado de (59).



Atua ao nível do impedimento da passagem de TNF- $\alpha$  para a região inflamada, neste caso, para o intestino ou trato GI. (3)

**Tabela 20. Regime terapêutico do Certolizumab pegol**, adaptado de (3).

Fármaco	Indicação	Via de administração	Regime Terapêutico	
			Indução	Manutenção
Certolizumab pegol	DC	SC	400mg na semana 0, 2 e 4	200mg de 2 em 2 semanas <u>ou</u> 400mg de 4 em 4 semanas

Este fármaco pode ser administrado por via SC pelo próprio doente e procura promover a redução dos sinais e sintomas da DC, mantendo-a controlada. Todavia, existem sempre reações secundárias que podem surgir, como em todos os medicamentos. (3,36)

**Tabela 21. Alguns efeitos adversos do Certolizumab**, adaptado de (3).

Efeitos adversos:
<u>Mais imediatos:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reação no local da injeção (dor, vermelhidão, irritação)</li> <li>• Reação de hipersensibilidade ao medicamento (dificuldade respiratória, erupções cutâneas, dor no peito)</li> </ul>
<u>Outros:</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecções oportunistas (respiratórias, urinárias)</li> <li>• Reativação da TB, Hepatite</li> <li>• Cancro</li> </ul>

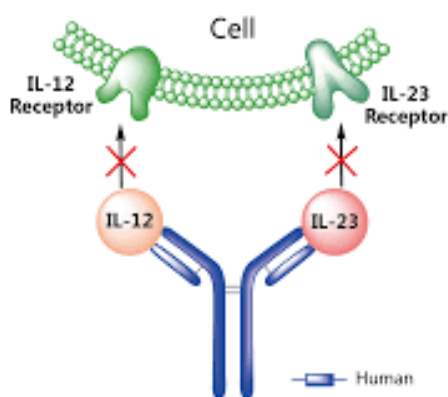
Em casos mais graves, a administração do Certolizumab pode desencadear alopecia, neurite ótica, alterações na menstruação, ansiedade, depressão, entre outras doenças. (3)

### 3.2. Fármacos inibidores das interleucinas - Ustecinumab

O medicamento biológico pertencente a esta classe é o Ustecinumab, aprovado para o tratamento da DC ativa em estado moderado a severo.

O Ustecinumab trata-se de um anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade p40 presente nas citocinas pró inflamatórias IL-12 e IL-23, diminuindo o processo inflamatório ativo presente numa recidiva da DC e aliviando os sintomas associados. (34,35,47)

**Figura 16. Mecanismo de ação do Ustecinumab**, adaptado de (59).



Pode ser uma alternativa terapêutica quando o tratamento com imunossuppressores ou outros biológicos não resulta, deixa de ser eficaz ou produz diversos efeitos adversos difíceis de tratar. (47)

O tempo que decorre entre a administração deste fármaco e o aparecimento de resultados pode ser desde três até seis semanas. Se o doente responder adequadamente ao Ustecinumab e não apresentar efeitos secundários graves pode-se ponderar prolongar a terapêutica durante um ano, sendo realizada uma avaliação do doente após este período. Esta avaliação permite decidir se a pessoa mantém, altera ou suspende esta terapêutica. (3,47)

**Tabela 22. Regime terapêutico do Certolizumab pegol**, adaptado de (3,47).

Fármaco	Indicação	Via de administração	Regime Terapêutico	
			Indução	Manutenção
Ustecinumab	DC	Indução - IV Manutenção - SC	≤55kg – 260mg 56-85kg – 390mg >85kg – 520mg	90mg a cada 8 semanas

A primeira dose deste biológico é administrada em ambiente hospitalar, por meio de uma infusão IV. Quanto às restantes administrações, podem ser realizadas a cada oito semanas, em casa, pelo doente. (47)

**Tabela 23. Alguns efeitos adversos do Ustecinumab, adaptado de (3,46).**

<b>Efeitos adversos:</b>
<u>Mais imediatos:</u>
• Reação no local da injeção (dor, vermelhidão, irritação)
• Reação de hipersensibilidade ao medicamento (dificuldade respiratória, erupções cutâneas, dor no peito)
<u>Outros:</u>
• Nasofaringite
• Infecções oportunistas (candidíase vaginal, por exemplo)
• Cefaleias
• Diarreia
• Vômitos
• Dermatite

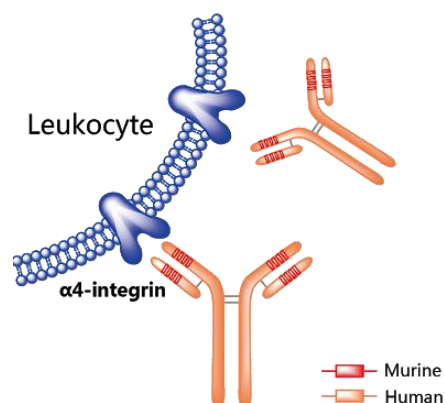
### 3.3. Fármacos antagonistas das integrinas

São exemplo de medicamentos biológicos anti integrinas o Natalizumab e o Vedolizumab. Ambos são anticorpos monoclonais que se ligam às integrinas presentes na superfície dos leucócitos, bloqueando a interação entre estas e a mucosa inflamada do intestino. Deste modo, verifica-se uma menor migração de linfócitos efetores para a região afetada, com redução do processo inflamatório e da lesão tecidual. (27,34,37,38,40)

#### 3.3.1. Natalizumab

O Natalizumab é um anticorpo usado no tratamento da DC. (3)

**Figura 17. Mecanismo de ação do Natalizumab, adaptado de (59).**



Dentro dos medicamentos anti integrinas, o Natalizumab apresenta uma desvantagem - a não seletividade - logo, pode interferir com a circulação de células T para o SNC. A imunossupressão parece estar envolvida no desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), devido à reativação do vírus *John Cunningham*. (27,48)

**Tabela 24. Regime terapêutico do Natalizumab, adaptado de (3).**

Fármaco	Indicação	Via de administração	Regime Terapêutico
Natalizumab	DC	IV	300mg a cada 4 semanas

A administração deste fármaco é feita através da infusão de 300mg, durante uma hora, a cada quatro semanas. Esta terapêutica não deve ser concomitante com outros imunossupressores (6-MP, azatioprina, ciclosporina, metotrexato) ou outros biológicos (anti TNF- $\alpha$ ). (3)

Os principais efeitos adversos são os seguintes.

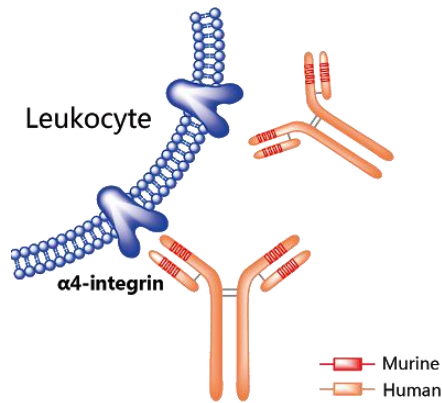
**Tabela 25. Alguns efeitos adversos do Natalizumab, adaptado de (3).**

Efeitos adversos:
<p><u>Mais imediatos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reação no local da injeção (dor, vermelhidão, irritação)</li> <li>• Reação de hipersensibilidade ao medicamento (dificuldade respiratória, erupções cutâneas, dor no peito)</li> </ul> <p><u>Outros:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Dor abdominal</li> <li>• Dores articulares</li> <li>• Faringite</li> <li>• Leucoencefalopatia multifocal</li> </ul>

### 3.3.2. Vedolizumab

O Vedolizumab é um medicamento anti integrina usado para tratar tanto a DC como a CU moderada a grave, em casos em que a terapêutica com corticosteroides, aminossalicilatos, imunomoduladores ou anti TNF- $\alpha$  não provoca resposta. (3,49)

**Figura 18. Mecanismo de ação do Vedolizumab**, adaptado de (59).



A administração ocorre por meio de uma infusão IV, que dura cerca de trinta minutos. (49) Se o doente não apresentar melhorias nenhuma relativamente à sintomatologia, o tratamento com este biológico deve ser suspenso. (49) Às vezes, pode surgir imunogenicidade (anticorpos anti vedolizumab) após vinte e quatro semanas de tratamento. (3)

**Tabela 26. Regime terapêutico do Vedolizumab**, adaptado de (3,48).

Fármaco	Indicação	Via de administração	Regime Terapêutico	
			Indução	Manutenção
Vedolizumab	DC e CU	IV	300mg na semana 0, 2 e 6	300mg a cada 8 semanas

O Vedolizumab tem uma ação anti integrinas intestino-seletivas, ou seja, possui uma atividade dirigida às integrinas localizadas neste órgão, apresentando menos efeitos adversos que o fármaco anterior (Natalizumab), sobretudo a nível cerebral. (48) O Vedolizumab é um medicamento biológico atrativo para constituir a primeira linha deste tipo de terapêutica em doentes com DII porque dispõe de um perfil de segurança favorável e, sendo seletivo, uma imunossupressão sistêmica baixa. (40)

**Tabela 27. Alguns efeitos adversos do Vedolizumab**, adaptado de (3,48).

Efeitos adversos:
<u>Mais imediatos:</u>
• Reação no local da injeção (dor, vermelhidão, irritação)
• Reação de hipersensibilidade ao medicamento (dificuldade respiratória, erupções cutâneas, dor no peito)
<u>Outros:</u>
• Dor de cabeça
• Dor abdominal
• Dores articulares e musculares
• Aumento da PA
• Alterações na locomoção e equilíbrio
• Confusão e alterações da memória
• Fraqueza

## 4. Biossimilares

O tratamento da DII envolve um fardo económico muito grande sobre o sistema de saúde, principalmente no que toca ao uso de medicamentos biológicos, uma vez que estes necessitam de muitos recursos para a sua administração e acarretam custos elevados. É então que surgem os medicamentos biossimilares. (3)

Um biossimilar é um medicamento altamente semelhante a outro medicamento biológico que já se encontra aprovado na UE (medicamento de referência). Clinicamente não apresentam diferenças significativas no que diz respeito à segurança e eficácia. Atualmente, estão aprovados para uso na DII, apenas medicamentos biossimilares do Infiximab e do Adalimumab (inibidores TNF- $\alpha$ ), como se pode ver na tabela seguinte. (3,34,49)

**Tabela 28. Biológicos e Biossimilares aprovados para o tratamento da DII,** adaptado de (3) .

Fármaco	Nome comercial
Adalimumab	Humira ®
Adalimumab-atto	Amjevita <sup>TM</sup>
Adalimumab-adbm	Cyltezo ®
Certolizumab pegol	Cimzia ®
Golimumab	Simponi ®
Infiximab	Remicade ®
Infiximab-dyyb	Inflectra ®
Infiximab-qbtx	Ixifi <sup>TM</sup>
Infiximab-abda	Renflexis <sup>TM</sup>
Vedolizumab	Entyvio ®
Natalizumab	Tysabri ®
Ustekinumab	Stelara ®

**Legenda:**

- Medicamento biológico de referência
- Medicamento biossimilar

Tanto os biossimilares como os medicamentos de referência devem possuir a mesma posologia e via de administração. Ainda assim, é possível verificar-se algumas diferenças entre eles, desde que não afetem a segurança e a eficácia do medicamento. As principais diferenças são: o dispositivo de injeção, que varia de marca para marca, e os efeitos

secundários, pois como as formulações não são as mesmas podem surgir novas reações no local de injeção. (32,36)

Uma grande vantagem da utilização de medicamentos biossimilares é que, por norma, são comercializados a um preço muito inferior aos de referência. (3)

## 5. Novos fármacos

### 5.1. Inibidores da migração intestinal de linfócitos

#### Moduladores do recetor esfingosina-1-fosfato

O recetor esfingosina-1-fosfato (S1P) é expresso nos linfócitos e nas células dos nódulos linfáticos. Os linfócitos, por sua vez, migram para a circulação seguindo o gradiente de concentração de S1P. Ora, a modulação deste recetor resulta numa internalização e degradação do mesmo, dificultando a migração destas células para o intestino, impedindo-as de aceder aos processos patológicos no local da inflamação. (40)

Dentro deste grupo destaca-se o **Ozanimod**. Este fármaco consiste numa pequena molécula imunomoduladora que atua como agonista dos recetores S1P. Sento assim, observa-se uma dificuldade na passagem dos linfócitos para o trato GI. A via de administração é oral e recentemente tem-se revelado útil no tratamento da CU. (51)

#### Anti $\beta$ -7

Nesta categoria encontramos o **Etrolizumab**, anticorpo monoclonal humanizado anti subunidade  $\beta$ 7 das integrinas  $\alpha$ 7 $\beta$ 7 e  $\alpha$ E $\beta$ 7, responsável pela inibição da interação dessas integrinas com os recetores MAdCAM1 e Caderina E. Como resultado, a migração de linfócitos para o intestino fica comprometida. (40,51,52)

### 5.2. Inibidores da Janus cinase

A via de sinalização de transdução e ativação de transcrição da Janus cinase (JAK/STAT) está envolvida em processos vitais, como o crescimento celular, desenvolvimento, proliferação, diferenciação e funções imunológicas. (37,40,53)

A família JAK engloba 4 membros: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina cinase 2 (TYK2). Estudos genómicos demonstraram a importância desta família na patogénese da DII e, por

isso, constituem um potencial alvo no desenvolvimento de novas terapêuticas. A criação e uso de pequenas moléculas inibidoras da JAK torna possível a inibição de algumas vias de sinalização pró inflamatórias e alívio do estado de inflamação sistêmica. (37,40,53)

Dois medicamentos pertencentes a esta categoria são: o Tofacitinib e o Filgotinib.

O **Tofacitinib** é um inibidor das isoformas JAK1 e JAK3 que interfere com a via de sinalização e efeito de múltiplas citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogénese das Doenças Inflamatórias Intestinais. Este medicamento parece ser eficaz na indução e manutenção da remissão da CU. (40,51) Quanto ao **Filgotinib**, trata-se de um inibidor seletivo da JAK1. Ambos os fármacos são administrados por via oral, sendo que o segundo parece apresentar melhor um perfil de segurança, devido à sua seletividade. (37,53,54)

Existem alguns efeitos adversos associados à utilização destes medicamentos, sobretudo a nível do hematológico e imunológico. Posto isto, é importante reforçar o papel do farmacêutico na monitorização farmacoterapêutica e acompanhamento dos doentes submetidos a estes tratamentos. (53)

## 6. Monitorização da Terapêutica

Durante a terapêutica da DII é extremamente importante que haja a monitorização do doente, com o propósito de verificar aspetos farmacocinéticos que podem auxiliar na orientação de decisões acerca dos medicamentos e sua otimização da dose. (40)

Na terapêutica com fármacos biológicos (essencialmente anti TNF- $\alpha$ ) é útil avaliar a concentração sérica dos mesmos após administração visto que uma exposição inadequada ao fármaco e o desenvolvimento de imunogenicidade são fatores que contribuem para a perda de resposta. Mediante os resultados obtidos com a monitorização, otimiza-se o tratamento, fazendo-se ajustes na dose, no intervalo de tempo entre elas, ou acrescentando algum medicamento que contribua para aumentar a eficácia. Exemplo disto são os anti TNF- $\alpha$  que combinados com metotrexato se tornam mais eficazes. (3,40,55)

## 7. Esquema Terapêutico *Step Up* e *Top Down*

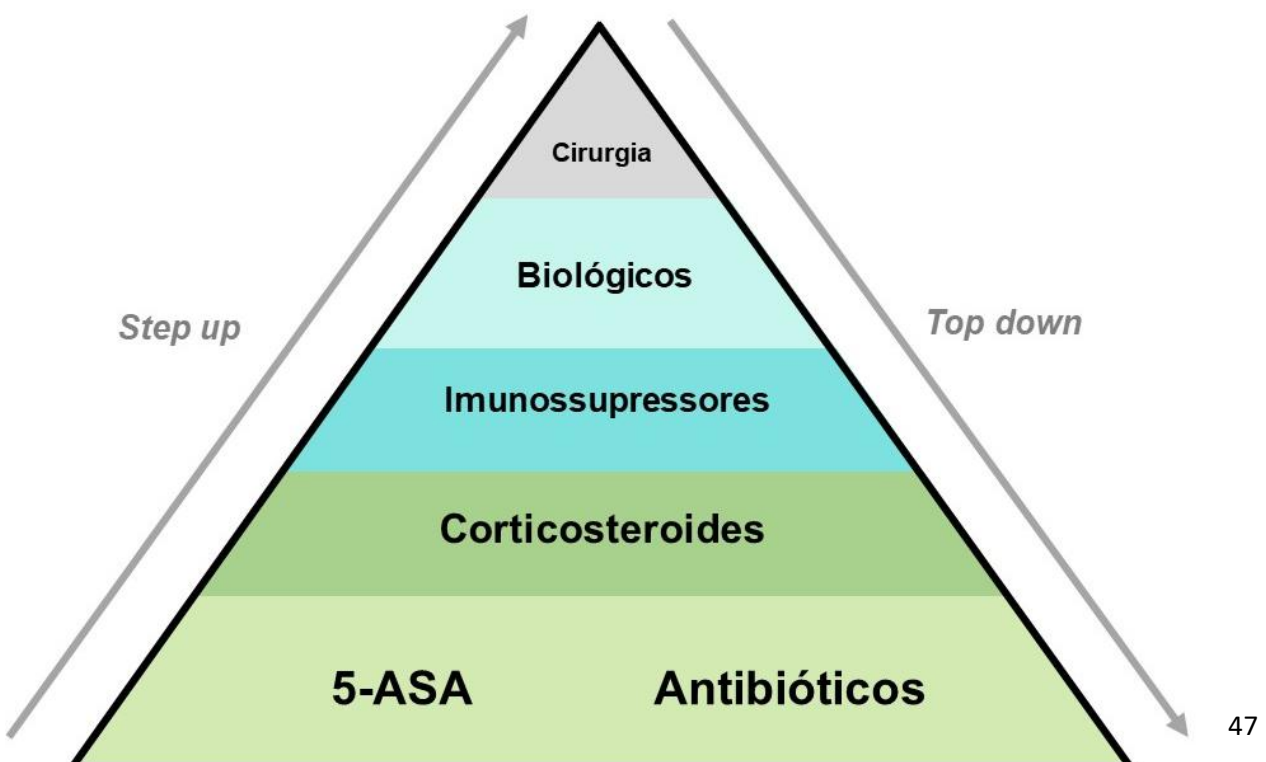
Atualmente, a gestão da Doença Inflamatória Intestinal e respetiva terapêutica foca-se em melhorar a qualidade de vida do doente, reduzir as hospitalizações e cirurgias e, essencialmente, atingir a cicatrização da mucosa. (54)

Por isso, antes de escolher o esquema terapêutico é importante estratificar o risco do doente, sendo que, primeiro deve-se considerar o impacto da doença no indivíduo, as suas necessidades, sintomas e qualidade de vida. Depois, é necessário identificar o estado da inflamação, recorrendo a medidas objetivas (PCR, calprotectina fecal, endoscopia). Finalmente, deve-se avaliar o decurso/evolução da doença e detetar possíveis manifestações extraintestinais.

Neste tipo de doenças existem duas principais estratégias para o tratamento: *step up* e *top down*.

O termo *step up* refere-se à estratégia de tratamento sequencial que começa com fármacos aparentemente menos eficazes, com menos efeitos adversos, mas quando deixam de resultar escala-se até terapêuticas de maior eficácia e potencialmente mais tóxicas. Este esquema procura evitar a exposição desnecessária a fármacos mais agressivos para o organismo, sobretudo nos doentes de baixo risco, cuja remissão dos sintomas é atingida facilmente com medicamentos mais simples.

**Figura 19. Abordagens e esquemas terapêuticos na DII, adaptado de (54,55).**



Outra vantagem são os custos. Substâncias da base da pirâmide são menos dispendiosas que os anti TNF- $\alpha$  ou outros biológicos. (51,56,57)

Ainda que os doentes tratados segundo a estratégia *step up* apresentem melhorias da sintomatologia, de um modo geral os estudos têm demonstrado que este esquema está associado a uma menor eficácia e a um risco superior de progressão da doença porque a inflamação continua ativa, havendo uma elevada probabilidade de desenvolvimento de complicações (fístulas) – mau prognóstico. (40,57)

Por tudo o mencionado anteriormente, existe uma janela de oportunidade na fase inicial da DII, precisamente com o intuito de impedir a sua evolução e consequente dano estrutural. Logo, por vezes é mais vantajoso começar o tratamento com fármacos usualmente introduzidos numa fase mais tardia, como é o caso dos biológicos. Esta estratégia é designada por *top down* e demonstra eficácia na cicatrização da mucosa intestinal afetada, na redução de complicações futuras, mas sobretudo no número de hospitalizações e cirurgias. (40,51,56)

Uma das principais desvantagens do tratamento por *top down* está relacionada com os custos associados e maior risco de efeitos adversos, o que origina inevitáveis entraves à sua generalização. Assim, existe uma necessidade crescente de estabelecer e definir fatores mais concretos de prognóstico para que, no momento de início da patologia, seja identificado e estratificado o risco de progressão da doença para cada doente, possibilitando a definição de uma estratégia terapêutica mais adequada. (37,51)

Os principais fatores identificados como possíveis preditivos de doença agressiva são:

- Na Doença de Crohn: diagnóstico antes dos 40 anos, doença perianal, lesões endoscópicas graves, tabagismo, necessidade de corticoides sistémicos, atingimento do trato digestivo alto e envolvimento extenso do intestino delgado. (51)
- Na Colite Ulcerosa: idade jovem ao início da doença, colite extensa ou extensão proximal das lesões, diagnóstico de colangite esclerosante primária, necessidade de corticosteroides numa fase precoce ou por via endovenosa, lesões endoscópicas graves e necessidade de internamento. (51)

## 8. Abordagem Personalizada da Terapêutica

A introdução pouco ponderada e o uso indiscriminado de medicamentos em doentes com DII poderá resultar em ineficácia terapêutica, custos elevados e, na pior das hipóteses, risco para o indivíduo. (37)

O melhor conhecimento acerca da etiologia, da fisiologia patológica, dos biomarcadores e fatores de prognóstico permite otimizar os resultados e eficácia durante o tratamento. No entanto, o sucesso da terapêutica nesta doença também depende da pesquisa e monitorização de alguns parâmetros específicos, como dados biológicos, genéticos, estilo de vida, etnia, fatores ambientais, características clínicas e outras doenças existentes. Tudo isto contribuirá para uma decisão clínica mais adequada e direcionada a cada doente. (37,51)

### ***Treat to target***

Atualmente, verifica-se uma tentativa de alterar o propósito terapêutico da DII, passando o foco da remissão clínica, baseada em *outcomes* reportados pelo doente para parâmetros mais objetivos como a cicatrização da mucosa – *treat to target*. (37,51)

A estratégia *treat to target* debate-se com algumas dificuldades, não só porque representa uma mudança no paradigma de tratamento da DII, mas também porque a definição da cicatrização da mucosa como alvo terapêutico exige a monitorização assídua do doente, com recurso a métodos invasivos e custos elevados. (37,51)

Existem diversas maneiras de avaliar o estado da inflamação no doente, tais como: pesquisa de biomarcadores específicos, endoscopia, imagiologia e dados histológicos. (37,40,51)

Relativamente à endoscopia e recolha de dados histopatológicos no doente, surge o inconveniente de se tratar de *targets* de tratamento de intervenção invasiva e dispendiosa. Com base nisto, tem surgido um interesse crescente na medição de marcadores biológicos (Calprotectina e PCR) no soro. A monitorização assídua durante o tratamento do doente permite perceber se a atividade inflamatória está a diminuir ou a aumentar e, com base em dados objetivos, proceder ao ajuste ou alteração de fármaco. (40)

A Calprotectina fecal tem apresentado uma boa correlação com a atividade endoscópica da DII, principalmente na CU. Em contexto pós-operatório da DC, este biomarcador tem demonstrado igualmente utilidade na avaliação do estado da mucosa, por exemplo. (40,51)

Vários estudos e trabalhos têm revelado que a entero tomografia computadorizada dispõe de um desempenho bom e não invasivo na identificação e classificação da gravidade da inflamação e cicatrização da mucosa, bem como na monitorização realizada durante o acompanhamento do doente. (51) Desta forma é possível redirecionar e ajustar o tratamento, se necessário. (51)

## Conclusões

A doença inflamatória intestinal é, nos dias que correm, uma patologia que afeta um número elevado de pessoas por todo o mundo. Apesar da etiologia ser desconhecida ou ainda pouco clara, existem diversos fatores que contribuem para o aparecimento de um processo inflamatório a nível do trato GI, mais concretamente no intestino. Deste estado de inflamação constante surgem, conseqüentemente, danos na mucosa e em casos mais graves complicações extraintestinais.

Sabendo que se trata de uma doença crónica, nos últimos anos têm sido descobertos novos medicamentos e avaliadas novas terapêuticas que permitem aliviar a sintomatologia, melhorar a qualidade de vida do doente e manter a remissão clínica.

**Figura 20. Principais eventos no desenvolvimento da terapêutica na DII, adaptado de (60).**



Atualmente, procura-se alargar o espectro de fármacos para tratar as DII, explorando novos alvos e mecanismos de ação; tenta-se otimizar a utilização dos fármacos existentes, quer em monoterapia quer em terapias combinadas e realizar ensaios comparativos de eficácia entre agentes biológicos diferentes e entre estes e medicamentos mais convencionais.

Tendo em conta que já se conhece uma série de medicamentos e estratégias que permitem ao doente viver com a doença num estado remissivo, com poucos sintomas, poucas situações de hospitalização e cirurgia, surge a necessidade de tornar a terapêutica o mais individualizada possível, personalizando e adaptando-a a cada doente. Isto é, identificar mais biomarcadores preditivos da evolução da doença e resposta ao tratamento.

Numa perspetiva futura, e porque ainda não existe cura para esta patologia, seria interessante aprofundar o conhecimento acerca da microbiota, de modo a modificar terapêuticamente as interações da mesma com o hospedeiro e assim, eliminar a inflamação.

## Referências

1. Fernandes A, Bacalhau S, Cabral J. Doença inflamatória intestinal pediátrica uma patologia em crescendo? *Acta Med Port.* 2011;24(SUPPL.2):333–8.
2. Okamoto R, Watanabe M. Role of epithelial cells in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2016;51(1):11–21.
3. Rawla P, Sunkara T, Raj JP. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: Current trends and future perspectives. *J Inflamm Res.* 2018;11:215–26.
4. Su H, Chiu Y, Chiu C, Lin Y, Wang C, Hsieh J, et al. ScienceDirect Inflammatory bowel disease and its treatment in 2018 : Global and Taiwanese status updates. 2019;(7).
5. Abou M, Pereira C, Faturi JL. Maria De Lourdes Pessole Biondo-Simões-Fsbcp Karina Khristine Mandelli. *Rev bras Coloproct.* 2003;23(3):172–82.
6. Elia I, Schmieder R, Christen S, Fendt S-M. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;(January):251–63.
7. Guan Q. Review Article A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. 2019;2019.
8. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(7):521–33.
9. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis , prevention , and treatment methods of inflammatory bowel disease. 2019;12(2):113–22.
10. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):155–65.
11. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis.* 2019;13(2):144–64.
12. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):465–83.
13. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management What is it, and who gets it? 2006;333(August):340–3. Available from: [www.bmjlearning](http://www.bmjlearning).
14. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of

- inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol.* 2016;22(20):4794–801.
15. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2011;4(2):53–61.
  16. Sebastian S, Hernández V, Myrelid P, Kariv R, Tsianos E, Toruner M, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I). *J Crohn's Colitis.* 2014;8(1):5–18.
  17. Asai K, Nakamura H, Sakaguchi M, Kawano T, Ozaki T, Ima H, et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines DII. *Interv Neuroradiol.* 2015;21(6):700–2.
  18. Vetter LE, Merkel S, Bénard A, Krautz C, Brunner M, Mittelstädt A, et al. Colorectal cancer in Crohn's colitis is associated with advanced tumor invasion and a poorer survival compared with ulcerative colitis: a retrospective dual-center study. *Int J Colorectal Dis.* 2020;
  19. D'Haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, Petersson J, Rutgeerts P. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohn's Colitis [Internet].* 2014;8(8):726–34.
  20. Cury DDB. Tratamento das Doenças inflamatórias intestinais. 2014;(November).
  21. Crohn's & Colitis UK. STEROIDS ( CORTICOSTEROIDS ). :1–13.
  22. Skinner BW, Curtis KA, Goodhart AL. Goodman E Gilman's. Vol. 40. 2018. 91–98 p.
  23. Crohn's & Colitis UK. Aminosalicylates (5-ASAS).
  24. Of NI, 2012 D and D and KD. LiverTox: Clinical and Research Information on DrugInduced Liver Injury. 2017;(Md):4–5.
  25. Crohn's & Colitis UK. Azathioprine and Mercaptopurine. 2011;20(116):126.
  26. Crohn's & Colitis UK. Methotrexate. *J Educ.* 1915;82(12):321–321.
  27. Trindade M, Morcerf CCP, Espasandin VL. Terapia biológica na doença de Crohn : quando iniciar ? *Rev da Soc Bras Clin Médica.* 2019;17(21):41–6.
  28. Crohn's & Colitis UK. Other Treatments UC & CD. *Cutan Scars Biol Clin Manag.* 2019;353–71.
  29. Wang SL, Wang ZR, Yang CQ. Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease. *Exp Ther Med.* 2012;4(6):1051–6.

30. Navaneethan U, Venkatesh PGK, Shen B. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: Understanding the evolving relationship. *World J Gastroenterol*. 2010;16(39):4892–904.
31. Morrow T, Felcone LH. Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnol Healthc [Internet]*. 2004;1(4):24–9.
32. Medicamento AE do. Medicamentos biossimilares na UE. 2019.
33. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United Eur Gastroenterol J*. 2015;3(5):419–28.
34. Narula N, Rubin DT, Sands BE. Novel Therapies in Inflammatory Bowel Disease: An Evaluation of the Evidence. *Am J Gastroenterol Suppl [Internet]*. 2016;3(3):38–44.
35. Crohn's & Colitis UK. Biologic Medicines. 2007;
36. Crohn's & Colitis UK. Biologic Therapy. 1997;1–3.
37. Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH. Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Trends Pharmacol Sci [Internet]*. 2017;38(2):127–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2016.10.014>
38. Cohn HM, Dave M, Loftus E V. Understanding the Cautions and Contraindications of Immunomodulator and Biologic Therapies for Use in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1301–15.
39. Crohn's & Colitis UK. Infliximab. 2009;2019:1–23.
40. Duijvestein M, Battat R, Vande Casteele N, D'Haens GR, Sandborn WJ, Khanna R, et al. Novel Therapies and Treatment Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(1):129–46.
41. Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ*. 2017;357(April).
42. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):570–7.
43. Crohn's & Colitis UK. Adalimumab. *J Educ*. 1915;82(12):321–321.
44. Dos Santos JC, Malaguti C, De Azevedo Lucca F, Cabalzar AL, Da Rocha Ribeiro TC, Gaburri PD, et al. Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(5):407–13.

45. Crohn's & Colitis UK. Golimumab. 2009;2019:1–23.
46. Cimzia - Resumo das Características do Medicamento. *Andrologia* [Internet]. 2015;29(2):1–29.
47. Crohn's & Colitis UK. Ustekinumab. 2009;1–23.
48. Zwicker S, Lira-Junior R, Höög C, Almer S, Boström EA. Systemic chemokine levels with “gut-specific” vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease—A pilot study. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1–10.
49. Crohn's & Colitis UK. Vedolizumab How Does It Work? 2017;1–8. Available from: [www.crohnsandcolitis.org.uk](http://www.crohnsandcolitis.org.uk)
50. Kim H, Alten R, Avedano L, Dignass A, Gomollón F, Greveson K. The Future of Biosimilars : Maximizing Benefits Across Immune - Mediated Inflammatory Diseases. *Drugs* [Internet]. 2020;80(2):99–113.
51. REVISTA PORTUGUESA DE COLOPROCTOLOGIA. Abordagem terapêutica na doença inflamatória do intestino : Desafios Challenges in inflammatory bowell disease treatment. 2018;16–26.
52. Kilshaw PJ. Alpha E beta 7. *J Clin Pathol - Mol Pathol*. 1999;52(4):203–7.
53. Morgado M, Santos D, Mendes S. Inibidores das Janus Associated Kinases na Terapêutica Farmacológica. *Rev Port Farmacoter* [Internet]. 2017;9(1):21–34.
54. Chudy-Onwugaje KO, Christian KE, Farraye FA, Cross RK. A state-of-the-art review of new and emerging therapies for the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(5):820–30.
55. Strik AS, Berends SE, Löwenberg M. Therapeutic drug monitoring-based dosing of TNF inhibitors in inflammatory bowel disease: the way forward? *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;12(9):885–91.
56. Daniela D. Step Up vs . Top Down in IBD Approach. 2007;2007–8.
57. Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. What is the optimal therapy for Crohns disease: Step-up or top-down? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(2):167–80.
58. Pasternak G, Aebisher D, Filip R, Bartusik-Aebisher D. Inflammatory bowel disease: clinical aspects. *Eur J Clin Exp Med*. 2019;16(4):341–5.
59. Ungar B, Kopylov U. Advances in the development of new biologics.pdf. 2016;243–8.
60. Pouillon L, Travis S, Bossuyt P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Head-to-head trials in inflammatory bowel disease: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*

[Internet]. 2020;17(6):365–76.