



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**  
**LAUDICÉIA CARDOSO DE OLIVEIRA**

**DOENÇA DE CROHN: ETIOPATOGENIA E  
TRATAMENTOS**

ARIQUEMES - RO

2015

**Laudicéia Cardoso de Oliveira**

**DOENÇA DE CROHN: ETIOPATOGENIA E  
TRATAMENTOS**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Orientadora Prof<sup>a</sup>. Ms. Vera Lucia Matias  
Gomes Geron.

Ariquemes - RO

2015

**Laudicéia Cardoso de Oliveira**

**DOENÇA DE CROHN: ETIOPATOGENIA E  
TRATAMENTOS**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Orientadora: Ms. Vera Lucia Matias Gomes Geron  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Prof. Ms. Nelson Pereira da Silva Junior  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

---

Prof. Ms. André Tomaz Terra Júnior  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 23 de novembro de 2015.

*Dedico este trabalho aos meus pais, que por seu incentivo, esforços, preocupações e luta diária foi a inspiração para que eu chegasse até aqui.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pois Ele permitiu que tudo isso acontecesse em minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas em todos os momentos, Deus é o maior mestre que alguém pode conhecer.

Ao meu pai Roberto Cardoso de Oliveira e à minha mãe Elizabete de Oliveira Cardoso, mesmos com as dificuldades sempre me apoiaram e acreditaram nos meus objetivos.

Aos meus irmãos Timóteo de Oliveira Cardoso e Jonas Cardoso de Oliveira, por de certa forma contribuir com a minha formação.

Em especial gostaria de agradecer à professora e orientadora Ms. Vera Lucia Matias Gomes Geron, por ter aceitado meu convite para ser minha orientadora e pela forma incansável como acompanhou, orientou e ajudou a desenvolver todo este trabalho.

Agradeço à todos os professores da FAEMA por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender.

Aos meus amigos e amigas que sempre que precisei se mostraram dispostos a ajudar, compreendendo minha ausência e até mesmo a impaciência em certos momentos que para mim se mostraram difícil. E em especial, quero agradecer a minha amiga Juliana Orben, que através desta graduação tive a honra de conhecê-la e termos momentos de lazer que foram essências neste percurso onde rimos, choramos e nos ajudamos mutuamente.

Enfim, por todos aqueles que colaboraram, diretamente ou indiretamente para que eu chegasse até aqui, finalizando com muito sucesso este estudo.

## RESUMO

A Doença de Crohn é um processo inflamatório crônico que acontece em todo o sistema digestivo, podendo ocorrer na boca e se estender até o ânus. Essa doença ainda é desconhecida em grande parte do mundo, fazendo com que haja demora no diagnóstico e também no início do tratamento. O objetivo desse trabalho é discorrer sobre a Doença de Crohn, observando a fisiopatologia da doença e também comentar sobre os principais tratamentos. Esse trabalho é uma revisão de literatura que teve início em fevereiro de 2015. Os artigos foram encontrados nas bases de dados da Scielo, Lilacs e Google Acadêmico. Azatioprina e Infliximab são os fármacos mais utilizados para o tratamento da Doença de Crohn, podendo ser administrados em monoterapia (apenas um dos dois) ou associar ambos os fármacos para potencializar o tratamento. É preciso mais estudos como este para que a Doença de Crohn seja conhecida, a fim de possibilitar um diagnóstico precoce para os pacientes que sofrem com os sintomas da doença.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn; Inflamação Intestinal; Azatioprina; Infliximab.

## **ABSTRACT**

Crohn's disease is a chronic inflammatory process that occurs throughout the digestive system and can occur in the mouth and extend to the anus. This disease is still unknown in much of the world, so that there is delay in diagnosis and also at the start of treatment. The aim of this paper is to discuss the Crohn's Disease, watching the pathophysiology of the disease and also comment on the main treatments. This work is a literature review that began in February 2015. The articles were found in the databases SciELO, Lilacs and Google Scholar. Azathioprine and infliximab are the most used drugs for the treatment of Crohn's disease, can be administered alone (only one of two) or associate both drugs to enhance treatment. It takes longer for this study as Crohn's disease is known, in order to enable an early diagnosis for patients suffering with the symptoms of the disease.

**Keywords:** Crohn 's disease; Intestinal Inflammation; Azathioprine; Infliximab.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não Esteroidais
AZA	Azatioprina
CARD15	Caspase Recruitment Domain-Containing
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
COX	Enzima Ciclooxygenase
B6	Piridoxina
B12	Cobalamina
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
IFN- $\gamma$	Interferão gama
IL	Interleucina
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NE	Nutrição Enteral
NOD-2	Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Contaning
NP	Nutrição Parenteral

SCIELO	Scientific Eletronic Library Online
6-TGN	Incorporação do metabólito 6-tioguanina
TH1	T-Relper
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral
TOLL	Grupo de Proteínas

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	14
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	15
4.1 DOENÇA DE CROHN.....	15
4.2 FATORES PREDISPOANTES RESPONSÁVEIS PELO DESENVOLVIMENTO OU AGRAVAMENTO DA DC.....	16
<b>4.2.1 Fatores nutricionais</b> .....	16
<b>4.2.2 Fatores imunológicos</b> .....	18
<b>4.2.3 Fatores genéticos</b> .....	18
<b>4.2.4 Tabagismo</b> .....	19
<b>4.2.5 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)</b> .....	20
<b>4.2.6 Infecções intestinais</b> .....	20
4.3 ASPECTOS CLÍNICOS DA DC.....	20
4.4 DC À NÍVEL MACROSCÓPICO E MICROSCÓPICO.....	23
4.5 DIAGNÓSTICO DA DC.....	25
4.6 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E CIRÚRGICO DA DC.....	25
<b>4.4.1 Azatioprina</b> .....	26
<b>4.4.2 Infliximab</b> .....	26
<b>4.4.3 Sulfasalazina</b> .....	27
<b>4.4.4 Mesalazina</b> .....	28
<b>4.4.5 Tratamento cirúrgico</b> .....	28
<b>4.4.6 Terapia nutricional</b> .....	29
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	31
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	32

## INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma patologia desconhecida e que se caracteriza por um processo inflamatório crônico que ocorre no trato gastrointestinal e que se estende da boca até o ânus. Geralmente a DC se instala no intestino e não se conhece a causa do problema. (CHAPMAN-KIDDELL; DAVIES; RADFORD-SMITH, 2010).

A DC atinge preferencialmente pessoas de raça branca, podendo acometer ambos os sexos, predominando-se em maior número no sexo feminino. Essa patologia é mais diagnosticada em adultos jovens com idade entre 20 à 40 anos. Ocorre em maior frequência em áreas urbanas, em fumantes, e também em pessoas que tenham familiares com quadro clínico comprovado com DC. (MAGRO et al., 2012).

A DC, em maior frequência, atinge as regiões do íleo e cólon ocasionando sintomas como: febre, dor na região do abdômen (cólica), diarreia e cansaço. A diminuição de peso pode ocorrer em alguns casos. Existem estudos que comprovam o aparecimento de manifestações extra-intestinais da DC em 25 a 30% dos pacientes que apresentam doença no cólon. Estas manifestações podem acometer as articulações, a pele, o trato biliar, os olhos e outros órgãos. (AMORIM; SAPORITI, 2011).

Sanchez, Gomes e Sanchez (2014) expuseram que a DC pode causar dores articulares, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes. As articulações mais comprometidas são as dos joelhos e tornozelos.

O tratamento farmacológico da DC é bem amplo, podendo fazer o uso dos corticóides, antibióticos, aminossalicilatos, imunossupressores e imunomoduladores, além de terapias biológicas, obtendo sucesso em pacientes com quadro avançado de inflamação. O objetivo do tratamento é controlar os sintomas, prevenir as complicações decorrentes e tratá-las. Além do tratamento farmacológico, dietas para a suplementação alimentar e de vitaminas são aplicadas para melhorar a saúde do paciente. (CREUZ, 2012; COLLI et al., 2013).

Na fase ativa da DC, os pacientes se alimentam em pouca quantidade devido as náuseas e cólicas, podendo a vir desencadear um quadro de anorexia. Já na fase

silenciosa, a tensão emocional do paciente diminui e o mal estar é controlado por meio do tratamento farmacológico. (CREUZ, 2012; BECHARA et al., 2015).

Antes da indução do tratamento, muitos pacientes evoluíram à óbito ou tinham a qualidade de vida reduzida devido as dores provocadas pela DC. A DC não tem cura, o que torna mais importante ainda a busca por conhecimento dos tratamentos advenos que possibilitem uma melhora clínica dos pacientes. (ARAÚJO, 2013).

Por ser pouco conhecida, é de suma importância a investigação de informações de como ocorre e quais os tratamentos farmacológicos para DC, visto que o conhecimento explícito sobre a doença nesse trabalho fará com que outras pessoas tenham conhecimento da patologia e também, através dos dados fornecidos de outros trabalhos, se conheça as características e o tratamento da doença.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Discorrer sobre a Doença de Cronh, observando a fisiopatologia e os tratamentos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever sobre a DC;
- Relatar os fatores que desencadeiam a DC;
- Investigar os tratamentos farmacológicos e alternativos mais utilizados para melhorar a qualidade de vida de pacientes acometidos.

### **3. METODOLOGIA**

Este trabalho é uma revisão de literatura que se iniciou no mês de abril do ano de 2015. Artigos publicados nas plataformas Scielo ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)), Lilacs ([lilacs.bvsalud.org](http://lilacs.bvsalud.org)) e Google Acadêmico ([www.scholar.google.com.br](http://www.scholar.google.com.br)) foram selecionados através da busca com auxílio dos seguintes descritores: doença de Crohn, inflamação intestinal, azatioprina e infliximab. Para elaboração desse trabalho, foram usados artigos com até cinco anos de publicação. Trinta e sete (37) referências foram usadas seguindo o seguinte critério de inclusão: trabalho recente e que explorasse o assunto a respeito da DC.

Das quarenta referências (40), trinta e duas (32) são artigos, quatro (4) são livros e quatro (4) são materiais acadêmicos, como dissertações e teses.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 DOENÇA DE CROHN

Desde a última metade do século XX, as Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) como a Doença de Crohn e a Retocolite Urcerativa estão em constante aumento dos números de casos. (SILVA; MIURA, 2014).

A primeira descrição da DC ocorreu em 1932 por Burril B. Crohn. Desde a sua descoberta, essa patologia tem desafiado os médicos especialistas, pois apresenta sintomas que são característicos de outras doenças. Com o avanço de novas técnicas laboratoriais e de novas pesquisas científicas, novos caminhos para o esclarecimento da etiopatogenia estão se formando. É importante ressaltar que a DC tem caráter recidivante. (FERREIRA et al., 2010; BECHARA et al., 2015).

A DC consiste em uma doença inflamatória que acomete o trato gastrointestinal, podendo ou não, ter recidiva após o tratamento, comprometendo toda a porção do tubo digestório (boca ao ânus), se apresentando na forma aguda ou crônica. Geralmente as lesões são descontínuas e podem atingir de 2 a 30 cm do local afetado, além disso, atingem toda a mucosa podendo causar obstrução parcial ou completa do intestino, abscessos, fístulas e até mesmo fibrose. (KOTZE et al., 2010; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

Os sintomas mais comuns relatados por pacientes diagnosticados com DC são as dores abdominais, diarreia (podendo ser sanguinolenta), indisposição, perda de peso e até anorexia, febre, e em crianças a DC causa o atraso do desenvolvimento. (MAGRO et al., 2012).

Lucendo e Rezende (2010) descreveram sobre mudanças imunológicas que acontecem em um indivíduo portador da DC, sendo uma delas o processo O inflamatório grave, que pode ser prolongado, agredindo o sistema digestivo do paciente.

Além dos problemas imunológicos, a DC pode causar manifestações extra-intestinais podendo aparecer sinais nos músculos, nas articulações, na pele, nos olhos, podendo ocasionar ainda problemas hepáticos, renais, vasculares e pulmonares. Outros problemas como anemia ou doenças ósseas metabólicas

podem ser vistos devido às complicações da DC, como por exemplo, a má absorção. (FRANCES et al., 2010; LUCENDO; REZENDE, 2010).

Muitos pesquisadores associam o surgimento da DC em indivíduos com um mau hábito alimentar, ou seja, a baixa ingestão de nutrientes e vitaminas pode ocasionar um processo inflamatório no trato gastrointestinal. (HABR-GAMA et al., 2011).

A presença de bactérias, como as espécies *Pseudomonas*, *Micobactérias* atípicas ou vírus estão presentes nas suspeitas quanto ao aparecimento da DC. (RAMESHSHANKER; AREBI, 2012).

#### 4.2 FATORES PREDISPONETES RESPONSÁVEIS PELO DESENVOLVIMENTO OU AGRAVAMENTO DA DC

Alguns estudos têm sido realizados a fim de esclarecer os fatores responsáveis pelo surgimento da DC. Fatores genéticos como mutações no gene CARD15 (*caspase recruitment domain-containing*) (PALAVRAS EM INGLES TE Q SER EM ITALICO), o qual é responsável por codificar a proteína NOD-2 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing*), pode se transformar em DC. (SANTOS, 2013).

Outro fator que colabora para a evolução da DC é a secreção de defensinas pelas células Paneth, presentes no intestino delgado e que possuem uma ação bacteriana. Porém diversos estudos vêm sendo realizados para descobrir uma alteração que ocorre, sendo essa alteração responsável pela evolução da DC. (HABR-GAMA et al., 2011).

O tabagismo, ocorrências de infecções intestinais, alimentação, uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's) e outros fatores ambientais como a amamentação, obesidade e contraceptivos orais, tem sido associados ao surgimento de DC. (CABRE; DOMENECH, 2012).

#### 4.2.1 Fatores nutricionais

A DC tem sido associada a carências nutricionais que variam entre pequenas alterações, ou, seja, diminuição de micronutrientes, até um quadro severo de desnutrição. O grau de severidade da desnutrição depende da extensão da patologia e da atividade da mesma. Porém, a presença de certos tipos de alimentos pode desencadear o surgimento da DC. (LUCENDO; REZENDE, 2010).

Os alimentos em conjunto com a microbiota presente no intestino são considerados como antígenos luminais, que são capazes de promover inflamação nas paredes do intestino. (CHAPMAN-KIDDELL; DAVIES; RADFORD-SMITH, 2010).

Kotze, Kotze e Kotze (2011) explicam que a presença de alimentos industrializados, excesso de carboidratos, baixa ingestão de leites e fibras, o desmame precoce e a presença de pesticidas em alimentos de origem vegetal, poderiam aumentar a ocorrência da DC em indivíduos predisponentes. O elevado consumo de gorduras e carne vermelha, também contribui para o desenvolvimento da DC. Já o consumo de legumes e verduras regularmente diminui os sintomas em pacientes portadores e o risco de desenvolvimento em pessoas que não tem a doença. (SANTOS, 2013).

Em relação ao leite e derivados, Cabre e Domenech (2012) explicam que a DC se manifesta em pessoas com deficiência da enzima lactase, que é responsável pela degradação da lactose. Quando há consumo, a lactose fica alojada na parede do intestino e é degradada pelas bactérias. Quando isso acontece, ocorre a produção de gases e surgem sintomas como diarreias e distensão abdominal. Esses sintomas são característicos da DC e são percebidos com frequência em pacientes. (CABRE; DOMENECH, 2012; SANTOS, 2013).

Nos pacientes com DC é muito comum observar níveis baixo de albumina, relacionada à desnutrição de proteínas. Outros fatores associados ao quadro de extrema desnutrição é a anorexia, dor abdominal, diarreia e má absorção dos nutrientes, e esses fatores levam a um quadro de inflamação e desenvolvimento da DC. (LUCENDO; REZENDE, 2010).

Outro agravante é a diminuição de vitaminas e minerais decorrentes dos sintomas da desnutrição severa, o que pode levar a uma debilidade maior do

indivíduo e das suas funções vitais. (CHAPMAN-KIDDELL; DAVIES; RADFORD-SMITH, 2010).

Hansen, Jess e Vind (2011) explicam que uma dieta rica em vitaminas B6 (piridoxina) e B12 (cobalamina) e outros minerais são necessários aos pacientes, visto que são complementos para auxiliar na diminuição do déficit alimentar. A ingestão excessiva de açúcar contribui para o aumento da taxa da DC.

#### **4.2.2 Fatores imunológicos**

A imunidade é parte do mecanismo de defesa do corpo humano, onde ocorre a proteção contra a presença de microrganismos. Existem dois tipos de respostas imunológicas mediadas pelas células de defesa: resposta inata (o indivíduo já nasce com as defesas necessárias para o crescimento) e a resposta adaptativa (aquela que se adquire ao longo da vida frente a contaminação por microrganismo). (SANTOS, 2011; SANTOS, 2013)

Uma resposta imunológica exacerbada pode fazer com que o organismo produza lesões de caráter autoimune, e uma resposta imunológica ineficaz promove a instalação de infecções persistentes. Em pacientes com DC, o equilíbrio entre a resposta imune e os antígenos está comprometido, onde origina um processo inflamatório crônico seguido de lesão no tecido (MALOY; POWRIE, 2011).

Na DC observa-se a libertação de TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral), interferon Alfa, Interleucina-12 e Interleucina-17. O TNF- $\alpha$  é considerado como o (IL1, IL6, IL8) protótipo de citocina pró-inflamatória, e, por isso, possui um papel fundamental no processo inflamatório da mucosa intestinal. (NEUMAN; NANAU, 2012).

Um desequilíbrio nas citocinas pró e anti-inflamatórias pode ocasionar complicações nos pacientes com DC como o aparecimento de úlceras e aumento da permeabilidade da mucosa intestinal. (NEUMAN; NANAU, 2012; SANTOS, 2013).

Pacientes com DC apresentam níveis aumentados de células (T-Relper), citocina IL-2, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (gama-interferão). Essas citocinas são capazes de recrutar mais células inflamatórias da corrente sanguínea agravando ainda mais o quadro clínico dos pacientes. (LUCENDO; REZENDE, 2010).

### 4.2.3 Fatores genéticos

Vários estudos realizados indicam a suscetibilidade de que algum indivíduo desenvolva a DC por conta de fatores genéticos. Algumas mutações gênicas foram identificadas, o que contribui para o aumento do risco de desenvolvimento da DC. (BEAUGERIE; SOKOL, 2012). A ocorrência da DC em várias pessoas de uma mesma família sugere que exista uma predisposição genética para a doença, e que esta seja principalmente entre irmãos. (SANTOS, 2013).

Duas novas abordagens são usadas para identificar os genes envolvidos na DC. A primeira abordagem é a de clonagem posicional que se baseia na ligação dos genes, e a segunda é a do gene candidato, ou seja, é um gene que apresenta potencial para o desenvolvimento da doença. (TSIANOS; KATSANOS; TSIANOS, 2012).

Segundo Santos (2013) os genes que contribuem para etiopatogenia da DC e os mais discutidos na literatura é o *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain containing), também conhecido como *CARD15* (caspase recruitment domain-containing), localizados no cromossomo 16, e o *TLR4* (receptor do tipo TOLL que detecta polissacarídeos). A mutação no gene *NOD2/CARD15* é a Leu1007fsinsC que consiste na inserção de uma citosina no exão (segmento do DNA), na qual origina uma alteração no segundo nucleotídeo do *codon* (sequência de três bases) 1007 e substituição da leucina por prolina, gerando uma proteína NOD inativa. Mutações desse gênero promovem um aumento da resposta inflamatória, o que tende a agravar o quadro patológico da DC. (SANTOS, 2013).

### 4.2.4 Tabagismo

O tabaco é um fator de risco que está intimamente ligado com várias patologias, como por exemplo, o enfisema pulmonar e neoplasias. No caso da DC o tabaco aumenta a inflamação na região do intestino podendo fazer com que haja a manifestação de problemas extra intestinais que são as fístulas (lesões) e estenoses (estreitamento anormal do vaso sanguíneo) causando um agravamento no quadro clínico do paciente, fazendo com que haja uma possível intervenção cirúrgica. (NIELSEN, et al., 2010; CABRE; DOMENECH, 2012).

Kotze, Kotze e Kotze (2011) declaram que a nicotina age diretamente na imunidade humoral e celular podendo estimular uma produção maior de Th1, havendo um aumento na produção das citocinas que provocam o processo inflamatório.

Santos (2011) diz que não há estudos concretos que afirmam que existe relação entre a nicotina e a DC.

#### **4.2.5 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)**

Os AINEs possui um mecanismo de ação de induzir a inflamação no intestino e por isso tem sido associado como fatores de risco para a DC. O processo inflamatório surge através da inibição da enzima cicloxigenase (COX). (CABRE; DOMENECH, 2012).

Santos (2013) explica que é necessário que mais estudos sejam realizados para que se confirme a relação dos AINEs com a DC.

#### **4.2.6 Infecções intestinais**

O patógeno *Clostridium difficile* causa muitas preocupações aos médicos que acompanham pacientes com DC, pois o mecanismo de ação desse microrganismo é o aumento do processo inflamatório nas microvilosidades intestinais, acarretando uma piora no quadro patológico do paciente, aumentando também a incidência de processos cirúrgicos e também a mortalidade. (SINH; BARRET; YUN, 2011).

### **4.3 ASPECTOS CLÍNICOS DA DC**

A DC apresenta diversos aspectos, podendo ser moleculares ou genéticos. Para facilitar o diagnóstico e classificar a doença, foi descrita em 2005 a Classificação de Montreal. A atividade da doença também pode ser classificada pelo Crohn's Disease Activity Index (CDAI) e a resposta terapêutica pode ser avaliada em esteroide-dependente ou resistente. (TORRES et al., 2010).

A Tabela 1 mostra toda a Classificação de Montreal, que auxilia no diagnóstico da DC.

TABELA 1 – Classificação de Montreal para DC.

<b>IDADE DE DIAGNÓSTICO (A)</b>	<b>A1: ≤ 16 ANOS</b>
	<b>A2: 17-40 ANOS</b>
	<b>A3: ≥ 40 ANOS</b>
<b>LOCALIZAÇÃO (L)</b>	L1: Íleo Terminal
	L2: Cólon
	L3: Íleo e Cólon
	L4: Tubo Digestivo Superior
<b>COMPORTAMENTO (B)</b>	B1: Não Estenosante e Não Penetrante
	B2: Estenosante
	B3: Penetrante
<b>MODIFICADOR: Localização do todo digestivo superior (L4)</b>	L1 + L4: Íleo Terminal + Tubo Digestivo Superior
	L2 + L4: Cólon + Tubo Digestivo Superior
	L3 + L4: Íleo e Cólon + Tubo Digestivo Superior
<b>MODIFICADOR: Doença Perianal (p)</b>	B1p: Não Estenosante, não penetrante e doença perianal
	B2p: Estenosante, não penetrante e doença perianal
	B3p: Penetrante e doença perianal

Fonte: Bechara et al., 2015.

A localização da DC nos órgãos do sistema digestivo é peça fundamental para a interpretação clínica, pois é possível saber a extensão da doença. A localização da DC em um paciente adulto permanece estável após ser diagnosticada. Já o comportamento pode variar, podendo ser não penetrante/não estenosante para penetrante/estenosante (fístulas). (SIDDIGUE et al., 2012).

O Crohn's Disease Activity Index (CDAI) permite classificar a evolução da doença com ou sem resposta farmacológica. Alguns parâmetros como nº de dejeções líquidas, severidade da dor abdominal, bem estar do paciente, hematócrito e perda de peso corpóreo são usados para averiguar o andamento terapêutico. A endoscopia é o exame que permite visualizar com mais precisão as lesões por toda a extensão do intestino e o seu resultado é estabelecido por uma tabela denominada *score* (pontos). Quando há remissão da doença o valor do *score* endoscópico se encontra abaixo dos 150 pontos e quando há gravidade da doença o *score* está acima de 450 pontos. (LAHIFF et al., 2013).

De acordo com a localização, a DC se manifesta expressando sinais característicos de cada região:

- **Íleo e o cego:** os sintomas são parecidos com uma apendicite. O diagnóstico nessa área só é possível ser definido após cirurgia abdominal;
- **Íleo:** nessa região os sintomas são dores intensas, diarreia, febre alta e aparecimento de uma massa no quadrante inferior direito do abdômen;
- **Jejuno:** má absorção e desnutrição. (SANTOS, 2013).

A má absorção de alimentos a nível intestinal fica comprometida dependendo do quadro clínico do paciente. A perda de peso nesses casos é evidente, e se não receber a devida atenção, pode evoluir para uma anorexia severa. A Tabela 2 mostra as deficiências nutricionais e também as complicações que podem surgir a DC.

TABELA 2 – Carências Nutricionais na DC.

DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS	COMPLICAÇÕES
Vitamina B12 ou Ácido Fólico	Anemia Megaloblástica
Vitamina K	Hemorragias
Vitamina D e Cálcio	Osteomalacia, tetania
Vitamina A	Hiperqueratose e dermatite
Proteínas	Edema e má nutrição
Minerais	Dermatite e defeitos imunes

Fonte: Santos, 2011.

De todos os sintomas manifestos na DC, a diarreia é o problema mais relatado pelos pacientes, pois as evacuações chegam a ser de 4 a 6 por dia. Por causa da diarreia excessiva, os pacientes sentem fraqueza, desenvolvem anemia e apresentam emagrecimento. Isso ocorre devido as perdas hidroeletrolíticas que ocorrem durante o quadro de evacuação. (KOTZE et al., 2010).

Na DC a diarreia se apresenta de duas formas distintas podendo ser alta (região ileocecal), com fezes líquidas, presença de gordura (esteatorréia) e sem sangue, ou baixa (cólon e reto), presença de sangue nas fezes. (KOTZE; KOTZE; KOTZE, 2011).

A dor abdominal é considerada com o sintoma mais importante relatado pelos pacientes, pois com essa queixa é possível se ter o diagnóstico da DC. A dor surge pela constante irritação nas fibras nervosas no intestino e também pelo aparecimento de úlceras e edemas no local. Logo após as refeições, os pacientes percebem uma distensão maior no abdômen e também dor ao redor do umbigo causada pela obstrução da lesão. (CABRE; DOMENECH, 2012).

As manifestações extra-intestinais ocorrem com frequência, muitas vezes dificultando o tratamento. Essas manifestações podem ser: artrites, retinopatia, eritema nodoso, úlceras, gordura no fígado, cirrose, cálculos renais e obstrução da uretra. (FRANCES et al., 2010).

Pacientes com DC devem fazer exames de colonoscopia e biópsias a cada dois anos para verificar o quadro clínico da doença, visto que a DC pode apresentar várias complicações no decorrer do tratamento ou ao longo dos anos. (HABR-GAMA et al., 2011).

#### 4.4 DC À NÍVEL MACROSCÓPICO E MICROSCÓPICO

As lesões da DC podem ser visualizadas à nível macroscópico e microscópico. A nível macroscópico, por meio de endoscopia, observa-se que o intestino tem uma aparência espessa e com muitos edemas. É possível observar um aspecto de “pedra de calçada”, que é originado devido a presença de nódulos, fibroses e úlceras. As fístulas intestinais podem invadir outros órgãos como a bexiga,

vagina e pele. As fístulas no ânus e no reto distal são lesões bem características da DC. (FRANCES et al., 2010).

A Figura 1 mostra a DC e suas manifestações no intestino.

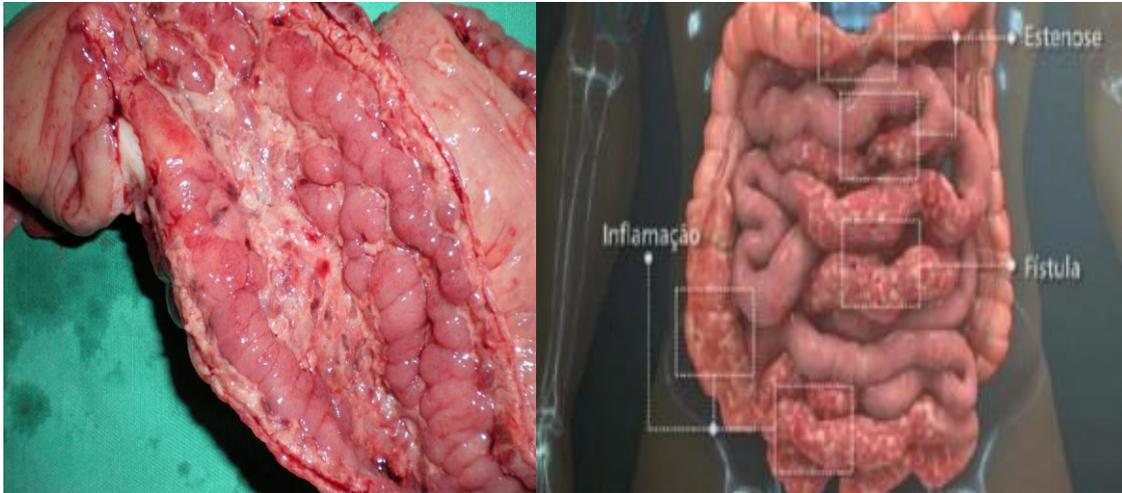


Figura 1 – Características macroscópicas da DC.

Fonte: Bechara et al., 2015.

Microscopicamente, a DC é vista como um processo inflamatório de origem crônica. É possível observar a presença de úlceras acompanhadas de edema, com um aumento significativo de linfócitos, macrófagos e plasmócitos na região das lesões. (SANTOS, 2013). A Figura 2 mostra uma parte do tecido com lesões, sendo possível observar o grande número de linfócitos e macrófagos ao redor das lesões.



Figura 2 – Biópsia do intestino delgado acometido por DC.

Fonte: Kotze, Kotze e Kotze, 2011.

Abaixo, a Figura 3 mostra todas as características da DC no intestino delgado.

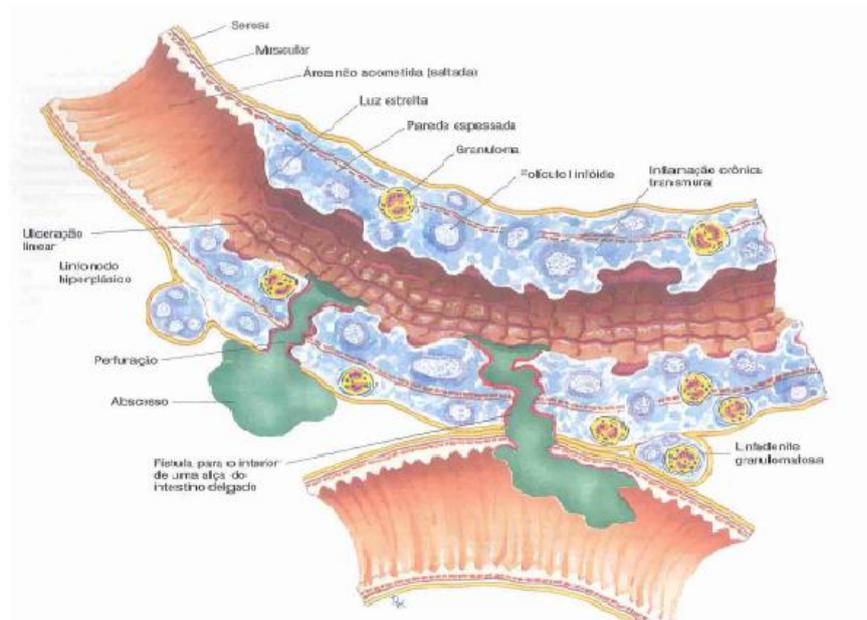


Figura 3 – Aspecto clínico da DC.

FONTE: Santos, 2013.

#### 4.5 DIAGNÓSTICO DA DC

O diagnóstico da DC depende, em grande parte, de uma boa anamnese realizada pelo médico gastroenterologista que atende o paciente. É preciso ter uma atenção minuciosa quanto ao relato dos sintomas e das características da DC vistas à nível macroscópico e microscópico. (FRANCES, et al., 2010).

Os exames à nível macroscópico envolve endoscopias, radiologia e colonoscopia. A análise histológica fica por conta da biópsia do tecido afetado. (HANR-GAMA et al., 2011; SANTOS, 2013).

A colonoscopia é um exame invasivo e que permite avaliar a extensão do processo inflamatório da DC. Os exames laboratoriais são solicitados para verificar se paciente apresenta um quadro de anemia e também permite saber como está o sistema imunológico frente ao processo inflamatório. (KOLTUM, 2010; BECHARA et al., 2015). Os exames de imagens (raio-x, endoscopia, ressonância) permitem avaliar a localização da doença e a sua possível evolução. Úlceras, estenoses ou fístulas internas também podem ser observadas através dos exames de imagens. Porém, qualquer procedimento para a realização desses exames pode resultar em complicações graves como: perfuração do intestino, mégacólon tóxico (dilatação do cólon transverso) ou dilatação do intestino grosso. (SANTOS, 2011).

Durante a endoscopia, uma parte do tecido da parede intestinal pode ser retirada para que seja visualizada em laboratório, levantando as informações histológicas. (KOTZE; KOTZE; KOTZE, 2011).

#### 4.6 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E CIRÚRGICO DA DC

Como não há cura, o tratamento da DC consiste em controlar a doença e seus sintomas bem como sanar possíveis complicações. Nesse tratamento, fármacos são administrados a fim de aliviar as dores e melhorar a qualidade de vida do paciente. As cirurgias ficam restritas apenas para os casos mais complicados. Outro mecanismo que envolve o tratamento do paciente é a adequação de um bom hábito alimentar. (FRANCES et al., 2010; SANTOS, 2013 ).

O tratamento farmacológico da DC envolve várias classes de medicamentos que possui ação anti-inflamatória, promovem a supressão da resposta imune da DC e também envolve o uso de antimicrobianos, reduzindo a quantidade de bactérias no intestino. Outros medicamentos como laxante, antidiarreicos, analgésicos e suplementos de ferro para anemia são complementados no tratamento. (KOTZE et al., 2010).

Os fármacos mais utilizados para o tratamento da DC são a Sulfasalazina (aminossalicilato), Prednisolona (corticosteroide), Azatioprina (imunossupressor), Infliximab (anticorpo monoclonal) e Metronidazol (antibiótico). (FRANCES et al., 2010).

##### 4.4.1 Azatioprina

O Azatioprina (AZA) é um pró-fármaco que faz parte da classe dos imunomoduladores e que interfere na síntese das purinas sendo, porém, considerado citotóxico. Sua principal ação se deve devido a incorporação do metabólito 6-tioguanina (6-TGN) em nível do DNA das células. O AZA é utilizado no tratamento de pacientes com DC, em pacientes com leucemia linfóide agudo e também como imunossupressor pós-transplante. (SANTOS, 2011).

Nilsen et al. (2013) relatam que o AZA é o medicamento de primeira escolha para o tratamento da DC, desde os casos moderados a graves, sendo apenas substituído no caso de surgirem reações adversas e houver uma interrupção no tratamento. Além de aliviar os sintomas, o AZA pode auxiliar na cura das fístulas internas que surgem no intestino devido a DC.

Sousa et al. (2014) avaliaram a eficácia do AZA no tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), incluindo a DC, e com isso obtiveram resultados satisfatórios em relação a esse fármaco, tendo em vista que o mesmo apresentou ser uma ótima alternativa para o tratamento da doença.

#### **4.4.2 Infiximab**

O Infiximab é um fármaco pertencente a classe dos anticorpos monoclonais. A função do infiximab consiste em inibir a ação da TNF- $\alpha$ , que é uma citocina envolvida na inflamação da DC. Esse medicamento é administrado através da via IV em intervalos estabelecidos pelos médicos e também para a prevenção de fístulas decorrentes de complicações. (PITHADIA; JAIN, 2011).

Santos (2013) relatam que o uso do infiximab aumentam as chances de aparecer efeitos colaterais indesejáveis como náuseas, dor de cabeça, febre, mal estar além de aumentar o risco de infecções latentes, como por exemplo, a tuberculose.

Itagaki et al. (2012) e Colombel et al. (2010), explicam sobre a vantagem de associar infiximab+AZA no tratamento da DC, pois proporcionam uma melhor remissão dos sintomas da doença e também cicatrizam a mucosa de uma forma mais rápida.

#### **4.4.3 Sulfasalazina**

O sulfasalazina é um fármaco pertencente a classe dos aminossalicilatos, que desempenham um importante papel no tratamento da DC. Esse medicamento não é o de primeira escolha, pois a maioria dos pacientes não toleram seus efeitos colaterais até o fim do tratamento. Náuseas, dores no estômago, dor de cabeça e

vômitos são as manifestações relatadas pelos pacientes logo nas primeiras semanas de uso do sulfasalazina. (ITAGAKI et al., 2012).

Esse medicamento também é administrado para tratamento de artrite, sendo assim, pacientes com DC que manifestam problemas articulares durante a doença, podem se beneficiar fazendo uso do sulfasalazina. (ARAÚJO, 2013).

O farmacêutico tem a responsabilidade de participar do tratamento farmacológico do paciente com DC, para alertá-los sobre os possíveis efeitos indesejáveis que surgir, decorrente ao uso dos fármacos, e também orientando-os nas tomadas fracionadas de cada medicamento. (FRANCES et al., 2010).

#### **4.4.4 Mesalazina**

A mesalazina é um fármaco pertencente aos aminossalicilatos que também é utilizada para o tratamento da DC. O mecanismo de ação da mesalazina consiste em inibir e as interleucinas responsáveis pelo processo inflamatório. A dose recomendada de mesalazina para pacientes com DC é de 3,2 g/dia. (ITAGAKI et al., 2012).

#### **4.4.5 Tratamento cirúrgico**

O tratamento cirúrgico da DC é recomendado para os casos em que surgem complicações decorrentes do processo inflamatório e também do aparecimento de fístulas e estenoses, perfurações, hemorragias, entre outros fatores. (FRANCES et al., 2010).

Cerca de 75% dos pacientes com DC precisam passar por intervenções cirúrgicas pelo menos uma vez, não sendo necessárias com o passar dos anos. (FRANCES et al., 2010; SANTOS, 2013; ARAÚJO, 2013).

Quando as intervenções acontecem, alguns pacientes podem perder cerca de 10 cm do intestino, podendo desenvolver a síndrome do intestino curto, o que provoca problemas de má absorção e também elevado índice de quadros de diarreias. (DONNELLAN; YANN; LAL, 2013).

A intervenção cirúrgica mais importante da DC é a resseção segmentar do intestino delgado. Esse método consiste na remoção parcial ou total do intestino

delgado, onde o cirurgião retira de 5 a 10 cm acima e abaixo da parte onde está a lesão. Geralmente, após essa intervenção cirúrgica, apenas 10% dos pacientes voltam a sentir os sintomas da DC. (NASER et al., 2012).

#### **4.4.5 Terapia nutricional**

A terapia nutricional da DC tem como objetivo corrigir a desnutrição e a carência de nutrientes provocada pelo mecanismo patológico da doença por meio da nutrição enteral (NE) ou nutrição parenteral (NP). A NE é aquela que é feita por meio de sonda posicionada no estômago, duodeno ou jejuno, e em geral, os alimentos estão na forma de pó contendo os mesmos valores nutricionais de uma alimentação saudável ingerida normalmente (proteínas, carboidratos, lipídios, vitaminas e minerais). A NP é a administração endovenosa de macro e micronutrientes por meio de via periférica ou central, sendo necessária para casos de perda de peso excessiva ou incapacidade de ganhar peso, cirurgias e traumas. (DIESTEL; SANTOS; ROMI, 2012).

Na fase ativa da DC, é de suma importância que a alimentação seja voltada para controlar os quadros de diarreia, inibir as cólicas abdominais e a distensão, e também reduzir a perda de peso. Nesse caso a dieta deve ser hipercalórica (30 a 35 kcal/kg/dia), devido os gastos energéticos decorrentes da inflamação, hiperprotéica (1,5 a 2,0g/kg/dia), hipolipídica (menos de 20% das calorias totais) e normoglicídica com restrição total de carboidratos simples e de outros alimentos que aumentam os gases intestinais. As fibras insolúveis e lactose devem ser restritas e a alimentação deve ser dividida em várias refeições ao dia e as porções devem ser pequenas. (SILVA et al., 2011; SIDDIQUE et al., 2012). O farmacêutico é o profissional que precisa estar inserido na Equipe Multidisciplinar de Nutrição Enteral e Parenteral, pois é ele que visa promover uma melhora na saúde do paciente e reduzir os custos hospitalares. De acordo com a portaria 272/98, cabe ao farmacêutico preparar, avaliar a prescrição, manipular, fazer o controle de qualidade, orientar quanto a conservação e transporte da nutrição. (LUNA, 2012).

Na fase de remissão da DC, alguns alimentos podem ser incluídos, como a sacarose e a lactose. Aos poucos, as fibras podem ser incluídas na dieta do paciente e as gorduras do tipo ômega-6 devem ser evitadas. De acordo com o

estado nutricional do paciente, as calorias podem ser aumentadas. (NASER et al., 2012). A Tabela 3 mostra os tipos de alimentos que devem ser consumidos na fase ativa e na fase de remissão da DC.

TABELA 3 – Alimentos recomendados para pacientes com DC na fase aguda e de remissão.

<b>GRUPOS DE ALIMENTOS</b>	<b>FASE ATIVA</b>	<b>FASE DE REMISSÃO</b>
VEGETAIS	Cenoura, chuchu, batatas, abóbora, todos devem ser sem casca e cozidos;	Todos os tipos de vegetais;
LEGUMINOSAS	Caldos;	Todos os tipos de leguminosas;
FRUTAS	Banana, maçã, pêra, goiba, todos sem casca e sem caroço;	Todos os tipos de frutas;
CEREAIS	Branco e refinados;	Todos os tipos de cereais;
LEITE E DERIVADOS	Leite e iogurte de soja light, leites com baixo teor de lactose, queijos brancos e magros;	Todos os desnatados e lights;
CARNES E OVOS	Frango sem pele, filé de peixe e ovo somente três vezes na semana;	Todos sem excesso de gorduras;
AÇÚCAR E DOCES	Adoçantes e gelatina diet;	Todos sem excesso;

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora ainda desconhecida a sua existência, a DC já foi descoberta e, graças aos avanços clínicos, consegue determinar o grau da lesão, que é causada por um processo inflamatório crônico no intestino delgado, que pode se estender por toda a porção do tubo digestório.

A DC é predominante no sexo feminino, atingindo pessoas entre 20 e 40 anos. Para diagnosticá-la é preciso ter uma atenção minuciosa, observando os sintomas relatados pelos pacientes e também as manifestações extra-intestinais, como no caso de fístulas. Diarreia, dores no abdômen e anemia são considerados os sinais que indicam a presença da DC.

Os exames mais utilizados para o diagnóstico são os de imagem, como endoscopia e raio x, e os exames laboratoriais e histológicos, para verificar à nível microscópico o tecido lesado e a presença de células de defesa.

O tratamento da DC consiste na administração de fármacos que aliviem os sintomas da doença e que haja uma melhora na qualidade de vida do paciente. Azatioprina e infliximab são fármacos usados na monoterapia ou podem ser usados em conjunto para potencializar a ação e melhorar o quadro clínico do paciente.

As intervenções cirúrgicas só são realizadas quando existe alguma complicação, como por exemplo, hemorragias ou perfurações. A terapia nutricional é recomendada de acordo com o estado do paciente, podendo em alguns casos ser administradas através de NE e NP, mas em geral uma dieta equilibrada é possível ser ingerida normalmente pela boca. O farmacêutico deve avaliar as recomendações médicas e fazer o preparo da NE e NP da forma mais adequada ao paciente.

Ainda há muito para se conhecer sobre a DC, visto que a doença não é muito explorada nesta região, o que pode dificultar o diagnóstico e o tratamento por aqui. Por isso esse trabalho é de grande relevância para a classe acadêmica e para os futuros profissionais de saúde, que poderão compartilhar seus conhecimentos sobre a DC com outros profissionais de saúde, permitindo um melhor desempenho na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

AMORIM, G. M; SAPORITI, L. N. Avaliação da resposta terapêutica ao infliximabe em pacientes com Doença de Crohn. **GED Gastroenterol. Endosc. Dig.**, v. 30, n. 3, p. 96-102, 2011. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30/n3/3.pdf>>. Acesso em: 05 jun. 2015.

ARAÚJO, R. L. **Eficácia Dos Tratamentos Medicamentosos na Doença de Crohn**. [Monografia – Graduação em Medicina]. Universidade Federal Da Bahia Faculdade De Medicina Da Bahia, Setembro, 2013. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/13962/1/Ramon%20Lacerda%20Ara%C3%B4.pdf>>. Acesso em: 05 ago. 2015.

BEAUGERIE, L; SOKOL, H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. **World Journal of Gastroenterology**, v. 7, n. 18, p. 3806-3813, 2012. Disponível: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3413051/pdf/WJG-18-3806.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

BECHARA, C. S; FILHO, A. L; FERRARI, M. L. A; ANDRADE, D. A. R; LUZ, M. M. P; SILVA, R. G. Caracterização de pacientes operados por Doença de Crohn pela classificação de Montreal e identificação de fatores preditores de sua recorrência cirúrgica. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 42, n. 2, p. 097-105, 2015. Acesso em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3413051>>. Acesso em: 12 ago. 2015.

CABRE, E; DOMENECH, E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 29, p. 3814-3822, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3413052/pdf/WJG-18-3814.pdf>>. Acesso em: 05 mai. 2015.

CHAPMAN-KIDDELL, C. A; DAVIES, P. S; RADFORD-SMITH, G. L. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. **Inflammatoy Bowel Disease**, v. 16, p. 137-15, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876032>>. Acesso em: 07 mai. 2015.

COLLI, M. V; AMARO, T. A; PINTO, A. L. T; GABURRI, P. D; CHEBLI, J. M. F. Toxicidade da azatioprina na doença de Crohn: incidência, abordagem e evolução. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 54, n. 5, p. 415-21, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n5/a14v.pdf>>. Acesso em: 08 abr. 2015.

COLOMBEL, J. F; SANDBORN, W; REINISCH, W; MANTZARIS, G; KORNBLUTH, A. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing inflix- imab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. **Gut.**, 2010. Disponível em: <[http://journals.lww.com/ibdjournal/Citation/2008/12001/SONIC\\_\\_A\\_randomized,\\_double\\_blind,\\_controlled.1.aspx](http://journals.lww.com/ibdjournal/Citation/2008/12001/SONIC__A_randomized,_double_blind,_controlled.1.aspx)>. Acesso em: 12 ago. 2015.

CREUZ, P. C. Doença De Crohn. Hospital Geral de Jacarepaguá, 2012. Disponível em: [https://scholar.google.com.br/scholar?q=Doen%C3%A7a+De+Crohn.+Hospital+Geral+de+Jacarepagu%C3%A1&btnG=&hl=ptBR&as\\_sdt=0%2C5&as\\_vis=1](https://scholar.google.com.br/scholar?q=Doen%C3%A7a+De+Crohn.+Hospital+Geral+de+Jacarepagu%C3%A1&btnG=&hl=ptBR&as_sdt=0%2C5&as_vis=1)>. Acesso em: 10 ago. 2015.

DIESTEL, C; SANTOS, M. S; ROMI, M. Tratamento Nutricional nas Doenças Inflamatórias Intestinais. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, ano 11, outubro/dezembro de 2012. Disponível em: <<file:///C:/Users/Admin/Downloads/v11n4a09.pdf>>. Acesso em: 06 out. 2015.

DONNELLAN, C; YANN, L; LAL, S. Nutritional management of Crohn's disease. **Therapeutic Advances in Gantroenterology**, v. 6, n. 3, p. 231-242, 2013. Disponível em: <<http://tag.sagepub.com/content/6/3/231.short>>. Acesso em: 10 ago. 2015.

FERREIRA, A. A; NATALI, M. R. M; DELANI, T. C. O; MARTINS, R. M; PRESTES, T. S. Papel do sistema imune e atuação dos probióticos na Doença de Crohn. **Arquivo de Ciências da Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 171-177, maio/ago. 2010. Disponível em: < <http://revistas.unipar.br/saude/article/view/3421/2323>>. Acesso em: 13 ago. 2015.

FRANCES, D; MONAHAN, F; SHARON, GREICE, J. P. **Problemas do intestino**. In: Monahan. F., D., Sands, J., K., Neighbors, M., et al. (Ed.). Enfermagem Médico-Cirúrgica. **Perspectivas de Saúde e Doenças**. 8ª edição. Loures, Lusodidacta, Volume III, 2010. Disponível em: < [http://www.estudar.uevora.pt/index.php/layout/set/print/Oferta/pos\\_licenciaturas/disciplinas/\(curso\)/238/codigo](http://www.estudar.uevora.pt/index.php/layout/set/print/Oferta/pos_licenciaturas/disciplinas/(curso)/238/codigo)>. Acesso em: 15 ago. 2015.

HANSEN, T. S; JESS, T.; VIND, I. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. **Journal Crohns Colitis**, v. 5, p. 577-584, 2011. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115378>>. Acesso em: 05 jun. 2015.

HANR-GAMA, A; CERSKI, C. T. S; MOREIRA, J. P.T; CASERTA, N. M; JÚNIOR, O. O; ARAÚJO, S. E. A. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Rev Assoc Med Bras**. v. 57, n. 1, p. 10-13, 2011. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423011702834>>. Acesso em: 14 ago. 2015.

ITAGAKI, M; SARUTA, M; LINUMA, T; ARIHIRO, S; KATO, T; TAJIRI, H. Infliximab and Immunosuppressant-Resistant Crohn's Disease Successfully Treated with Adsorptive Granulocyte Apheresis Combined with Prednisolone. **Case Reports in Gastroenterology**, n. 6, p.118-123, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3388273/pdf/crg-0006-0118.pdf>>. Acesso em: 03 ago. 2015.

KOLTUM, W. The future of surgical management of inflammatory bowel disease. **Dis Colon Rectum**. v. 51, n. 6, p. 813-817, 2010. Disponível em:

<http://link.springer.com/article/10.1007/s10350-008-9266-8>>. Acesso em: 10 mai. 2015.

KOTZE, P. G; ALBUQUERQUE, I. C; MORAES, A. C; VIEIRA, A.; SOUZA, F. Análise de Custo-Minimização entre o Infliximabe (IFX) e o Adalimumabe (ADA) no Tratamento da Doença de Crohn (DC). **Rev Bras Coloproct.** v. 29, n. 2, abr./jun., 2010. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbc/v29n2/n2a02>>. Acesso em: 10 mai. 2015.

KOTZE, L. M. S; KOTZE, P. G; KOTZE, L. R. **Doença de Crohn**. In: DANI, R; PASSOS, M. C. F. **Gastroenterologia Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

LAHIFF, C; SAFAIE, P; AWAIS, A; AKBARI, M; GASHIN, L; SHETH, S; LEMBO, A; MOSS, A. C; CHEIFETZ, A. S. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 37, n. 8, p. 786-794., 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432394>>. Acesso em: 12 de agosto de 2015.

LUCENDO, A. J; REZENDE, L. C. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol.** v. 15, n. 17, p. 2081-2088, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/2678578/>>. Acesso em: 11 mai. 2015.

LUNA, S. M. Atribuições do farmacêutico na equipe multiprofissional de terapia nutricional (EMTN). [Monografia – Pós Graduação em Farmácia Clínica e Hospitalar]. Faculdade Santa Emília - Recife, 2012. Disponível em: <<http://www.ccecursos.com.br/img/resumos/farmacia/01.pdf>>. Acesso em: 25 de novembro de 2015.

MAGRO, F.; CORREIA, L; LAGO, P; MACEDO, G; PEIXE, P; PORTELA, F. Decisões clínicas na doença de Crohn. **GE J Port Gastreenterol.** v. 19, n. 2, p. 71-88. 2012. Disponível em: <

[http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?pid=S087281782012000200005&script=sci\\_artext&tlng=es](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?pid=S087281782012000200005&script=sci_artext&tlng=es)>. Acesso em: 05 ago. 2015.

MAHAN, K; ESCOTT-STUMP, S. **Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. Rio de Janeiro, ed. Elsevier, 12<sup>a</sup> ed, p. 689-695. 2010.

MALOY, K; POWRIE, F. Intestinal homeostasis and its breakdown in Inflammatory Bowel Disease. **Nature**, v. 474, n.1, p. 298-306, Oxford, 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/nature/journal/v474/n7351/abs/nature10208.html>>. Acesso em: 12 ago. 2015.

NASER, S; ARCE, M; KHAJA, A; FERNANDEZ, M; NASER, N. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 5, p. 412-424, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270503/>>. Acesso em: 18 ago. 2015.

NEUMAN, M; NANAU, M. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. **Translational Research**. v. 160, n. 1, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524411003045>>. Acesso em: 20 ago. 2015.

NIELSEN, O; BJERRUM, J; HERFARTH, H. Recent Advances Using Immunomodulators for Inflammatory Bowel Disease. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 6), p. 575-588, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408468>>. Acesso em: 12 de agosto de 2015.

PITHADIA, A; JAIN, S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). **Pharmacological Reports**, v. 63, p. 629-642, 2011. Disponível em: <<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/inflammatory-bowel-disease/basics/treatment/con-20034908>>. Acesso em: 09 jun. 2015.

RAMESHSHANKER, Rajaratnam; AREBI, Naila. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. **World Journal of Gastroenterology**, v. 4, n. 6, p. 201-211, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377861/>>. Acesso em: 11 ago. 2015.

SANCHEZ, H. M; GOMES, E. P; SANCHEZ, E. G. M. Presença de algiasarticulares do Distúrbio Inflamatório Crônico Idiopático do intestino: estudo do Caso. Movimento e Saúde, **Revista Inspirar.**, v. 6, n. 4, julho/agosto/setembro, 2014. Disponível em: < <http://inspirar.com.br/revista/wp-content/uploads/2015/02/Artigo382-31-2014.pdf>>. Acesso em: 22 ago. 2015.

SANTOS, S. C. **Doença de Crohn: uma abordagem geral**. [Monografia - Pós-Graduação em Análises Clínicas, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do Título de Especialista em Análises Clínicas]. Curitiba, 2011. Disponível em: < <http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/32917/SHAYENNE%20DE%20CASTRO%20SANTOS.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 02 ago. 2015.

SANTOS, S. M. R. **Doença de Crohn: Etiopatogenia, aspetos clínicos, diagnóstico e tratamento**. [Tese - Mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade Ciências da Saúde, Porto, 2013. Disponível em: < <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4100/1/TESE%20MESTRADO%20SANDRA%20SANTOS.pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2015.

SIDDIQUE, I; ALAZMI, W; AL-ALI, J; AL-FADLI, A; ALATEEQI, N. Clinical epidemiology of Crohn's disease in Arabs based on the Montreal Classification. **Inflammatory Bowel Disease**, v. 18, b. 9, p. 1689-1697, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21987450>>. Acesso em: 12 ago. 2015.

SILVA, M. L. T; DIAS, M. C. G; VASCONCELOS, M. I. L; SAPUCAHY, M. V; CATALANI, L. A; MIGUEL, B. Z. B; BUZZINI, R. **Terapia Nutricional na Doença de Crohn**. Projeto de Diretrizes. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral –

Sociedade Brasileira de Nutrologia. Setembro, 2011. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/9\\_volume/terapia\\_nutricional\\_na\\_doenca\\_de\\_crohn.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/9_volume/terapia_nutricional_na_doenca_de_crohn.pdf)>. Acesso em: 06 de out. 2015.

SILVA, C. S; MIURA, J. D. **Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia**. São Paulo, ed. Roca, 2ª ed., p. 599-608. 2014.

SINH, P., BARRET, T; YUN. *Clostridium difficile* Infection and Inflammatory Bowel Disease: A Review. **Gastroenteroogyl Research and Practice**, p. 136-064, 2011. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/grp/2011/136064/>>. Acesso em: 08 jun. 2015.

SOUSA, A. L; CALDEIRA, P; EUSÉBIO, M; MARTINS, A; TERESA, B; GUERREIRO, H. Azatioprina na doença inflamatória intestinal: fatores preditivos da resposta sustentada a longo prazo. **GE J Port Gastreterol**. v. 21, n. 4, p. 147-154, 2014. Disponível em: <[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90341141&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=347&ty=131&accion=L&origen=elsevierpt%20&web=www.elsevier.pt&lan=pt&fichero=347v21n04a90341141pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90341141&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=347&ty=131&accion=L&origen=elsevierpt%20&web=www.elsevier.pt&lan=pt&fichero=347v21n04a90341141pdf001.pdf)>. Acesso em: 12 ago. 2015.

TORRES, U. S; RODRIGUES, J. O; JUNQUEIRA, M. S. G; UEZATO, S; NETINHO, J. G. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 3, p. 279-284, 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032010000300013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032010000300013)>. Acesso em: 22 ago. 2015.

TSIANOS, E; KATSANOS, K; TSIANOS, V. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 2, p.105-118, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22219593>>. Acesso em: 18 ago. 2015.