

UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FACULDADE DE MEDICINA

**IMPACTO DO TRATAMENTO COM OS IMUNOMODULADORES
AZATIOPRINA E 6-MERCAPTOPURINA SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL
DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Daniella Reis Barbosa

Dissertação de Mestrado

Nutrição Clínica

Coimbra

Dezembro, 2009

UNIVERSIDADE DE COIMBRA



FACULDADE DE MEDICINA

**IMPACTO DO TRATAMENTO COM OS IMUNOMODULADORES
AZATIOPRINA E 6-MERCAPTOPURINA SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL
DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Daniella Reis Barbosa

**Dissertação de Mestrado
Nutrição Clínica**

Orientada por:

Professor Doutor. Manuel Giner Nogueiras

Co-orientada por:

Professora Doutora Lèlita da Conceição dos Santos

Coimbra, 2009

DANIELLA REIS BARBOSA

**IMPACTO DO TRATAMENTO COM OS IMUNOMODULADORES
AZATIOPRINA E 6-MERCAPTOPURINA SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL
DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

**Dissertação de Mestrado em Nutrição
Clínica submetida à Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra
como parte dos requisitos para obtenção
do título de Mestre em Nutrição Clínica,
sob a orientação do Prof. Dr. Manuel
Giner Nogueras e coorientação da Profa.
Dra. Lèlita da Conceição dos Santos.**

“De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que estamos sempre
começando... a certeza de que é preciso continuar...
a certeza de que seremos interrompidos antes de terminar...

Portanto devemos: fazer da interrupção, um caminho novo...
da queda, um passo de dança... do medo, uma escada...
do sonho, uma ponte... da procura, um encontro”

Fernando Sabino

Aos meus pais Márcia e Júlio (*in memorian*),
que foram a base da minha educação e formação,
e ao meu marido André Saddy, fonte de
incentivo, determinação e empenho.

Agradecimentos

A Deus pela presença constante e por ter me guiado e abençoado em mais esta etapa profissional.

Ao meu orientador Dr. Manuel Giner Nogueras pela acolhida, pela oportunidade da realização deste estudo e pelos ensinamentos. Agradeço-lhe por toda a dedicação, atenção e tempo despendido na orientação deste trabalho.

Ao Dr. Carlos Taxonera, pela oportunidade da realização deste estudo, pelo apoio e sabedoria transmitida

A minha co-orientadora Lèlita da Conceição dos Santos pelo apoio e sabedoria transmitida.

Ao Dr. Jesús Estellés pelo auxílio de enorme valia.

À Mercedes Cárdenas Madrid pela grande colaboração na coleta dos dados.

À Mercedes Cañas pela colaboração na fase inicial da pesquisa, pelo carinho e atenção dispensada.

À Dra. Cristina Fernandes e Manuel Fuentes pelo precioso auxílio na análise estatística.

Aos meus amigos Elena e Topi, companheiros nas horas de descontração, obrigada pelo carinho e apoio durante minha estadia na Espanha.

Aos meus colegas de mestrado, em especial à Rita pelo constante apoio e amizade durante minha estadia em Coimbra.

À Maristella Paiva pelo carinho e ajuda inestimável.

A André Saddy, meu marido, meu amor, companheiro, amigo, minha preciosa fonte de incentivo e exemplo de determinação, obrigada por seu imensurável apoio e ajuda em todas as fases deste trabalho.

À minha querida mãe, Márcia, meu exemplo de força e fé; obrigada pelo incentivo, apoio e amor incondicional.

Aos meus irmãos Luciane e Júlio, e meus sobrinhos Marina, Sabrina, João Paulo, Aninha e Luiz Felipe pelo amor, apoio e presença firme em todos os meus passos.

A minha família: tias, tios, primos e primas, obrigada pela torcida e presença constantes na minha vida.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS.....	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
RESUMEN.....	xiii
ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 Doença Inflamatória Intestinal.....	16
1.2 Epidemiologia.....	17
1.3 Etiopatogenia.....	20
1.3.1 Fatores genéticos.....	20
1.3.2 Fatores Imunológicos.....	23
1.3.3 Fatores ambientais.....	24
1.4 Doença de Crohn.....	27
1.5 Colite Ulcerativa.....	30
1.6 Estado nutricional na DII.....	32
1.7 Tratamento da DII.....	35
1.7.1 Tratamento farmacológico.....	35
1.7.1.1 Anti-inflamatórios.....	36
1.7.1.2 Imunomoduladores.....	39
1.7.1.3 Terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF)	40
1.7.1.4 Antibióticos.....	41
1.7.2 Tratamento cirúrgico.....	41
1.7.3 Tratamento nutricional.....	42
1.7.3.1 Terapia nutricional.....	43
1.7.3.2 O tratamento nutricional como terapia primária de suporte nutricional.....	44
1.8 Tratamento das DIIs com Azatioprina e 6-Mercaptopurina.....	46
1.8.1 Metabolismo e mecanismo de ação.....	46
1.8.2 Eficácia dos imunomoduladores e início de ação.....	48
1.8.3 Dose recomendada.....	50

1.8.4 Efeitos adversos.....	51
2 OBJETIVOS.....	52
2.1 Objetivo principal.....	52
2.2 Objetivos específicos.....	52
3 JUSTIFICATIVA.....	53
4 PACIENTES E MÉTODO.....	55
4.1 População de pacientes e local do estudo.....	55
4.1.1 Caracterização da população.....	55
4.2. Seleção de pacientes e período de estudo.....	56
4.3 Dose medicamentosa.....	57
4.4 Desenho do estudo.....	58
4.5 Variáveis do estudo.....	58
4.6 Análise estatística.....	58
5 RESULTADOS.....	60
5.1 Estudo fenotípico da população.....	60
5.1.1 Doença de Crohn.....	60
5.1.2 Colite Ulcerativa.....	61
5.2 Tratamento com Imunomoduladores.....	62
5.3. Cirurgia.....	63
5.4. Estudo dos parâmetros na população global e em cada grupo diagnóstico.....	63
5.5 Estudo de correlação dos parâmetros IMC, Albumina, Linfócitos, Hemoglobina, PCR, ferro e colesterol com o diagnóstico e o sexo.....	66
5.5.1 Índice de Massa Corporal (IMC)	66
5.5.2 Albumina.....	67
5.5.3 Linfócitos.....	68
5.5.4 Proteína C Reativa (PCR)	69
5.5.5 Hemoglobina.....	69
5.5.6 Ferro.....	70
5.5.7 Colesterol.....	71
6 DISCUSSÃO.....	73
6.1 Perfil da população.....	74
6.1.1 Diagnóstico.....	74
6.1.2 Sexo e idade.....	75

6.1.3 Fenótipo localização da DC.....	75
6.1.4 Fenótipo idade ao diagnóstico.....	76
6.1.5 Fenótipo extensão da doença na CU.....	77
6.1.6 Cirurgia.....	77
6.2 Estudo dos parâmetros IMC, Albumina, Linfócitos, PCR, Hemoglobina, Ferro e Colesterol.....	78
6.2.1 Índice de Massa Corporal.....	78
6.2.2 Albumina.....	80
6.2.3 Linfócitos.....	81
6.2.4 Proteína C Reativa.....	82
6.2.5 Hemoglobina.....	83
6.2.6 Ferro.....	84
6.2.7 Colesterol.....	84
6.3 Limitações dos estudos retrospectivos.....	85
7 CONCLUSÕES.....	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição das idades médias por diagnóstico em dois momentos da doença

Tabela 2. Doses médias em mg/kg de peso por diagnóstico e sexo, ao início e final de 18 meses

Tabela 3. Distribuição por fenótipos localização da Doença de Crohn

Tabela 4: Distribuição dos doentes com DC segundo o fenótipo idade ao diagnóstico

Tabela 5. Distribuição dos fenótipos da Colite Ulcerativa

Tabela 6. Distribuição do uso dos imunomoduladores na população global e por diagnóstico

Tabela 7. Análise da alteração dos parâmetros na população global

Tabela 8. Diferença entre os valores médios dos parâmetros IMC, HGB, Linfócitos, PCR, ferro, Albumina e Colesterol nos doentes com Colite Ulcerativa.

Tabela 9: Diferenças entre os valores médios dos parâmetros IMC, HGB, Linfócitos, PCR, ferro, Albumina e Colesterol nos doentes com Doença de Crohn

Tabela 10. Valores do IMC (kg/m^2) em função do diagnóstico e sexo

Tabela 11. Valores da Albumina (g/dL) em função do diagnóstico e sexo

Tabela 12. Valores dos Linfócitos (cel/mm^3) em função do diagnóstico e sexo

Tabela 13. Valores da PCR (mg/dL) em função do diagnóstico e sexo

Tabela 14. Valores da Hemoglobina (g/dL) em função do diagnóstico e sexo

Tabela 15. Valores do Ferro ($\mu\text{g/dL}$) em função do diagnóstico e sexo

Tabela 16. Diferenças entre os valores médios de Colesterol (g/dL)

RESUMO

Doença inflamatória intestinal (DII) é o termo genérico dado a um grupo heterogêneo de distúrbios idiopáticos do intestino, caracterizadas por inflamação crônica, com períodos de atividade e remissão. As duas principais formas da DII são a Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerativa (CU). Embora, ainda, não haja cura, o tratamento médico destas enfermidades inclui terapia farmacológica de longo prazo, que pode ser eficaz em induzir e manter a remissão da doença. Azatioprina (AZA) e seu metabólito 6-mercaptopurina (6-MP) têm sido os agentes imunomoduladores mais utilizados, apesar da preocupação com seus efeitos colaterais. Estes agentes são geralmente adequados a pacientes aos quais a dose de corticosteroide não pode ser reduzida ou interrompida, permitindo uma diminuição gradual do corticoide e prolongando a remissão. Inúmeros estudos relatam a eficácia dos imunomoduladores na manutenção da remissão da doença, viabilizando, assim, a melhora nutricional do doente. **Objetivos:** analisar e descrever, retrospectivamente, o estado nutricional dos pacientes com CU e DC tratados com os imunomoduladores AZA e 6-MP, segundo análise de variáveis bioquímica e antropométrica. **Pacientes e método:** foram avaliados, retrospectivamente, dados clínicos de janeiro de 1993 a maio de 2007, de doentes com DII, em acompanhamento ambulatorial, tratados com AZA e 6-MP, por dependência ou refratariedade a corticoides. As fontes dos dados resultaram das histórias disponíveis na Unidade de DII e no arquivo central do hospital Clínico *San Carlos* de Madri. A coleta das informações priorizou a obtenção dos dados em dois momentos, 1º ao início do tratamento com os imunomoduladores e 2º ao final de 18 meses de tratamento com os mesmos. Os parâmetros avaliados foram: IMC, albumina, linfócitos, hemoglobina, proteína C reativa, ferro e colesterol. Na seleção dos doentes, foram levantados dados com relação à história clínica (cirurgia), sexo, diagnóstico, idade ao início do tratamento imunomodulador, idade no momento do diagnóstico, tipo de imunomodulador, dose no início e ao final de 18 meses de tratamento, fenótipo localização da DC, fenótipo extensão da CU, data do diagnóstico. Para fins comparativos, os doentes foram divididos em grupos por diagnóstico e sexo, momento inicial e final do tratamento. **Resultados:** Em ambas as doenças, todos os parâmetros apresentaram variações positivas significantes ($p < 0,05$) após 18 meses de tratamento imunomodulador, com exceção do colesterol, que apresentou um aumento, não-significativo. Os parâmetros IMC, albumina, hemoglobina e ferro apresentaram aumento significativo, indicando valores médios normais após 18 meses. Estratificando por diagnóstico, na CU, a PCR não apresentou redução significativa. Na DC, o IMC, apesar de ter apresentado um incremento no seu valor médio, esse não foi significativo. O restante dos parâmetros, exceto o colesterol, em ambas as enfermidades, obteve variações significativas. Menos que 10% dos doentes apresentavam baixo peso, segundo critérios da OMS, ao iniciar o tratamento imunomodulador; e menos que 5%, ao final dos 18 meses. Os níveis de linfócitos apresentaram uma redução significativa, conduzindo à linfopenia, tanto na CU como na DC. Em nenhum parâmetro, verificou-se variação estatística significativa em função do diagnóstico. Apenas na hemoglobina encontrou-se diferença significativa na sua variação média entre homens e mulheres. **Conclusão:** Os resultados demonstraram, após 18 meses, uma melhora nos parâmetros IMC, albumina, PCR, ferro e hemoglobina dos doentes com DII, submetidos a tratamento com os imunomoduladores AZA e 6-MP. No entanto, faz-se necessária a realização de uma avaliação nutricional completa para afirmações mais conclusivas.

Palavras-chave: doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, doença de Crohn, azatioprina, 6-mercaptopurina, estado nutricional, parâmetros nutricionais.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is the generic term given to a heterogeneous group of idiopathic bowel disorders characterized by chronic inflammation, with periods of activity and remission. The two main forms of IBD are Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). Although there is no cure, medical treatment of these disorders includes long-term drug therapy which can be effective in inducing and maintaining disease remission. Azathioprine (AZA) and its metabolite mercaptopurine (6-MP) have been the most widely used immunomodulatory agents, despite the concern about side effects. These agents are generally suitable for patients for whom the dose of corticosteroids can not be reduced or stopped, allowing a gradual reduction of corticosteroids and prolonging the remission. Numerous studies report the effectiveness of immunomodulators in maintaining remission of the disease, making it possible for the patient to have a better nutrition. **Objectives:** To analyze and describe, retrospectively, the nutritional status of patients with UC and CD treated with immunomodulators AZA and 6-MP, according to the analysis of biochemical and anthropometric variables. **Patients and method:** We retrospectively evaluated clinical data from January 1993 to May 2007, from out IBD outpatients who were treated with AZA and 6-MP because of dependency or refractoriness to steroids. The sources of data resulted from the stories available in the Unit of IBD and in the central archive of the Clinical Hospital *San Carlos* in Madrid. Data compilation prioritized data collection on two occasions, 1) the initiation of treatment with immunomodulators and 2) after 18 months of treatment with them. The parameters were: BMI, albumin, lymphocytes, hemoglobin, C-reactive protein, iron and cholesterol. In the selection of patients, data were collected regarding medical history (surgery), sex, diagnosis, age at initiation of immunomodulatory treatment, age at diagnosis, type of immunomodulator, dose in the beginning and after 18 months of treatment, location of the CD phenotype, phenotype extension of UC, date of diagnosis. For comparative purposes, patients were divided into groups by diagnosis and sex, in the beginning and in the end of the treatment. **Results:** In both diseases, all parameters showed significant positive changes ($p < 0.05$) after 18 months of immunomodulatory treatment, with the exception of cholesterol, which showed a not significant increase, parameters BMI, albumin, hemoglobin and iron showed a significant increase, with normal average values after 18 months. Stratified by diagnosis, CRP did not show significant reduction in CU. In CD, even though there was an increase in the BMI's average value, it was not significant. The rest of the parameters, except for cholesterol, had significant variations in both diseases. Less than 10% of patients were underweight according to the WHO criteria to before starting the immunomodulatory treatment, and this ratio was less than 5% in the end of 18 months. Lymphocyte levels showed a significant reduction, leading to lymphopenia in both UC and in CD. It was found no statistically significant differences in any parameters depending on diagnosis. It was only found significant difference in the average variation of hemoglobin between men and women. **Conclusion:** The results showed, after 18 months, an improvement in the BMI, albumin, hemoglobin, C-reactive protein and iron parameters of patients treated with immunomodulators AZA and 6-MP. However, it is necessary to carry out a complete nutritional assessment for more conclusive statements.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, azathioprine, 6-mercaptopurine, nutritional status, nutritional parameters.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es el término genérico dado a un grupo heterogéneo de trastornos intestinales idiopáticos caracterizados por la inflamación crónica, con períodos de actividad y remisión. Las dos formas principales de EII son la enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU). Aunque no hay cura, el tratamiento médico de estos trastornos incluye la terapia farmacológica, a largo plazo, que puede ser efectivo para inducir y mantener la remisión de la enfermedad. La azatioprina y su metabolito mercaptopurina han sido los agentes inmunomoduladores más utilizados, a pesar de la preocupación por los efectos secundarios. Estos agentes son generalmente adecuados para los pacientes en los que la dosis de corticosteroides no puede ser reducida o interrumpida, lo que permite una reducción gradual de los corticosteroides y la remisión prolongada. Numerosos estudios reportan la efectividad de inmunomoduladores en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad, lo que permite mejorar la nutrición de los pacientes. **Objetivos:** Analizar y describir, retrospectivamente, el estado nutricional de los pacientes con CU y EC tratados con inmunomoduladores AZA y 6-MP, de acuerdo con el análisis de las variables bioquímicas y antropométrica. **Pacientes y método:** Se evaluaron retrospectivamente los datos clínicos obtenidos entre enero de 1993 y mayo de 2007 de los pacientes con EII bajo seguimiento ambulatorio, tratados con AZA y 6-MP por dependencia o falta de respuesta a esteroides. Los datos fueron obtenidos a partir de las historias clínicas de los pacientes. La recogida de información se centró en: 1) el inicio del tratamiento con inmunomoduladores y 2) después de 18 meses de tratamiento con ellos. Los parámetros de estudio fueron: el índice de masa corporal y las determinaciones plasmáticas de albúmina, linfocitos, proteína C-reactiva, hierro y colesterol. Se recogieron datos sobre antecedentes médicos (cirugía), sexo, diagnóstico, edad al diagnóstico y al inicio del tratamiento inmunomodulador, tipo de inmunomodulador, dosis al comienzo y tras 18 meses de tratamiento, fenotipo sobre localización de la EC, fenotipo sobre extensión de la CU y la fecha del diagnóstico. La población de estudio fue estratificada en subgrupos por diagnóstico y sexo. **Resultados:** En ambas enfermedades, todos los parámetros mejoraron significativamente después de 18 meses de tratamiento con inmunomoduladores, a excepción del colesterol, que mostró un aumento, no significativo. En pacientes con CU, la PCR no mostró una reducción significativa. En EC, el IMC, a pesar de haber tenido un aumento en su valor promedio, este no fue significativo. En los parámetros restantes, en ambas enfermedades, a excepción del colesterol, se observaron variaciones significativas. Menos del 10% de los pacientes presentaban peso insuficiente, según los criterios de la OMS, al iniciar el tratamiento inmunomodulador y menos del 5% presentaban bajo peso tras 18 meses de tratamiento. El recuento linfocitario mostró una reducción significativa, conduciendo a linfopenia, tanto en CU como en EC. En ningún parámetro se observó diferencia significativa en función del diagnóstico. Sólo la hemoglobina mostró diferencia significativa entre hombres y mujeres. **Conclusión:** Los resultados de este estudio, además de una mejoría clínica, mostraron, tras 18 meses, una mejora en los parámetros IMC, albúmina, hemoglobina, proteína C-reactiva y ferro de los pacientes afectados de EII tratados con inmunomoduladores AZA y 6-MP. Sin embargo, es necesario llevar a cabo una evaluación nutricional completa para sacar conclusiones más firmes.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, azatioprina, 6-mercaptopurina, estado nutricional, parámetros nutricionales.

ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA	- 5-aminosalicilato
6-MP	- 6-mercaptopurina
AGCC	- Ácidos graxos de cadeia curta
AINES's	- Anti-inflamatórios não esteróides
AM	- Anticorpos monoclonais
ANCA	- Anticorpos anti-citoplasma neutrófilo
APC	- Células apresentadoras de antígenos
ASCA	- Anticorpos anti-Sccharomyces cerevisia
AZA	- Azatioprina
CARD15	- Cápsula de recrutamento de domínio protéico 15
CDAI	- Índice de atividade da doença de Crohn
CEP	- Colangite esclerosante primária
CU	- Colite Ulcerativa
DC	- Doença de Crohn
DII	- Doença Inflamatória Intestinal
DPC	- Desnutrição protéico-calórica
GALT	- Tecido linfóide associado ao intestino
GEDII	- Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal
HGB	- Hemoglobina
HLA	- Antígeno leucocitário humano
IFX	- Infliximab
IL-1	- Interleucina 1
IL-6	- Interleucina 6
IMC	- Índice de Massa Corporal
IPAA	- Anastomose íleo-anal com reservatório
LAB	- Bactérias ácido lácticas
NF kappa B	- Fator de transcrição nuclear kappa B
NOD2	- Núcleo de oligomerização de domínio 2
OMGE	- Organização Mundial de Gastroenterologia

PCR	- Proteína C Reativa
PPAR-γ	- Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
RNA_m	- RNA mensageiro (ácido ribonucléico)
TGI	- Trato Gastrointestinal
TN	- Terapia Nutricional
TNF-alfa	- Fator de necrose tumoral alfa
VSG	- Velocidade de sedimentação globular

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Inflamatória Intestinal

Doença inflamatória intestinal (DII) é o termo genérico dado a um grupo heterogêneo de desordens idiopáticas do intestino caracterizadas por inflamação crônica, com períodos de exacerbação e remissão¹.

As duas principais formas da DII são a Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerativa (CU). Ambas são desordens crônicas, recidivantes e remitentes do intestino, porém distintas tanto clínica como histologicamente^{1,2}. Uma terceira categoria, a Colite Indeterminada (CI), é usada para um pequeno grupo, aproximadamente um terço dos pacientes com DII, que não se identificam claramente com CU ou DC do cólon. Nestes grupos heterogêneos de doentes, sintomas inespecíficos, juntamente com a doença limitada ao cólon, podem resultar em diagnósticos incertos³.

O processo inflamatório na DC é, normalmente, granulomatoso, descontínuo e transmural (podendo afetar todas as camadas do intestino, da mucosa à serosa). A doença pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal (TGI)^{2,4}, porém, nos casos típicos, o íleo e o cólon são os locais mais comumente afetados⁵. Sua distribuição no intestino é caracteristicamente assimétrica e segmentária e, ainda, existe uma tendência a que a enfermidade tenha recidivas durante toda a vida, inclusive, depois de uma cirurgia de ressecção⁶. Muitas vezes, a doença evolui para a formação de fístulas e estenoses².

A CU é uma enfermidade inflamatória crônica, não granulomatosa e contínua da mucosa do cólon, e sua manifestação está confinada às camadas mucosa e submucosa superficial^{1,7}. Pode comprometer desde o íleo terminal até o ânus, sendo mais frequente a localização distal⁸.

As DIIs foram descritas há um século e sua etiologia ainda permanece pouco conhecida. Este desconhecimento do agente etiológico nas DIIs é o que as difere das outras enfermidades inflamatórias.

Tais enfermidades apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de cólon e de reto, estando entre os três principais fatores de risco destas neoplasias, sendo a verdadeira magnitude deste risco da DII de difícil quantificação⁹.

O diagnóstico das DIIs é confirmado pela avaliação clínica e uma combinação de bioquímica, história física, exames endoscópicos, radiológicos, histológicos^{3,10} e investigações baseadas na medicina nuclear^{11,12}. Nenhuma modalidade é específica para a enfermidade. Clinicamente, a sobreposição das DIIs com muitas outras doenças cria desafios diagnósticos. A ileocolonosopia tradicional com biópsia continua a ser fundamental no diagnóstico e na diferenciação entre DC e CU¹¹.

Embora, atualmente, não haja cura, deixando a parte a proctocolectomia total na CU, o tratamento médico destas enfermidades inclui terapia farmacológica de longo prazo, que pode ser eficaz em induzir ou manter a remissão da doença⁵. Assim, o que pode ser feito é controlar os efeitos do processo inflamatório, obtido com tratamento clínico, sendo algumas complicações tratadas cirurgicamente.

A terapêutica medicamentosa, antes limitada aos corticosteroides, antibióticos e aminossalicilatos, inclui também imunomoduladores e agentes biológicos, empregados com mais frequência, sendo capazes de recuperar doentes antes considerados de difícil tratamento ou intratáveis¹³.

Os imunomoduladores mais utilizados são a 6-mercaptopurina (6-MP) e seu precursor azatioprina (AZA). Diversos estudos mencionam a eficácia e segurança satisfatórias destes medicamentos, mas também há relatos quanto a alguns efeitos adversos.

Além da terapia farmacológica e cirurgia, a terapia e acompanhamento nutricional também desempenham um papel fundamental no manejo clínico dos doentes, principalmente na fase ativa da doença¹⁴.

1.2 Epidemiologia

Durante as últimas décadas, o padrão de incidência de ambas as doenças mudou drasticamente, mostrando algumas características comuns, e outras bastante distintas das duas patologias. As diferenças na distribuição geográfica e, em especial, as mudanças na incidência ao longo do tempo, dentro de uma área, podem fornecer a introspecção a possíveis fatores etiológicos¹⁵.

Muitos estudos na Europa Ocidental e América do Norte, nos últimos 20 anos, envolvendo crianças e adultos, têm indicado que a incidência das DIIs passou de uma condição rara para uma condição que afeta até 0,5% da população². Países anteriormente

relatando uma incidência muito baixa, como o Japão, também observaram um aumento da incidência de DII, assim como os migrantes que se deslocaram de países em desenvolvimento para as sociedades altamente desenvolvidas. Além disso, a incidência de DC parece estar aumentando em um ritmo mais acelerado que a CU².

Embora as DIIs apresentem dados de incidência e prevalência bastante variados em todo o mundo, verifica-se que as taxas, da enfermidade, fora da América do Norte e norte da Europa, continuam mais baixas^{11,16}, com duas exceções notáveis. Um estudo, em 2006, na Nova Zelândia, relatou uma incidência de 16,5/100.000, semelhante à taxa em Manitoba, no Canadá; enquanto que a incidência da CU foi de 7,6/100.000, similar ao Condado de Olmsted em Minnesota, EUA¹¹. Embora outros países asiáticos não relatem essas taxas, a incidência e as taxas de prevalência de DII parecem estar aumentando em outros países do extremo oriente. Taxas de incidência ajustadas a um período de 20 anos, na Coreia, foram 0,5 por 100.000 para DC; e 1,5 por 100.000 para CU, mas aumentaram para 1,34 e 3,08 para DC e CU entre os anos de 2001-2005¹¹.

Nas regiões do hemisfério norte, onde a DII é mais incidente, países como os EUA, Reino Unido, Noruega e Suécia apresentam as taxas de incidência mais elevadas^{17,18,19}, sendo estas taxas da ordem de 6-12 por 100.000 habitantes para a CU e 5-7 por 100.000 habitantes para a DC, quando comparadas com os números encontrados nas regiões do hemisfério sul, ditos países de baixa incidência, com valores de 2-8 por 100.00 habitantes para a CU e 0,1 a 4 por 100.000 habitantes para a DC¹⁷.

Nos Estados Unidos, estima-se que 1 a 2 milhões de norte-americanos sofram de DII^{11,17}. No Brasil, a incidência da DII, particularmente da DC, vem aumentando²⁴.

Um estudo²¹, desenvolvido entre os anos de 1991 e 1993, que envolveu 20 centros de diagnóstico da doença em toda a Europa, incluindo Portugal, concluiu que a diferença de incidência entre hemisférios não estava tão elevada como se aceitava até então, fato que poderia se explicar pelo recente aumento da incidência nos países do sul e uma estabilização nos países do norte¹⁸. Este aumento da incidência nos países do hemisfério sul pode ser devido a uma melhoria das condições socioeconômicas que se assistiu nestes países, uma vez que esta doença registra uma maior incidência em locais com níveis socioeconômicos mais altos^{19,22}.

Outros estudos também indicaram que a diferença entre as áreas com altas e baixas taxas de incidências está diminuindo, sendo também verificado que a predominância

previamente relatada da CU está diminuindo, como a DC está se tornando mais prevalente¹⁵.

Em Portugal, os dados rigorosos são escassos. Há dados que sugerem um aumento da incidência, que pode resultar da melhoria na atenção à saúde, com métodos de diagnóstico que detectam a doença mais precocemente. De uma forma global, a incidência da DII tem aumentado na Europa ao longo do tempo. Em Portugal, um estudo populacional multicêntrico, do Grupo de Estudo da DII (GEDII), verificou um aumento continuado do número de doentes com CU, diagnosticados por ano, entre 1974 e 2005²³. Este estudo aponta para uma prevalência de 37,2/105 em 2002 e uma prevalência estimada de 56,62/105 em 2005²⁴. Quanto ao número de pessoas afetadas pela DII, em Portugal, estudos mencionam aproximadamente 12.500 doentes com DC, em 2005²⁴.

Na Espanha, os estudos prospectivos populacionais encontraram incidências entre 3,9 e 6,1/100.000 habitantes/ano na DC; e, na CU, a incidência se situa entre 7,2 a 9,6/100.000 habitantes por ano²⁵.

A influência racial sobre a prevalência das duas doenças é fortemente indicada. Em um mesmo país, negros são menos afetados do que os brancos, e a população judaica apresenta maior risco em toda parte²⁶.

Além disso, estudos mencionam que a incidência de DII em uma população aumenta quando esta emigra de uma área geográfica de baixo risco para uma zona de risco mais alto, demonstrando também a influência dos fatores ambientais na etiologia da doença²⁷.

O papel dos fatores genéticos é apoiado por diferenças étnicas e familiares, bem como estudos de gêmeos, enquanto que as diferenças nas taxas de incidência, entre as várias áreas geográficas, sugerem um papel de certos fatores ambientais^{2,15}.

A DII é mais comum em países desenvolvidos, mais industrializados, apontando para a urbanização como outro fator de risco potencial¹⁵.

Embora possa afetar pessoas de qualquer idade¹, é mais comum que acometa pessoas entre os 20 e 40 anos, ou seja, a população mais economicamente ativa^{1,17,28}. A idade de início da DII apresenta dois picos de maior incidência, um primeiro entre os 15 e os 30 anos, e um segundo pico entre os 60 e os 80 anos, sendo este mais frequente na DC. Alguns autores sugerem que o primeiro pico é mais influenciado por uma predisposição genética à doença e o segundo pico sofre mais da ação direta da exposição crônica a vários fatores ambientais¹⁷.

Na maioria dos estudos, a incidência entre os dois sexos, quanto à CU, é bastante similar, havendo alguns trabalhos que mencionam certas distinções entre os sexos^{26,27}.

A epidemiologia tem realizado progressos, mas há uma série de fatores que torna incerta a sua metodologia. Os sistemas de atenção à saúde variam muito entre as nações e isso poderia explicar a vertente norte-sul na incidência da doença; e mais definitivamente a diferença entre países industrializados e regiões em desenvolvimento. Também, é dependente da forma como são incluídos os dados, ou seja, se são baseados em dados do sistema ambulatorial ou baseados apenas no *pool* de doentes hospitalizados^{8,26}.

1.3 Etiopatogenia

Apesar da intensiva investigação, iniciada há muitas décadas, a etiologia da DC e CU permanece desconhecida. Desde suas primeiras descrições, em 1913 e 1859, respectivamente, alguns progressos têm sido feitos no estabelecimento das causas precisas destas enfermidades²⁶. Os estudos epidemiológicos sugerem fortemente a “hipótese” de que a patogenia da DII resulte da combinação de uma predisposição genética determinada, fatores ambientais e imunológicos que podem ser canalizados através de uma anormalidade na função da barreira intestinal²⁹. Assim, pensa-se resultar da ativação inadequada e contínua do sistema imunológico da mucosa impulsionada pela presença da flora luminal. Estas interações levam a uma cascata de eventos que resulta na ativação de células inflamatórias não-específicas, na produção de citocinas e mediadores inflamatórios, conduzindo à lesão tecidual¹⁶. Esta resposta atípica é, provavelmente, facilitada por defeitos tanto na função de barreira do epitélio intestinal como no sistema imune da mucosa³⁰.

Diante do exposto, verifica-se que estas abordagens, focalizadas nos fatores de risco para a DII, são complementares e, por esta razão, compreender essa enfermidade requer pesquisas combinadas no campo da genética, epidemiologia e imunologia³¹.

1.3.1 Fatores genéticos

Diversas observações clínicas, em estudos familiares e de gêmeos sugerem que os fatores genéticos possuem um papel importante na determinação da susceptibilidade para desenvolver a DII³². Estas incluem amplas variações na incidência e prevalência da DC e

CU entre diferentes populações, co-segregação em famílias com uma variedade incomum de desordens genéticas e, mais diretamente, a agregação familiar da DII³⁰.

O modelo de herança desta doença é complexo e, de acordo com diversos pesquisadores, a DII, provavelmente, represente um grupo heterogêneo de desordens, que compartilham alguns genes de susceptibilidade, confirmando, assim, o seu caráter familiar. A história familiar positiva é encontrada em 5-20% dos doentes com DII, indicando que o maior fator de risco para desenvolvê-la é ter outros membros da família com a enfermidade, sendo largamente menor o risco quanto maior é a distância de parentesco do membro da família afetado²⁵. Ademais, há estudos relatando que quanto mais precoce é o aparecimento da doença mais forte é a ligação da DII com fatores genéticos. Estes trabalhos mostram que o peso dos fatores de risco familiar é maior na infância³³.

Em pesquisas realizadas, verificou-se que uma média de 8-10% dos doentes com DC têm, pelo menos, um parente afetado por uma DII, não sendo necessariamente a DC^{30,34}. Embora a agregação familiar pudesse ocorrer devido à exposição compartilhada da família a um fator de risco ambiental, não há nenhuma evidência de um aumento do risco de DC para os cônjuges ou parentes adotados, sugerindo, assim, a necessidade de uma interação dos fatores de risco para o desenvolvimento da DII³⁵.

A evidência mais convincente para a predisposição genética vem de estudos com gêmeos, que mostraram índices de concordância aumentados, tanto para CU como para DC em gêmeos monozigóticos em comparação com gêmeos não-identicos. Este efeito parece ser mais pronunciado na DC do que na CU, sendo de 35% a concordância para a DC em gêmeos monozigóticos se comparados com 7% em dizigóticos, com o equivalente na CU, sendo 11 contra 3%. As taxas de concordância significativamente aumentadas em gêmeos idênticos só podem ser explicadas por um componente genético subjacente a DII, especialmente na DC³⁵. Diversos trabalhos mencionam a maior importância da contribuição genética na DC em relação a CU^{31,35}.

Progressos enormes têm sido feitos no desvendamento da contribuição genética na DII, sendo identificados mais de 30 genes de susceptibilidade associados com DII. Os estudos sugerem que não há um gene, maior, que explique as DIIs. O que se verificou, após amplas análises do genoma, foi uma complexa interação de vários fatores de risco genéticos, cada um contribuindo individualmente para a susceptibilidade à doença³¹. O modo como estes genes interagem com os fatores ambientais, entre si e com o sistema imunológico, ainda, está, em grande parte, sob investigação³⁵.

Os inúmeros estudos recentes levaram à descoberta, em 2001, de um gene de susceptibilidade para DC, o NOD2/CARD15, localizado no cromossomo 16 (IBD1)². Apesar do conhecimento de um grande número de genes envolvido na regulação da imunidade inata (genes HLA, genes NOD, genes de interleucina), gene associado à produção alterada de adipocinas (ATG16L1) e aqueles envolvidos nas funções epiteliais (genes de mucina), o mais estudado e fortemente identificado como um gene de susceptibilidade para DC é o NOD2/CARD15³⁶. O produto deste gene é expresso em muitas células, incluindo monócitos, células dendríticas, células de *Paneth* e células do epitélio intestinal. O gene NOD2 codifica uma proteína citoplasmática, designada NOD2 (também denominada CARD15 - ativação da caspase e recrutamento domínio), e, sob estímulo de componentes peptidoglicanos, presentes na parede celular de bactérias, ativa um fator nuclear chamado “NF-kappa B”. Assim, as mutações ocorridas neste gene e associadas à DC induzem a uma ativação defeituosa do NF-kappa B na presença de antígenos bacterianos, resultando em uma reduzida expressão da resposta imunológica inata a bactérias comensais, ou seja, ocorre uma falha na interação bactéria-hospedeiro. A subsequente resposta exagerada do sistema imune adquirido leva à inflamação e danos à mucosa^{30,35}.

Pessoas que são homozigotas para o NOD2 mutante podem ser 20 vezes, ou mais, susceptíveis à DC, com uma predileção especial para a doença ileal. Heterozigotas também estão em maior risco. No entanto, apesar destes achados, as mutações no gene NOD2/CARD15, que predisõem para a DC, estão presentes em apenas 17% a 25% dos doentes com DC e não estão envolvidas na patogênese da CU, ou seja, apenas se desvendou parte da contribuição genética na DII. Assim, a ausência de simples herança mendeliana sugere que o produto de múltiplos genes contribui para o risco para DII³⁰. Curiosamente, as mutações do gene CARD15/NOD2 são relativamente frequentes em caucasianos e muito raras em asiáticos e africanos³⁷.

Genes de susceptibilidade adicionais foram recentemente identificados para o DC, no entanto, estas descobertas genéticas não explicam a variação na incidência entre diferentes populações ou o aumento da incidência em populações asiáticas e migrantes².

Até agora, nenhuma dessas variantes genéticas foi encontrada em japoneses ou populações orientais com DC. Por isso, a hipótese atualmente favorecida é de que um indivíduo geneticamente susceptível encontre um único ou uma série de disparadores ambientais para o desenvolvimento da DII².

1.3.2 Fatores Imunológicos

A mucosa intestinal forma uma barreira entre o lúmen intestinal rico em bactérias e o meio interno estéril. Este é o resultado da barreira física com junções impermeáveis, bem como a presença de contínuos controladores da inflamação³⁸.

Há evidências substanciais indicando que a ativação inadequada e em curso, geneticamente determinada da resposta imune da mucosa frente à flora bacteriana residente e outros antígenos luminais, produzindo de forma incontrolada citocinas e mediadores inflamatórios, desempenhe um papel fundamental na patogenia da lesão tissular na DII^{36,40,41,42}. As causas para esta resposta inadequada podem ser atribuídas aos defeitos na barreira epitelial, na resposta imune inata ou na resposta imune adaptativa⁴⁰. Dados recentes indicam alterações na expressão local e nos níveis séricos de algumas adipocinas, com capacidades de modulação imunológica nas DIIs⁴¹.

A tolerância frente aos micro-organismos comensais e a imunidade frente aos patógenos requerem reconhecimento, captura de antígenos, processamento e mecanismos de resposta intactos⁴². No entanto, a perda desta tolerância imunitária à flora intestinal mucosa normal e a expressão exagerada de citocinas inflamatórias (como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1)) provocam uma resposta imune exagerada e incontrolável, o que se traduz numa resposta inflamatória intestinal persistente e contínua^{16,22}.

Inicialmente, é necessário haver predisposição genética, ou seja, alterações em certos genes que levam a defeitos na regulação do sistema imune da mucosa e/ou a disfunções na barreira, posteriormente, um antígeno provoca uma resposta inflamatória. Este antígeno pode fazer parte da própria flora intestinal ou ser um agente infeccioso¹⁶.

A existência de autoanticorpos antiantígenos citoplásmicos perinucleares em neutrófilos (p-ANCA) e anticélulas epiteliais intestinais na CU se considera uma indicação principal da contribuição do sistema imunológico na patogênese da DII^{45,46,47}. Os linfócitos T, do sistema linfoide, ativados secretam citocinas pró-inflamatórias capazes de recrutar células do sistema imune no sistema linfoide associado ao intestino (GALT), aumentando e perpetuando a lesão tecidual resultante e a inflamação^{48,49}.

Além disso, a associação da DII com enfermidades autoimunes, o aparecimento frequente de complicações extraintestinais, a resposta favorável a medicamentos

imunomoduladores e, sobretudo, as várias alterações imunológicas tanto sistêmicas como intestinais, encontradas nos doentes com DII, apoiam a hipótese de que o Sistema Imunológico tem um papel crucial na patogênese da DII³².

A presença de um infiltrado abundante de linfócitos e monócitos/macrófagos na mucosa intestinal é também característica de pacientes com DII³⁰. Os modelos animais de inflamação intestinal indicam que a ativação dos linfócitos T da mucosa é dependente de antígeno, e que os antígenos responsáveis procedem das bactérias intestinais, visto que os animais mantidos sob condições estritas livres de germens não desenvolvem a enfermidade^{40,46}. Desse modo, abre-se uma porta para a probabilidade de interações imunes com as bactérias comuns do intestino, induzindo a uma vulnerabilidade ao desenvolvimento das DIIs.

1.3.3 Fatores ambientais

Além dos fatores genéticos, variações geográficas da incidência de DII e o aumento da incidência da DC nas últimas décadas, indicam que alguns fatores ambientais podem influenciar a sua patogênese⁵⁰.

Segundo alguns pesquisadores, os dados epidemiológicos sugerem que a DC está relacionada com fatores ambientais familiares ligados ao moderno estilo de vida ocidental, urbano, nível socioeconômico elevado, dieta e à colonização bacteriana do intestino³¹. Mesmo sendo encontradas algumas correlações potencialmente importantes, o papel de alguns fatores ambientais na DII, ainda, precisa de mais provas conclusivas⁵⁰.

Embora a tendência, a longo prazo, da DII demonstre o importante papel do meio ambiente, os estudos epidemiológicos não conseguiram identificar, por ora, o fator causal, mesmo verificando a associação da DII com diversos fatores ambientais⁵¹.

Independentemente da execução do *locus* genético em conferir a suscetibilidade à DII, estudos de gêmeos idênticos (em que apenas 45% dos pares de gêmeos idênticos são concordantes para a DC) deixam claro que o desenvolvimento da doença depende de fatores adicionais.

Dentre os diversos fatores estudados, está o uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), que podem originar crises da doença, possivelmente relacionada ao aumento da permeabilidade do epitélio intestinal que estes fármacos provocam, no entanto, este possível efeito é ainda controverso⁵². Outros fatores, frequentemente associados com

DII, incluem o tabagismo, sendo mencionado como um fator de risco para o DC e de proteção na CU; o estresse psicológico; a presença de apêndice cecal e o uso de contraceptivos orais. A maioria dos estudos caso-controle sugere que a apendicectomia precoce, o que está associado com uma redução da incidência, apresenta um efeito protetor no desenvolvimento da CU. Quanto à DC, esta associação foi positiva com o risco para DC, embora os resultados tenham sido controversos. Uma recente reavaliação concluiu que a apendicectomia não está associada com um risco aumentado de DC, cinco anos após a data da apendicectomia¹¹, contudo, estudos mais conclusivos são necessários neste âmbito. Quanto aos contraceptivos orais, os dados atuais sugerem um risco maior para DC com a utilização dos mesmos, e alguns trabalhos mencionam o risco também para a CU, mas não são resultados uniformes²⁵.

Uma série de outros fatores ambientais tem sido pesquisada, incluindo higiene doméstica, dieta, antibióticos e amamentação, mas os resultados são inconclusivos^{2,50}. A dieta com baixo conteúdo de fibras, alto conteúdo de gordura animal, açúcar, *fast-foods*, margarina, produtos lácteos, enfim, dietas ocidentalizadas, tem sido apontada como um fator de risco para o desenvolvimento de DII. Neste sentido, o aumento da incidência da DII, no Japão, por exemplo, tem sido proposto para correlacionar com as mudanças para dietas mais ocidentalizadas⁵³. A dieta, pela influência na flora intestinal, pode ter um papel no desenvolvimento das DIIs. Mais evidente pode ser o efeito da dieta sobre composição corporal, principalmente a obesidade, que é, cada vez mais, reconhecida como um estado de doença inflamatória crônica e pode colocar indivíduos suscetíveis em risco, assim, oportunizando o desenvolvimento das DIIs²⁵. Atualmente, há evidências insuficientes para suportar uma relação direta entre a dieta e a DII. No entanto, existem indícios que sugerem um efeito pró-inflamatório a partir de componentes alimentares e obesidade, diretamente ou através de bactérias gastrointestinais. A maioria dos estudos, até o momento, tem-se concentrado em alimentos ou nutrientes individuais. Os estudos epidemiológicos sobre dieta e saúde são cada vez mais centrados nos padrões alimentares que podem potencialmente fornecer uma imagem mais significativa de exposição alimentar².

A resposta pode estar dentro de um indivíduo geneticamente suscetível com hábitos alimentares pró-inflamatórios. Pesquisas futuras precisam focar-se em aspectos de toda a dieta antes do desenvolvimento da doença e estabelecer ligações entre dieta e a microbiota do hospedeiro^{2,25,50}.

Alguns autores referem o fator microbiano como o mais forte fator ambiental estudado até o momento. Entretanto, ainda, não se conseguiu confirmar um papel direto da patogenicidade de um agente infeccioso específico. A maioria das teorias propostas para etiologia da DII inclui um papel patogênico para as bactérias residentes no intestino. Estas teorias abrangem: uma reação inadequada a uma infecção específica do intestino, alterações sutis da composição bacteriana com aumento do número de coliformes e bacteroides, e uma diminuição no LAB (bactérias ácido-lácticas); aumento do número de *Escherichia coli* no cólon³⁰, e a superexposição aos produtos bacterianos. Além disso, tem-se observado que doentes com CU e DC têm microbiota intestinal anormal e essa alteração induz a liberação de mediadores pró-inflamatórios²⁶. De acordo com a hipótese “Hit and Run”, diferentemente do que ocorre em um indivíduo não geneticamente predisposto, o agente infeccioso ataca a mucosa intestinal iniciando a resposta inflamatória que tende a perpetuar-se, mesmo depois do micro-organismo ter sido eliminado⁵⁴. Os patógenos comumente envolvidos são o *Clostridium Difficile* e *Echechiria Coli*.

Um mecanismo alternativo, pelo qual micro-organismos entéricos agentes poderiam estimular enterocolite crônica e inflamação sistêmica, é por meio de uma disfunção da barreira mucosa intestinal, assim, permitindo uma maior absorção de antígenos e moléculas pró-inflamatórias, incluindo a endotoxina bacteriana e outros produtos. Nesse caso, os componentes de bactérias intestinais podem ativar as células imunes, células endoteliais e células epiteliais a secretarem muitas substâncias (citoquinas, eicosanoides, oxigênio metabolitos, óxido de nitrogênio e proteases), induzindo danos locais e inflamação que contribuem a perturbar a função de barreira da mucosa²⁶.

A microbiota intestinal representa um ecossistema extremamente complexo⁴⁹. Algumas cepas de *Escherichia coli* foram relatadas em doentes com CU e DC, similarmente, os pacientes com DII têm maiores quantidades de bactérias associadas às suas superfícies epiteliais do que as pessoas saudáveis. As bactérias isoladas pertencem a uma grande variedade de gêneros; alguns são identificados dentro da camada epitelial, enquanto outros são encontrados em locais intracelulares. Apesar disso, o papel destas alterações de bactérias na patogênese da DII permanece obscuro²⁹.

Assim, verifica-se que a progressão ou resolução da inflamação aguda, após a estimulação bacteriana, depende do delicado equilíbrio entre agentes pró-inflamatórios e imunossupressores.

1.4 Doença de Crohn

A Doença de Crohn (DC) é caracterizada por inflamação focal, transmural (da camada mucosa à serosa), assimétrica, segmentária e ocasionalmente granulomatosa, afetando o trato gastrointestinal com potencial para complicações sistêmicas (extraintestinais)^{6,55}. Pode atingir qualquer segmento do trato digestivo, entretanto o íleo terminal e o cólon são as localizações mais frequentes⁵⁶, e sua evolução pode se complicar com obstrução intestinal, massa inflamatória, fístulas e abscessos^{4,55}.

É uma patologia crônica, caracterizada por períodos de atividade, com exacerbação dos sinais e sintomas, alternados com períodos de inatividade. Ainda existe uma tendência a que a enfermidade apresente essas recidivas durante toda a vida, inclusive, depois de uma cirurgia de ressecção⁶.

A mortalidade total da DC é ligeiramente superior à da população normal e é maior nos dois anos após o diagnóstico ou naqueles com doença gastrointestinal superior⁶², entretanto possui uma elevada morbidez, interferindo de forma significativa na qualidade de vida dos doentes⁵⁶.

Esta desordem multissistêmica, com potencial de complicações sistêmicas e extraintestinais, pode afetar qualquer grupo etário, mas o diagnóstico é mais comum na segunda e terceira décadas (adolescentes e adultos jovens).

A DC é uma enfermidade que exige abordagens terapêuticas para indução e manutenção do controle dos sintomas, visando à melhora da qualidade de vida, redução da toxicidade de curto e longo prazo e das complicações, uma vez que não há uma cura, nem medicamentosa, nem cirúrgica para esta patologia^{4,57}.

Apesar da relativa baixa incidência e prevalência da DC em comparação com outros transtornos gastrointestinais comuns, o custo do tratamento médico e cirúrgico para doentes com DC é estimado em até US\$2 bilhões nos Estados Unidos, e está aumentando com o advento da nova abordagem das terapias biológicas⁴.

Os sintomas da DC são heterogêneos e dependem da localização, comportamento e severidade da doença⁶⁰, mas geralmente incluem diarreia crônica (por mais de 6 semanas), dor abdominal e/ou perda de peso e, em alguns casos, sangramento retal, quando a doença afeta o cólon. Os sintomas sistêmicos de mal-estar, anorexia ou febre também são comuns na DC^{6,12,57,60,61}. Sangue e / ou muco nas fezes pode ser visto em até 40 a 50% dos doentes com DC de cólon, mas com menos frequência do que na CU⁶⁰.

Devido à sua localização variável e do acometimento extraintestinal, a apresentação clínica da DC é bastante heterogênea⁵⁸. Assim, a heterogeneidade das manifestações, um início potencialmente insidioso, a presença de características de sobreposição com outras doenças inflamatórias intestinais, e/ou apresentação sem sintomas gastrointestinais (isto é, os sintomas extraintestinais), podem caracterizar a DC como de difícil diagnóstico⁴.

Apesar de o início ser geralmente insidioso, ocasionalmente, a DC pode se apresentar de uma forma fulminante em seu início, ou com a presença de megacólon tóxico⁴.

Os doentes com DC limitado ao cólon, normalmente, apresentam complicações perianal, e complicações extraintestinais que envolvem a pele ou articulações⁶¹. As manifestações extraintestinais relacionadas à inflamação intestinal, na DC, incluem espondilartrite (espondilite anquilosante e sacroilíte), artrite periférica, manifestações cutâneas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), inflamação ocular, colangite esclerosante primária, e hipercoagulabilidade⁶¹. Além disso, a DC também pode ser complicada por sequelas relacionadas à má absorção (por exemplo, anemia, colelitíase, nefrolitíase, ou doença metabólica óssea). Há também evidências que a DC de longa duração pode ser complicada por adenocarcinoma do trato gastrointestinal⁴.

O diagnóstico da DC depende do aparecimento de inflamação focal, assimétrica e, muitas vezes, granulomatosa, mas as investigações selecionadas variam de acordo com as manifestações apresentadas, os resultados físicos e complicações¹². Assim, comumente se consideram as avaliações endoscópicas, radiológicas, exames histológicos e laboratoriais⁶⁰. Atualmente, a medição de mutações genéticas em doentes com DC continua a ser uma ferramenta de pesquisa que é ainda não provou ser de benefício clínico para a avaliação geral do diagnóstico, orientação da assistência ao paciente, ou previsão de resposta a determinadas terapias médicas⁴.

A ressecção cirúrgica, estenoseplastia, ou drenagem de abscessos, é indicada para tratar as complicações da doença ou medicamente refratárias. A ressecção cirúrgica, além de colectomia total e ileostomia para DC limitado ao cólon, raramente, promove a “cura” da doença. No entanto, a intervenção cirúrgica é necessária em até dois terços dos doentes para tratar a hemorragia grave e perfuração persistentes ou recorrentes de obstrução, abscesso (não passíveis de drenagem percutânea), displasia ou câncer, ou a doença fulminante sem resposta a outros tratamentos⁴.

A classificação de doenças é um passo importante para fornecer ferramentas adequadas que permitam individuar diferenças nas características e comportamento da DC. Diversas maneiras de classificar a DC foram utilizadas no passado. A classificação de Viena foi introduzida no Congresso Mundial de Gastroenterologia, em 1998, e prevê o mais recente consenso internacional sobre o fenótipo DC. Em 2005, em Montreal, o comitê da Organização Mundial de Gastroenterologia (OMGE) elaborou uma atualização da Classificação de Viena, que incluiu o trato gastrointestinal superior e região perianal para a localização e o comportamento da doença, respectivamente. A possibilidade de incluir marcadores genéticos e sorológicos na classificação foi examinada e a reclassificação clínica está em vias de ser validada⁵⁹. Idade no momento do diagnóstico (abaixo de 16 anos - A1; entre 16 e 40 anos - A2; igual ou superior a 40 anos - A3), a localização da doença (íleo terminal - L1; cólon - L2; íleo e cólon - L3, trato digestivo alto - L4; íleo terminal + trato digestivo alto - L1+L4; cólon + trato digestivo alto - L2+L4; íleo e cólon + trato digestivo alto - L3+L4), e o comportamento da doença (não-estenosante, não-fistulizante, inflamatório - B1; estenosante - B2; fistulizante ou penetrante - B3; inflamatório + lesão perianal - B1p; estenosante + lesão perianal - B2p; fistulizante + lesão perianal - B3p) são as três categorias de atribuição de doentes. As categorias A e L parecem ser estáveis durante o curso da doença, mas a categoria B não é. A classificação de pacientes por fenótipo tem um impacto sobre a escolha da medicação com relação à localização da doença e do comportamento da doença. Além desta classificação, os pacientes com DC também são comumente classificados quanto à atividade da doença (principalmente de acordo com a CDAI) e pela resposta à terapia (principalmente corticoides: “corticoide-dependente” ou “corticoide-resistente ou refratário”). Algumas doenças que causam mutações foram identificadas nos últimos anos, assim, a classificação por meio de marcadores genéticos pode ser apropriada, de igual modo, características imunológicas, tais como ASCA e ANCA, podem parecer atraentes para a classificação da doença (*immunotyping*). A melhor classificação de curso seria pela causa da doença, que é, no entanto, ainda obscura⁶⁰.

1.5 Colite Ulcerativa

A Colite Ulcerativa (CU) é caracterizada por inflamação crônica e contínua da mucosa do cólon, sem granulomas na biópsia, com comprometimento apenas da camada mucosa e submucosa superficial⁷.

Afeta o reto e uma extensão variável do cólon e, assim como na DC, a CU se caracteriza por períodos de exacerbação e remissão no seu curso. Assim, a inflamação se inicia no reto e estende-se proximalmente de forma contínua, confluyente e concêntrica para afetar uma extensão variável do cólon, ou de toda sua mucosa¹.

A etiologia exata é desconhecida e, portanto, a terapia para curar a doença ainda não está disponível.

Apresenta-se principalmente ao final da adolescência e início da idade adulta, embora o diagnóstico possa ser feito em qualquer idade²⁶. Tem sido demonstrado um pequeno pico na incidência, em algumas populações, após a quinta década de vida. Ambos os sexos parecem ser afetados igualmente^{1,7,28}.

Os sintomas da colite ulcerosa são dependentes da extensão e gravidade da doença, mas, em geral, a severidade dos mesmos se correlaciona com a severidade da doença⁷, como também as manifestações extraintestinais e terapêutica concomitante. Patógenos entéricos também podem alterar a apresentação clínica. Assim, os sintomas mais comuns incluem diarreia crônica, eliminação de muco, sangramento retal e/ou urgência na defecação e dor abdominal, sendo a urgência para defecar e tenesmo, sintomas comuns na inflamação do reto. Os sintomas sistêmicos de mal-estar, vômitos, anorexia ou febre são características de uma crise moderada ou severa, mas são mais comuns na DC que na CU^{7,12}.

O início lento e insidioso é também uma das características da doença, podendo encontrar-se uma enfermidade ativa na sigmoidoscopia, em doentes que estão assintomáticos. Mas também pode apresentar-se de maneira muito mais aguda, podendo simular uma etiologia infecciosa⁷.

Na inflamação leve, a mucosa permanece hiperêmica, edematosa e granular. À medida que a enfermidade evolui com mais severidade, a mucosa torna-se intensamente hemorrágica e aparecem visíveis úlceras pontuais, as quais podem aumentar de tamanho ou estender-se profundamente até a lâmina própria^{7,12}.

Manifestações extraintestinais, principalmente a artropatia axial ou um periférico, episclerite e eritema nodoso podem acompanhar a apresentação de cerca de 10%, e raramente precedem os sintomas intestinais. Tromboembolismo é mais frequente na CU que na população em geral, mas está geralmente associada com doença ativa e à forma extensa da doença (colite extensa ou pancolite)⁶².

Na enfermidade de longa data, pode haver pólipos inflamatórios como resultado da regeneração exuberante do epitélio. Durante a remissão, a mucosa pode parecer normal, mas, em especial, em doentes que tiveram episódios agudos recorrentes, ao longo de vários anos, a mucosa se torna atrofiada e sem a aparência característica. Isto ocorre, em geral, acompanhado do encurtamento e estreitamento do cólon como resultado de anormalidades nas camadas musculares⁷.

Inúmeros estudos relacionam o risco de câncer colorretal em indivíduos com CU, assim como a DC¹². A colangite esclerosante primária (CEP) é um fator importante a ser considerado ao dar assistência aos doentes com CU, em virtude de seu maior risco associado a este tipo de neoplasia^{60,62}.

O diagnóstico da CU deve ser feito com base na suspeita clínica apoiada por adequados achados macroscópicos na sigmoidoscopia ou colonoscopia, típicos achados histológicos na biópsia e negativos de exames de fezes para agentes infecciosos, além dos achados físicos e história clínica¹². Na maioria dos casos, os critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos permitem a diferenciação entre as duas principais formas da DII¹⁰.

A classificação da CU com base na atividade e severidade da doença é importante, pois influencia no manejo do doente. A gravidade da inflamação irá determinar a forma de tratamento, a terapia oral, intravenosa ou terapia cirúrgica. Entretanto, a classificação de acordo com a idade de início não é útil, contrariamente, a DC, uma vez que ela não afeta o tratamento do paciente. Assim, as atuais terapias disponíveis para CU têm mostrado igual eficácia em crianças com idade de início, em comparação com adultos⁶².

Contudo, para tomar decisões terapêuticas é essencial avaliar tanto a gravidade como a localização da doença, pois as medidas a tomar são bastante distintas nos diversos quadros clínicos. Ademais, ao contabilizar a experiência de eficácia dos tratamentos ou dos padrões evolutivos da enfermidade, torna-se imprescindível categorizar os doentes, e assim será cada vez mais pela disponibilidade maior de fármacos eficazes. Dessa forma, tem-se visto numerosos esforços para tentar classificar esta doença, bem como a DC. A

classificação da CU foi elaborada pela OMGE e apresentada no Congresso Mundial de Gastroenterologia em Montreal⁵⁹, pois, até aquele momento, ainda, não existia uma classificação oficial para esta enfermidade. Desse modo, a CU pode ser classificada segundo dois critérios, a extensão e a gravidade. Na extensão da doença (denominada E), distinguem-se três grupos: E1 - proctite ulcerativa (acometimento limitado ao reto: o limite superior da inflamação não ultrapassa a junção retosigmoidea); E2 - colite ulcerativa esquerda ou distal (limitado ao cólon esquerdo: o limite superior da inflamação não ultrapassa o ângulo esplênico) e E3 - colite extensa ou pancolite (acomete todo o cólon, estende-se além do ângulo esplênico). No caso da gravidade (S), individualizam-se quatro grandes grupos: S0 ou remissão - sem sintomas da doença; S1 ou leve - quatro ou menos deposições ao dia com sangue, sem febre, leucocitose, taquicardia, anemia, nem aumento da VSG; S2 ou moderado - critérios intermediários entre leve e grave, sempre com sinais de acometimento sistêmico; S3 ou grave - seis ou mais deposições diárias com sangue, febre, leucocitose, taquicardia, anemia e aumento da VSG, podendo aparecer sinais de acometimento sistêmico grave⁵⁹.

Diante desta classificação, faz-se importante mencionar que a CU apresenta um comportamento não-estático quanto à extensão da doença (denominada “E” pela Classificação de Montreal), uma vez que, em 70% dos doentes com CU distal, ao longo do tempo, apresentam uma progressão da doença no sentido proximal, transformando-a em Colite Extensa ou Pancolite, daí verifica-se a dificuldade em encontrar dados epidemiológicos precisos que descrevam o perfil da população afetada pela CU.

1.6 Estado nutricional na DII

As DIIs são frequentemente associadas com distúrbios nutricionais, como desnutrição proteico-calórica (DPC) e déficits de vitaminas e oligoelementos⁵⁰. As deficiências nutricionais ou a incapacidade para manter o peso ideal ocorre em 50-70% dos doentes com DC; e em 18-60% dos pacientes com CU^{39,63}. Nos doentes com CU, a prevalência de desnutrição é mais baixa, porém as deficiências nutricionais podem se desenvolver rapidamente nestes doentes, durante os períodos de doença ativa⁶⁴.

O padrão e a gravidade da desnutrição na DII dependem do local, da duração, atividade e extensão da doença, com diferenças significativas entre DC e a CU, visto que o envolvimento do intestino delgado é acompanhado por uma maior incidência de

desnutrição proteico-calórica e deficiências específicas de nutrientes^{51,65}. Ademais, a DC apresenta consideráveis deficiências crônicas; enquanto, na CU, o estado nutricional tende a ser mais preservado, embora, durante as crises de atividade da doença e nos casos de internação, as deficiências tendam a ser significativas⁶⁵.

As complicações da doença e da terapia farmacológica também se relacionam, comumente, com a gravidade da desnutrição³⁹.

Existem vários fatores que influenciam na patogênese da desnutrição na DII: ingestão deficiente (anorexia, jejum “terapêutico”, obstrução intestinal, dispepsia induzida por fármacos), incapacidade de digestão e absorção de nutrientes (diarreia, inflamação da mucosa, ressecções intestinais, supercrescimento bacteriano, etc.), aumento do metabolismo (inflamação e ulceração da mucosa, complicações sépticas, tratamento com corticoides) e perda entérica de nutrientes durante os períodos de atividade da doença, mas também durante a remissão (fistulas, inflamação/ulceração da mucosa, etc)³⁹.

As principais causas da ingestão deficiente são: a anorexia, secundária ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral- α , interleucina (IL-1 e IL-6), adipocinas do tecido adiposo branco (leptina, adiponectina, resistina)) e as alterações suspeitas em níveis de serotonina hipotalâmica^{53,64}. A anorexia é resultado do medo dos doentes em provocar dor abdominal ou diarreia e a imposição às restrições alimentares (jejum “terapêutico”), durante as fases de atividade. Obstrução, fistulas ou inflamação do intestino também contribuem para diminuir a ingestão e absorção de proteínas⁵⁰.

Estudos demonstram que a perda de peso nestes de pacientes é resultado da anorexia, má absorção intestinal e perdas, ao invés de hipermetabolismo. Com a normalização da ingestão, as alterações metabólicas podem ser revertidas⁵⁰.

A alteração do estado nutricional provoca graves alterações no estado geral dos doentes, como emagrecimento, atraso no crescimento e desenvolvimento em crianças e adolescentes, osteoporose, atrofia das vilosidades intestinais, déficits no transporte plasmático de fármacos, imunossupressão, dificuldades no reparo tissular, aumento da morbi-mortalidade, períodos de remissão mais curtos e aumento do risco cirúrgico, além de deficiência muscular, respiratória e função imunológica³⁹. Dessa forma, comumente, relaciona-se à desnutrição com o atraso na recuperação da doença e da cirurgia, a demora na cicatrização e o aumento da permanência hospitalar, promovendo assim maiores custos de saúde⁵³. Por tudo isso, é de fundamental importância restaurar ou manter o estado nutricional adequado nestes doentes^{39,53}.

Perda de peso e hipoalbuminemia são características comuns de ambos, CU e DC, e estão presentes em cerca de três quartos dos pacientes com doença ativa⁵³. As causas da hipoalbuminemia são anorexia, menor consumo de proteína, redução da síntese hepática, perda intestinal e catabolismo (inflamação, febre ou a administração de corticosteroides)⁵³. Maiores perdas são devido à atividade da doença e não à sua localização. Portanto, os níveis séricos de albumina são considerados um marcador da atividade da doença e do estado nutricional, que podem ser melhor analisados por meio de proteínas de ligação de albumina e pré-retinol⁵⁰.

Anemia é um achado muito frequente e não representa apenas um marcador de laboratório; é uma condição que necessita de abordagem específica de diagnóstico e terapêutica⁶⁶. Cerca de 66% dos doentes com CU e 25-40% dos doentes com DC apresentam deficiência de ferro. As causas podem ser devido às deficiências de ferro, folato e cobalamina (B12), inflamação crônica, pela supressão na produção de eritropoetina e alteração do metabolismo do ferro por citocinas pró-inflamatórias, ressecções intestinais, ou perda crônica de sangue nas fezes, sendo comum tanto na CU como na DC duodenal, onde há um prejuízo na absorção do ferro^{39,65}.

A presença de desnutrição, no entanto, não se limita a surtos agudos, a investigação mais recente tem documentado as mudanças na gordura, músculos e reserva óssea, bem como a função muscular reduzida em doentes com DC, em remissão clínica. Ademais da perda de peso e alterações na composição corporal, as deficiências de vitaminas, minerais e oligoelementos, especialmente aquelas que dizem respeito à anemia e à saúde óssea, podem ser predominantes. Especial atenção deve ser dada aos níveis da vitamina B12, principalmente após ressecção ileal⁵³.

Alguns déficits nutricionais podem ser causados ou amplificados pelo uso de drogas, como corticosteroides (cálcio), sulfasalazina (folatos) e colestiramina (vitaminas). Sulfasalazina, 5-ácido salicílico e amino-metronidazol podem causar náuseas, vômitos, alteração no paladar e dispepsia⁵⁰.

Adequada assistência nutricional para pacientes de DII exige a identificação e correção dos fatores associados à desnutrição, representada por alterações locais e sistêmicas ou efeitos colaterais de drogas^{14,50}.

Assim, a conduta mais adequada exige atenção a aspectos nutricionais a partir do diagnóstico inicial e a instituição de medidas terapêuticas necessárias. Para este efeito, a avaliação nutricional deve implicar na combinação de anamnese, exames clínico e

laboratoriais. O índice de massa corporal, peso corporal de série, presença de edema, albumina sérica e estudo do ferro proveem um guia rápido para a análise do estado nutricional do doente. Uma avaliação mais formal pode ser realizada pelo nutricionista clínico, por meio da antropometria e da utilização de sistemas de pontuação, tais como o Índice de Risco Nutricional e Avaliação Nutricional Subjetiva Global^{14,39,67}. Esses parâmetros devem ser analisados em conjunto, além de serem tomados ao diagnóstico e periodicamente^{12,65}.

1.7 Tratamento da DII

No manejo da DII estão incluídos: os tratamentos farmacológico, nutricional e cirúrgico. O diagnóstico preciso da DII é o primeiro passo para o sucesso do tratamento³⁰, sendo seus objetivos a redução da atividade da doença, do índice de complicações e melhora das condições de vida dos doentes²⁰.

O gerenciamento a longo prazo da DII deve ser multidimensional e regido pelo tipo de doença e locais envolvidos, pela severidade e eventuais complicações apresentadas³⁰. O tratamento dos doentes deve ser individualizado com base na resposta prévia do paciente sintomático e de tolerância a determinados tratamentos médicos. A terapia é sequencial para tratar a doença aguda e, em seguida, para manter a remissão. A cirurgia é apropriada para obstruções por estenoses, lesões pré-cancerosas ou cancerosas, complicações supurativas, ou quando se trata de refratariedade ao tratamento farmacológico⁶⁸.

1.7.1 Tratamento farmacológico

A escolha da terapia envolve a consideração de diversos fatores relacionados com as características dos doentes e medicação. As características dos doentes incluem idade, diagnóstico, severidade dos sinais e sintomas, localização da enfermidade, capacidade de resposta à terapia inicial, possibilidade de adesão à prescrição terapêutica e seguimento da mesma, além da presença de condições de comorbidade ou estados especiais, como gravidez ou amamentação, e distribuição da doença^{69,70}. A composição genética também pode desempenhar um papel na resposta a um determinado agente, quer através de diferenças na patogenia da lesão ou o metabolismo dos fármacos. A importância das características do medicamento inclui: farmacodinâmica (mecanismo de ação, tempo de

início, índice de efeitos biológicos, terapêuticos e máximo efeito terapêutico) e fatores farmacocinéticos (absorção, distribuição, níveis de pico e persistência no compartimento em causa, metabolismo e excreção)⁷⁰.

As modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento da DII irão atuar em várias posições ao longo de caminhos imunes e inflamatórios. Embora as terapias tradicionais, como aminosalicilatos e corticosteroides, continuem a ser fundamentais no manejo da DII, imunomoduladores, como a azatioprina e 6-mercaptopurina, estão demonstrando crescente importância no tratamento de doentes corticoide-resistentes e corticoide-dependentes. Além disso, a profilaxia pós-operatória, com certos antibióticos (p. ex., metronidazol), aminosalicilatos, ou imunomoduladores, pode ser benéfica na prevenção da recorrência em alguns doentes com DC, após a ressecção⁷¹.

Assim, os atuais fármacos disponíveis para o tratamento da DII incluem formulações de aminossalicilatos, antibióticos, glicocorticoides sistêmicos e não-sistêmicos, anticorpos monoclonais que visam ao fator de necrose tumoral e os imunomoduladores.

1.7.1.1 Anti-inflamatórios

Corticosteroides e aminossalicilatos (mesalamina) são o padrão de terapia de primeira linha na indução da remissão das DIIs. Em uma análise recente, 44% dos doentes com DC necessitaram de corticosteroides para a indução da remissão, com 58% atingindo a remissão completa em 4 semanas e 32% mostrando resposta prolongada a 1 ano; 28% dos casos tornaram-se corticoide-dependentes e 40% necessitaram de cirurgia⁷². Os anti-inflamatórios mais utilizados na fase aguda são os corticosteroides, podendo levar à remissão da crise e, com menos eficiência, à sulfassalazina⁷³.

Corticosteroides

Os corticosteróides são potentes anti-inflamatórios utilizados para o tratamento agudo de doentes com atividade moderada a grave da DII, sendo ineficazes na terapia de manutenção da doença^{12,68}. Também podem ser utilizados em paciente intolerantes ou que não respondam às terapias de primeira linha para DII, como mesalamina para CU

moderada a grave ou antibióticos para a DC, em que os corticosteroides são utilizados devido à falta de eficácia à medicação menos tóxica⁶⁸.

Essas substâncias são capazes de promover rápido e efetivo alívio dos sintomas por intermédio de sua ação, em várias vias da cascata inflamatória. O uso de corticosteróides em pacientes com DII se destina a reduzir os mediadores inflamatórios através da ligação com receptores glicocorticóides expressos por células do sistema imunológico⁶⁸.

Os efeitos dos corticoides se fazem sentir por interferência no metabolismo do ácido araquidônico, agindo diretamente na ação da 5-lipoxigenase, na modulação da transcrição de proteínas glicocorticóides-sensíveis e suprimindo o RNA-m para a maioria das interleucinas⁷⁴.

Além disso, sabe-se que os corticóides estimulando a apoptose dos linfócitos da lâmina própria, podem estar contribuindo na resposta terapêutica da doença^{12,74}.

Os resultados dos estudos quanto a esse fármaco são consistentes em relação à eficácia dos mesmos no tratamento da DII ativa. Prednisolona oral (a partir de 40mg por dia) induziu a remissão em 77% dos 118 pacientes com doença CU leve a moderada, dentro de duas semanas, em comparação com 48% tratados com sulfassalazina 8g/dia. Quanto à DC, dois grandes ensaios estabelecem os corticosteroides como terapia eficaz para induzir a remissão na DC. A Cooperativa Nacional de Doença de Crohn, a partir de um estudo randomizado com 162 doentes, alcançou 60% com remissão 0,5-0,75mg/kg/dia de prednisona (a dose mais elevada para uma doença mais grave), com pico em 17 semanas, em comparação com 30% com placebo. O estudo comparável da Cooperativa Europeia da Doença de Crohn, em 105 doentes, obteve remissão de 83% com prednisona 1mg/kg/dia, comparados com 38% com placebo, durante 18 semanas¹².

O Budesonida é ligeiramente menos eficaz que a prednisolona, mas é uma alternativa viável, com uma menor absorção, sendo sua biodisponibilidade limitada devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, com uma atividade anti-inflamatória local potente, com efeito sistêmico menor que os corticoides convencionais, reduzindo assim alguns dos efeitos adversos da corticoterapia^{5,75}.

Durante o tratamento com corticosteroides, muitos doentes se tornam dependentes do seu uso contínuo ou apresentam refratariedade aos mesmos, sendo este um grande problema clínico do tratamento da DII com corticosteroides⁷⁶.

A maioria dos efeitos adversos dos corticosteroides está ligada à dose e ao tempo de tratamento. Quando a terapia se prolonga por um período maior de tempo e/ou é dada em

altas doses, complicações cutâneas, oculares, endocrinológicas, músculo-esqueléticas, gastrointestinais e infecciosas podem surgir⁶⁸.

Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos são os principais medicamentos utilizados para a indução e manutenção da remissão na CU^{5,77,78,80,81}. Também podem ser utilizados na DC leve a moderada para induzir a remissão e na manutenção da mesma, porém ainda não está claro seu uso para manter a remissão nesta enfermidade²².

São compostos de sulfassalazina e mesalazina (ou mesalamina)¹². A sulfassalazina é composta de sulfapiridina ligada a uma molécula do ácido 5-aminossalicílico, que é o seu princípio ativo. A sulfapiridina age apenas como carreador do ácido 5-aminossalicílico até o cólon, onde a molécula é quebrada pelas bactérias intestinais⁷¹.

Aminossalicilatos têm sido conhecidos por inibir a ciclo-oxigenase e 5-lipoxigenase das vias do metabolismo do ácido araquidônico⁷⁰.

Os 5-aminossalicilatos (5-ASA) podem ser divididos em agentes livres de sulfá, que incluem mesalamina, olsalazina e balsalazida, tendo como composto principal sulfassalazina. Os agentes 5-ASA possuem um amplo espectro de efeitos biológicos de potencial relevância para a sua eficácia⁷⁰. A mesalazina difere em relação ao mecanismo e ao tempo de liberação do 5-ASA. Em adição, inibem a ciclo-oxigenase e lipoxigenase, provavelmente atuando como agonista do receptor de peroxisoma proliferador-ativado γ (PPAR- γ), pois este inibe NF kappa B-dependente da cascata inflamatória⁷².

Na DC, a sulfassalazina é eficaz, principalmente, quando há acometimento do cólon⁸⁰. A eficácia da sulfassalazina, especificamente, tem sido bem definida, mas a intolerância dose-dependente à molécula de sulfá limita seu uso em até um terço dos doentes⁵. A mesalamina pode tratar tanto a DC colônica como do intestino delgado.

A escolha de 5-ASA é debatida, contudo é influenciada pela tolerância à mesalazina (é tolerada por 80% das pessoas incapazes de tolerar sulfassalazina), posologia de dose (duas vezes por dia está associado a um melhor cumprimento) e custo¹².

As limitações da sulfassalazina incluem reações alérgicas e efeitos colaterais, em grande parte, atribuídas à metade sulfapiridina, bem como à sua falta de eficácia na doença confinada ao intestino delgado, que é proximal à liberação colônica de 5-ASA⁵.

1.7.1.2 Imunomoduladores

Vários imunomoduladores têm sido mencionados como eficazes no tratamento das DIIs: as tiopurinas azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexate, ciclosporina, micofenolato de mofetil e tacrolimus. Apesar da sua eficácia, estes fármacos podem desencadear significativa toxicidade, tornando essencial o monitoramento apropriado dos doentes para garantir sua segurança e eficácia^{17,82,83}.

Azatioprina e seu metabólito ativo, 6-mercaptopurina, têm sido os agentes imunomoduladores mais amplamente utilizados, apesar da hesitação inicial decorrente da preocupação com os possíveis efeitos adversos.

Grandes avanços na compreensão da etiopatogenia e genética da DII têm sido acompanhados por uma escalada da sofisticação da terapêutica dos imunomoduladores nesta enfermidade¹⁴. Dessa forma, ocorre um crescente papel de drogas imunomoduladoras no tratamento de doentes com DII. Estes agentes são geralmente adequados para pacientes os quais a dose de corticosteroide não pode ser reduzida ou interrompida. Todos estes agentes (assim como corticosteroides) podem colocar os pacientes em risco para infecções oportunistas³⁰.

Estudos clínicos têm demonstrado que estes agentes são eficazes quando dados em doses adequadas a doentes com CU ou DC, permitindo uma diminuição gradual do corticoide e prolongando a remissão da doença. Ademais, podem ser indicados no tratamento de fistulas e na prevenção de recorrência pós-operatória⁸⁴.

Os agentes tiopurínicos inibem a síntese de ácidos nucléicos, mas o mecanismo de imunomodulação ocorre pela indução da apoptose de células T, através da modulação da célula (Rac1) de sinalização, o que poderia explicar o prolongado tempo necessário para obter uma resposta terapêutica¹². No entanto, os efetivos mecanismos de ação responsáveis pelo efeito terapêutico dessas drogas são ainda desconhecidos³⁰.

A azatioprina é metabolizada à 6-mercaptopurina e este, posteriormente, a 6-tioguanina nucleotídeo, que interfere na proliferação e promoção da apoptose de linfócitos ativados. Raros doentes com deficiência da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) estão em alto risco de mielossupressão. Em vista deste risco, recomenda-se testar a expressão da TPMT antes de iniciar o tratamento com os compostos tiopurínicos, sendo que a maioria dos doentes que desenvolve significativa mielossupressão possui genótipo

normal para TMPT. Assim, é necessário acompanhamento rigoroso, independente do resultado do teste da TMPT⁷².

No tópico 1.8, será abordado mais sobre o tratamento imunomodulador com AZA e 6-MP na DII.

1.7.1.3 Terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF)

Anticorpos monoclonais (AM) são uma recente e aparentemente promissora opção terapêutica para a DII. São anticorpos específicos produzidos por ratos imunizados e derivados de um único clone de célula B, inicialmente, produzido pela fusão de uma célula B com uma célula linfomatososa⁷³.

Infliximab (IFX) é um anticorpo monoclonal quimérico murino-humano, antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) com efeitos anti-inflamatórios, possivelmente dependente da apoptose de células inflamatórias⁸⁸. Numerosos estudos controlados têm demonstrado eficácia para a indução e manutenção da remissão DC ativa, moderada a grave, com resposta não-satisfatória à terapêutica convencional. Também pode ser eficaz no tratamento de fístulas e contenção de corticoides^{12,84}. Na CU, o IFX é utilizado nas formas severas e fulminantes^{17,83}.

Cicatrização da mucosa mostrou-se ser um forte indicador da melhora dos resultados na DC, no longo prazo, em termos de controle de doenças, internações e cirurgia. A terapia com antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa) tem mostrado ser um forte promotor de cicatrização da mucosa⁸⁶.

Um ensaio multicêntrico, duplo cego, em 108 doentes com DC moderada a grave, refratária ao 5-ASA, corticoides e/ou imunomoduladores, demonstrou uma taxa de resposta de 81% em quatro semanas, após a 5mg/kg IFX, comparação com 17% que receberam placebo. A resposta é rápida, em torno de duas semanas, e a sua duração foi variada, mas 48% que receberam 5mg/kg, ainda, tinham uma resposta na décima segunda semana¹².

Os efeitos adversos relacionados ao IFX incluem reações agudas e tardias à infusão venosa, desenvolvimento de autoimunidade e um risco aumentado de infecções. O TNF está implicado na morte celular de patógenos, tais como *Mycobacterium tuberculosis*, histoplasmosis, listeriosis, etc⁸⁷. Desse modo, relata-se a reativação de tuberculose em doentes tratados com IFX, o que tem levado à recomendação de radiografia de tórax e teste

cutâneo antes da introdução da terapia⁸⁸. Raras descrições de linfomas têm sido relatadas pela utilização deste fármaco⁸⁵.

1.7.1.4 Antibióticos

Experiência clínica empírica levou ao reconhecimento de que os antibióticos são úteis no tratamento de subgrupos de pacientes com a DC. Em contraste, os antibióticos têm limitado o uso em doentes com a CU, sugerindo um papel diferencial da flora luminal nas duas formas de DII. O metronizadol e o ciprofloxacino são os antibióticos mais comumente utilizados. Metronidazol pode ser eficaz no tratamento de doentes com DC que têm fistulas perianais. No entanto, altas doses são geralmente necessárias (até 750mg, três vezes ao dia), e os efeitos colaterais podem ser um fator limitante, principalmente neurotoxicidade³⁰.

1.7.2 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é indicado nos casos de falha no tratamento clínico ou na presença de sérias complicações da doença. A frequência e as indicações da cirurgia variam com a localização da enfermidade⁸⁹. Na CU, o procedimento cirúrgico pode ser curativo, mas não na DC⁷. O tratamento cirúrgico, na DC, é direcionado para minimizar o impacto da doença.

Assim, cerca de 70-75% dos doentes requerem cirurgia em algum momento, para aliviar os sintomas, na falha do tratamento medicamentoso, ou para corrigir complicações, sendo que 50% necessitam de tratamento cirúrgico nos primeiros 10 anos de doença^{12,80}.

O curso natural da DC caracteriza-se pela progressão da doença primariamente inflamatória a uma complicação estenosante ou penetrante da doença. Estas complicações irreversíveis conduzem à cirurgia repetida e incapacidade considerável, como a má-absorção pelo encurtamento da superfície absorptiva. Isto pode, portanto, mostrar a janela de opções para tratamento intensivo existente no curso da doença⁸⁶, sendo algumas das opções cirúrgicas: drenagem de abscesso, ressecção segmentar, anastomose íleo-colônica ou íleo-retal, estenoseplastia e ileostomia temporária/colostomia em fistula perianal grave⁸⁰.

Na CU, aproximadamente 25-30% dos doentes podem exigir cirurgia se o tratamento médico não é completamente bem-sucedido, ou na presença de displasia. A ressecção cirúrgica da CU é considerada curativa para a doença. As opções cirúrgicas são: ileostomia temporária, proctocolectomia total mais ileostomia permanente, anastomose íleo-anal com reservatório (IPAA). As ressecções devem ser conservadoras^{12,80}.

1.7.3 Tratamento nutricional

A desnutrição proteico-calórica (DPC), tão frequente nas enfermidades gastrointestinais, principalmente nos períodos de atividade, é uma complicação particularmente relevante da DII^{14,90}. O padrão e severidade da desnutrição são dependentes da duração, atividade e extensão da doença¹⁴. Por outro lado, os déficits nutricionais desenvolvidos ao longo da doença, podem condicionar a evolução clínica dos doentes com DII⁹⁰.

A nutrição desempenha um papel fundamental no manejo clínico dos pacientes com DII, destinando-se a prevenir ou corrigir a desnutrição e as deficiências de macronutrientes, bem como reverter as consequências negativas da evolução clínica da doença, além de fornecer aconselhamento sobre regimes específicos da dieta^{14,39}.

No entanto não existe um protocolo único, uniforme e eficaz para o tratamento nutricional de doentes com DII. Em termos gerais, a maioria dos pacientes ambulatoriais é aconselhada a uma dieta quase normal, com ingestão de calorias e proteínas suficientes para manter e/ou restaurar seu peso corporal e promover o desenvolvimento adequado de crianças e adolescentes, porém algumas restrições podem ser necessárias com base na intolerância individual^{14,39,50}.

As terapias nutricionais oral, enteral e parenteral podem ser necessárias durante as diferentes fases da DII. Quando a ingestão de calorias e proteínas não corresponde às necessidades de manutenção do peso corporal em adultos e crescimento adequado de crianças, alguma intervenção nutricional mais eficaz precisa ser considerada, como a administração de suplementos orais. Quando o risco de desnutrição persiste, os benefícios e os riscos de nutrição enteral ou parenteral devem ser considerados^{39,50}.

1.7.3.1 Terapia nutricional

Os principais objetivos da terapia nutricional (TN) são a manutenção e/ou recuperação do estado nutricional, a remissão da atividade da doença, a redução das indicações cirúrgicas e complicações pós-operatórias. As decisões sobre o uso adequado da TN exigem uma avaliação integrada do estado nutricional do doente, gravidade da doença, função do aparelho digestivo e necessidade de tratamento cirúrgico^{39,50}.

Geralmente, o uso da terapia nutricional artificial na DII está indicado quando o estado nutricional não pode ser mantido de forma adequada mediante a dieta oral convencional: na desnutrição grave, evidenciada pela alteração dos parâmetros nutricionais, e também nos doentes com desnutrição moderada que não apresentem uma ingestão oral adequada, seja por anorexia, aumento dos requerimentos, presença de má-absorção/má-digestão ou pelo aumento das perdas intestinais¹⁴. Nestes casos, a nutrição enteral, com fórmulas quimicamente definidas, frequentemente, é a técnica de eleição, seja suplementando a dieta normal (nutrição enteral parcial) ou em forma de nutrição enteral total, podendo ser administrada por via oral, por meio de sonda de alimentação ou outro acesso digestivo (gastrostomia, jejunostomia)³⁹.

Ainda existe um grupo importante de doentes que na primeira avaliação apresentam um estado nutricional normal ou quase normal, porém, nos mesmos, a gravidade da crise da doença pode ser, muito provável, que origine uma desnutrição a curto prazo, se não se iniciar uma terapia nutricional artificial, com fins de prevenção.

Como já comentado, em todas estas situações, a nutrição enteral é a terapia nutricional de primeira eleição, sempre que exista um trato gastrointestinal acessível, ao menos em parte, funcional^{50,90}, sendo a forma de administração contínua a com mais benefícios para o doente e, portanto a preconizada nestes casos⁹¹.

Em casos extremos, quando não é possível atender as necessidades nutricionais do paciente mediante nutrição enteral ou nos casos em que está contra-indicada a nutrição enteral, indica-se a nutrição parenteral. Em alguns pacientes deve considerar-se a necessidade de nutrição artificial (enteral ou parenteral) a domicílio⁹⁰.

As contra-indicações da nutrição enteral na DC são: a existência de fístulas intestinais de alto débito (fluxo), íleo paralítico, obstrução, perfuração intestinal, sepse intra-abdominal e hemorragia digestiva grave⁹². Em um estudo, a nutrição enteral mostrou-

se superior à nutrição parenteral nos pacientes com DII, pancreatite aguda, queimados e sépticos com um nível A de evidência⁹³.

Alguns casos especiais, como em múltiplas estenoses intestinais, que requerem uma dieta estrita sem resíduos, podem necessitar de nutrição enteral para manter um aporte protéico-calórico adequado. Por sua vez, os casos com múltiplas ressecções e síndrome de intestino curto podem requerer o uso combinado a domicílio de nutrição parenteral (para aportar as necessidades nutricionais) e nutrição enteral (para promover a adaptação do intestino remanescente)⁵⁰.

Embora, na fase aguda da doença, a desnutrição esteja presente em mais de 50% dos doentes com DII, principalmente com DC, na fase de remissão, hoje, é rara a existência de DPC.

Na fase de remissão da doença, a maioria dos doentes apresenta um estado nutricional, aparentemente, normal. Ainda que vários estudos tenham concluído que a nutrição enteral, suplementada depois da fase ativa, prolongue o intervalo livre de recidivas da doença⁹⁴, aconselha-se utilizar a nutrição enteral (suplementos orais ou por meio de sondas) ou suplementos vitamínicos somente na presença de déficits nutricionais. Nas remissões clínicas prolongadas (> 1 ano) e na ausência de déficits nutricionais, não há relatos de benefícios com o uso da nutrição enteral ou suplementos vitamínicos.

Quanto à utilização de fórmulas elementares ou fórmulas modificadas (com glutaminas, ácidos graxos ômega-3), os dados conhecidos ainda são contraditórios e não comprovam seus benefícios^{90,91}.

No período perioperatório, aconselha-se a utilização da nutrição enteral nos casos em que haja perda de peso e hipoalbuminemia prévia à cirurgia⁹¹.

Na CU, aconselha-se uma terapia nutricional especializada nos doentes em crise de CU, sobretudo, quando se prevê a necessidade de tratamento cirúrgico a curto prazo ou há DCP associada. Considera-se a nutrição enteral como a terapia de eleição na terapia nutricional da CU grave, a menos que existam contra-indicações⁹⁵, sendo elas: megacólon tóxico, íleo paralítico, hemorragia digestiva, obstrução e perfuração intestinal⁹².

1.7.3.2 O tratamento nutricional como terapia primária de suporte nutricional

A terapia nutricional como tratamento primário tem um repertório mais restrito e pode beneficiar grupos específicos de doentes, nos quais a nutrição atuará na melhora da

inflamação, por conseguinte, na melhora dos sintomas. O uso de nutrição enteral como tratamento primário é amplamente praticado na população pediátrica com DC^{14,50}.

Na DC, a nutrição enteral poderia exercer um efeito anti-inflamatório específico, e há estudos mencionando que poderia ser eficaz para induzir à remissão clínica nas fases de atividade da doença^{96,97}.

Ainda que três meta-análises dos múltiplos estudos controlados realizados tenham concluído que os corticoides são significativamente mais eficazes que a nutrição enteral para induzir à remissão da enfermidade, a taxa global de resposta à nutrição enteral total foi de 60%, uma cifra muito superior à resposta esperada com um placebo, mas não superior à resposta dos corticoides. Desse modo, são necessários mais trabalhos para definir com clareza outras possíveis indicações da nutrição enteral⁹⁰.

Entretanto, faz-se importante mencionar que cerca de 20-30% dos doentes tratados com corticoides desenvolvem corticoide-dependência, requerendo o uso contínuo destes fármacos para manter a remissão da doença. Esta situação obriga, com frequência, a administração de fármacos imunomoduladores como a azatioprina. Portanto, o tratamento das crises de atividade da DII com nutrição enteral, ainda que menos eficaz que o tratamento com corticoides, poderia estar indicado, sobretudo, nas crises iniciais com atividade leve-moderada, em doentes jovens, visto que pode atrasar a necessidade do uso de corticoides em muitos deles e o aparecimento de complicações que este tipo de fármaco possa desencadear⁹⁰.

A indicação de nutrição parenteral total como tratamento primário e o repouso do intestino na DII ativa aguda ainda são controversos, uma vez que o repouso intestinal total não é essencial para a remissão da doença⁵⁰.

Além disso, sabe-se que a nutrição parenteral exclusiva leva a profundas alterações morfofuncionais (atrofia da mucosa, a translocação bacteriana, alterações enzimáticas e hormonais, colestase hepática e disfunção dos macrófagos). Por esse motivo, ele foi perdendo espaço diante dos benefícios associados ao fornecimento de nutrientes diretamente na mucosa. Ademais, o uso de NPT acrescenta custos significativos e estende os dias de internação hospitalar, principalmente quando ocorrem complicações sépticas, metabólicas ou de acesso venoso⁵⁰.

O uso clínico e experimental de nutrientes tróficos, como glutamina, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e nutrientes imunomoduladores, como ácido graxo ômega-3, trouxeram novas perspectivas. Apesar de positivos resultados preliminares, mais ensaios

prospectivos e controlados são necessários para estabelecer o seu papel no manejo da DII^{39,98}.

1.8 Tratamento das DIIs com Azatioprina e 6-Mercaptopurina

O anti-metabólito 6-mercaptopurina (6-MP) e sua pró-droga, azatioprina (AZA), são análogos de purina que inibe o crescimento celular por interferir diretamente na síntese de ácidos nucleicos. Devido à sua capacidade de impedir a rápida proliferação celular, a qual agrava a maioria dos processos inflamatórios, essas drogas têm sido consideradas imunomoduladoras^{68,101}.

Estes agentes têm sido estudados para o tratamento das DIIs desde 1960, com múltiplos ensaios controlados e não-controlados demonstrando resultados favoráveis⁵. Assim, esses medicamentos tornaram-se uma importante opção terapêutica para pacientes com DII¹⁰¹. Meta-análises confirmam que estes fármacos oferecem uma vantagem significativa sobre o placebo na terapêutica de manutenção da remissão da doença^{84,102,103}, além de se mostrarem eficazes na doença fistulizante e na prevenção de recorrências pós-operatórias na DC^{104,105}.

AZA e 6-MP são considerados, atualmente, como o principal tratamento para pacientes com DC e CU que não respondem ao tratamento com corticoides (corticoide-resistente), ou nos casos em que não é possível interromper ou reduzir as doses de corticoides (corticoide-dependente)^{68,104,105}. Vários estudos confirmam a habilidade das tiopurinas como poupadores de esteroides¹⁰⁶.

Sua ação é realizada por meio dos metabólitos 6-tioguanina nucleotídeos (6-TGN), por mecanismos que permanecem não totalmente esclarecidos⁶⁸.

1.8.1 Metabolismo e mecanismo de ação

A 6-MP e AZA são pró-drogas inativas com sutis diferenças estruturais. AZA é o derivado nitromidazole da 6-MP⁶⁸, e, uma vez no organismo, sofre uma rápida conversão não-enzimática a 6-MP, a qual é subsequentemente metabolizada à ácido 6-tiúrico, 6-metil-mercaptopurina (6-MMP) e 6-tioguanina (6-TGN), por meio de uma série de reações anabólicas e catabólicas através das enzimas: xantina-oxidase, tiopurina metil-transferase (TPMT) e hipoxantina fosforribosil transferase^{101,107}. O ácido tiúrico e a 6-MMP são

considerados metabólitos inativos, enquanto que a 6-TGN possui propriedades imunomoduladoras e citotóxicas¹⁰⁷.

As três enzimas envolvidas no metabolismo da 6-MP permanecem em constante competição pelo substrato. Assim, a concentração dos metabólitos da 6-MP é baseada na concentração destas enzimas⁶⁸.

Os mecanismos moleculares exatos para os efeitos imunomoduladores e anti-inflamatório da AZA e da 6-MP são desconhecidos, mas provavelmente ocorrem por uma série de mecanismos. Os metabólitos ativos, 6-TGNs, atuam como antagonistas das purinas, interferindo na síntese de DNA e RNA, e repetições cromossômicas. AZA e 6-MP também inibem a proliferação de linfócitos T e B, interferindo com a citotoxicidade das células natural killer e reduzindo a função das células T-supressoras e imunidade mediada por células. Evidências recentes também sugerem que as propriedades imunossupressoras dessas drogas são mediadas, em parte, pela indução da apoptose de células-T^{12,102}. Os benefícios terapêuticos das tiopurinas melhor se correlacionam com a concentração do metabólito ativo 6-TGN¹⁰⁴.

A enzima tiopurina metiltransferase (TPMT) desempenha um papel crucial no metabolismo da 6-MP e AZA, realizando a metilação dos metabólitos da AZA com a formação de 6-TGN, sendo a atividade desta enzima determinante para a eficácia, e toxicidade das tiopurinas, particularmente, a leucopenia^{104,108}.

Assim, esta enzima pode apresentar variação como resultado de um polimorfismo genético de seus alelos, que influencia em sua atividade funcional. Aproximadamente 0,3% da população em geral tem atividade enzimática baixa ou ausente, 11% apresentam níveis intermediários (heterozigóticos TPMT-H/TPMT-L) e 89% possuem níveis de atividade enzimática normais a altos (homozigóticos para o tipo selvagem TPMT-H)¹⁰⁹.

Doentes com atividade enzimática baixa ou ausente apresentam um risco aumentado para mielossupressão com doses usuais de AZA, pois desviam o metabolismo da 6-MP para longe da 6-MMP e em direção a 6-TGN¹¹⁰. No entanto, apenas cerca de um quarto dos casos de leucopenia, na prática, estão associados com a presença de um destes polimorfismos genéticos¹⁰⁴.

Desse modo, mesmo sendo-se ciente que a maioria dos episódios leucopênicos nos doentes tratados com AZA/6-MP não é devido à deficiência de TPMT, contínuas monitorizações da contagem das células sanguíneas são mandatórias em todos os doentes recebendo esta medicação, independente da atividade da TPMT⁶⁸.

O conhecimento do genótipo da TPMT poderia ajudar a determinar a dosagem terapêutica ideal com a menor toxicidade droga-induzida¹¹¹.

Neste sentido, a fim de detectar os indivíduos que têm baixa atividade da enzima (ou que são homozigotos para a deficiência em TPMT) para evitar que a terapia com AZA ou 6-MP cause possíveis eventos adversos, a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) recomenda que os indivíduos sejam avaliados, quanto ao seu genótipo ou fenótipo da TPMT, antes do início da terapia com AZA ou 6-MP⁶⁸.

Indivíduos que tenham atividade da TPMT intermediária ou normal também necessitam avaliação frequente do hemograma completo, pois estas pessoas podem ainda desenvolver a mielossupressão subsequentes ao uso de AZA ou 6-MP¹⁰⁵.

1.8.2 Eficácia dos imunomoduladores e início de ação

A eficácia dos imunomoduladores AZA e 6-MP para a indução e manutenção da remissão das DIIs tem sido avaliada em uma série de ensaios clínicos controlados.

A meta-análise realizada por Pearson mostrou maior eficácia das tiopurinas na indução da remissão em relação ao placebo. As análises de Cochrane, publicadas por Prefontaine e outros, relataram uma resposta de 54% com as tiopurinas, comparada com 33% do grupo placebo. No entanto, o papel destes fármacos na doença ativa, ainda, é controverso¹⁰³.

O demorado início de ação da AZA e 6-MP torna limitado seu uso clínico no tratamento da doença ativa.

Em estudo sobre o tempo de resposta para a terapia com 6-MP em pacientes com DC, encontrou-se uma média de 3,1 meses, com 19% dos respondentes necessitando 16 semanas para obterem seu benefício¹¹². Este achado foi confirmado em uma meta-análise de ensaios placebo-controlados em pacientes com DC ativa, onde os benefícios clínicos consistentes foram observados com, pelo menos, 17 semanas de terapia com AZA ou 6-MP⁸⁴.

A razão para o início lento de ação desses medicamentos é pouco clara, e provavelmente se relaciona à sua farmacocinética¹⁰⁵.

Dessa forma, seu início de ação demorado muitas vezes impede o uso de tiopurinas na doença ativa moderada-grave, sendo necessária a introdução de terapias de indução alternativas, mais comumente corticosteroides e/ou IFX^{68,104}.

Mesmo em face da capacidade de resposta rápida dos corticosteroides, o perfil de toxicidade indesejável torna uma terapia de manutenção com estes fármacos inaceitável, elucidando assim, a importância da escolha de um tratamento “poupador de esteroide” apropriado¹⁰⁴.

Alguns estudos relatam a eficácia da combinação de esteroides e tiopurinas para a indução e manutenção de uma remissão livre de esteroides. Os resultados do estudo de Candy e colaboradores confirmam os benefícios das tiopurinas na redução de esteróides, mostrando uma vantagem terapêutica de 47% versus 7% do placebo, ao final de 15 meses, na manutenção da remissão em pacientes com DC. Assim, sugere que o uso de corticóides para a indução da remissão pode servir como uma ponte para a manutenção, a longo prazo, de uma remissão sem os mesmos, e com tiopurinas¹⁰⁶.

Uma vez alcançada a remissão da doença, estes fármacos também promovem a manutenção da remissão em pacientes com DC. Em uma meta-análise de Cochrane, realizada por Prefontaine¹⁰³ e outros, avaliando pacientes com DC em remissão, a terapia com AZA permitiu a manutenção da remissão em 71% comparado com 55% dos doentes que receberam placebo. De acordo com estudo de Hanauer e colaboradores⁴³, a 6-MP foi mais eficaz que o placebo na manutenção da remissão. No entanto, mais doentes parecem responder a AZA do que a 6-MP, podendo este resultado ser justificado pela baixa dose de 6-MP utilizada no estudo.

Quanto ao papel das tiopurinas na redução de corticoides, na mesma meta-análise de Cochrane¹⁰³, com pacientes com a doença em remissão, mas corticoide-dependentes, 87% dos doentes recebendo AZA foram capazes de reduzir ou descontinuar o uso de esteróides comparados com 53% dos doentes tratados com placebo. Na análise da Cochrane, por Sandborn⁸⁴, essa redução de corticoides foi alcançada em 65% dos doentes com DC ativa, tratados com AZA/6-MP, em comparação com 36% dos doentes tratados com placebo. A redução da dose de esteroides foi para menos de 10 mg / dia⁸⁴. Em cinco ensaios clínicos desta meta-análise, com pacientes com doença ativa, os imunomoduladores reduziram o consumo de corticoides em 65% *versus* 39% que receberam placebo.

É importante citar que o benefício destes agentes é dependente da dose utilizada, sendo reportadas respostas estatisticamente significantes em doses acima de 2,0mg/kg/dia e mais ainda em doses de 2,5mg/kg/dia¹⁰².

Outro importante benefício da AZA e da 6-MP ocorre na cicatrização de fístulas. Em uma das primeiras citações sobre o uso de AZA na DC, uma grande melhoria nas fístulas foi observada em todos os seis doentes analisados¹¹³. No estudo de Present¹¹², um ensaio randomizado, controlado, com 6-MP, 1,5 mg/kg/dia, resultou no fechamento completo em 31% das fístulas em comparação com 6% das fístulas nos doentes que recebem a terapia placebo. Nas análises de Cochrane (por Prefontaine)¹⁰³, relataram uma resposta de 55% com AZA/6-MP *versus* 29% com o placebo, na cicatrização de fístulas.

As tiopurinas são modestamente eficazes para diminuir a recorrência pós-operatória, clínica e endoscópica, em pacientes com DC. O uso destes agentes deve ser considerado para doentes com alto risco de recorrência pós-operatória, aos quais a reincidência teria efeitos deletérios⁶⁸. A padronização de cuidados ainda não propôs o uso regular das tiopurinas como profilaxia pós-operatória¹⁰⁴.

Os dados sobre a eficácia da AZA e 6-MP na indução e manutenção da remissão da doença são similares na DC e CU, porém com menos clareza para a CU⁶⁸. Apesar da generalizada aceitação destes fármacos para o tratamento de doentes com CU, especialmente nos doentes corticoide-dependentes, ainda há poucas evidências para apoiar a sua eficácia global ou para delinear um efeito dose-dependente na CU⁶⁸.

Até a presente data, foram oito ensaios clínicos controlados avaliando a eficácia de AZA para o tratamento da CU ativa. Uma dosagem ideal para o tratamento da CU não foi determinada. Os dois primeiros ensaios clínicos controlados avaliando AZA como uma terapia de indução para o tratamento da CU ativa relataram resultados conflitantes¹⁰¹. Em contraste, existem boas evidências sobre o uso da AZA e 6-MP na redução de corticoides.

1.8.3 Dose recomendada

Com base nos resultados dos ensaios clínicos, as doses mais eficazes parecem ser: AZA 2,0-3,0mg/kg e 6-MP 1,0-1,5mg/kg, independente da distribuição da doença, embora ainda não tenha sido feita uma comparação com doses diferentes ou um estudo comparativo avaliando a eficácia da 6-MP *versus* AZA em pacientes com DII. Ademais, ainda não foi bem determinada a melhor forma de iniciar a terapêutica: dose escalonada no início, até chegar a 2,0-3,0mg/kg/dia ou começar imediatamente com a dose calculada por kg de peso⁶⁸.

1.8.4 Efeitos adversos

Os efeitos adversos relacionados com os imunomoduladores AZA e 6-MP podem levar a descontinuidade do tratamento em 20% dos pacientes com DII¹¹⁴. Tais efeitos podem ser categorizados como: não dose-dependentes (alérgicos ou idiossincrásicos) e dose-dependentes^{73,108,114}.

As reações alérgicas ocorrem em aproximadamente 5 a 10% dos doentes, tornando-os incapazes de tolerar a AZA, independentemente da dose e do metabolismo individual da droga¹⁰⁴. Estas reações ocorrem comumente dentro de duas a quatro semanas após o início do tratamento e incluem: mal-estar, febre, náuseas, *rash* cutâneo, dor abdominal, pancreatite e algumas formas de hepatite. Sendo a pancreatite a reação alérgica mais frequente com a AZA. Certa proporção de doentes que experimentam uma reação alérgica inicial à AZA poderá ser retratada com sucesso com 6-MP ou outro tipo de imunomodulador. A teoria é que o doente é reativo ao anel imidazólico encontrado na AZA, mas não na 6-MP, no entanto esta mudança não é recomendada para pacientes que tiveram pancreatite¹⁰⁴.

A principal preocupação quanto aos efeitos dose-dependente da 6-MP e AZA é a mielossupressão, ocorrendo em 2-5% dos doentes tratados com esses agentes. Esse efeito é relacionado à dose e é controlado com redução da dose ou com a retirada da droga. A leucopenia é a apresentação mais comum desse efeito hematológico⁶⁸. Desse modo, a monitorização de rotina para a toxicidade hematológica é recomendada para pacientes com DII, tratados com tais imunomoduladores¹⁰¹.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Este trabalho tem como objetivo principal analisar, retrospectivamente, e descrever o estado nutricional dos doentes com Colite Ulcerativa e Doença de Crohn após 18 meses de tratamento com os imunomoduladores azatioprina e 6-mercaptopurina, segundo análise de variáveis bioquímicas e antropométrica.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos do trabalho se detalham por:

- Comparar e analisar os parâmetros bioquímicos, hemoglobina, linfócitos, PCR, albumina, ferro e colesterol ao iniciar o tratamento imunomodulador com suas medições ao fim de 18 meses.

- Comparar e analisar os valores do parâmetro antropométrico, IMC, ao iniciar o tratamento com os imunomoduladores, com seus valores ao fim de 18 meses de tratamento com os mesmos.

- Correlacionar os distintos parâmetros (bioquímicos e antropométrico) com o diagnóstico e sexo a fim de verificar se as eventuais alterações nos mesmos são diferentes entre os diagnósticos DC e CU, e entre homens e mulheres.

- Caracterizar e descrever o perfil dos doentes com DII tratados com os referidos imunomoduladores, acompanhados ambulatorialmente na unidade de DII do hospital clínico *San Carlos* em Madri.

HIPÓTESE

Os doentes afetados pela DII, submetidos ao tratamento com os imunomoduladores AZA e 6-MP, apresentam uma melhora no estado nutricional.

3 JUSTIFICATIVA

A desnutrição promove um atraso na recuperação da doença, da cirurgia, e na cicatrização, consequências que estão associadas com estadias hospitalares mais prolongadas e maiores custos de saúde. Além disso, a desnutrição pode promover a atrofia das vilosidades e comprometer a absorção de nutrientes⁵³.

As causas da desnutrição nas DIIs são múltiplas e incluem a ingestão deficiente, incapacidade de digestão e absorção de nutrientes e aumento das necessidades de nutrientes. Perda de peso e hipoalbuminemia são características comuns da CU e da DC, além de outras deficiências. Por outro lado, a desnutrição é uma das complicações da DII, uma vez que o processo inflamatório da mucosa impede a absorção adequada de nutrientes, além dos inúmeros outros fatores que contribuem neste contexto para o desenvolvimento da desnutrição e piora do quadro clínico do doente.

A 6-mercaptopurina e sua pró-droga, azatioprina, são análogas de purinas que inibem o crescimento de células, interferindo diretamente com a síntese de ácidos nucleicos. Devido à sua capacidade de impedir a proliferação de células que agravam processos inflamatórios, essas drogas têm sido mostradas com capacidade imunomoduladora¹⁰⁰.

Neste momento, estes fármacos parecem ser agentes efetivos para a manutenção da remissão e também podem ser eficazes como poupadores de esteroides.

Inúmeros estudos relatam a eficácia dos imunomoduladores na manutenção da remissão da doença, possibilitando, assim, a melhora nutricional do doente.

O melhor conhecimento a respeito do impacto da terapia medicamentosa no estado nutricional destes doentes torna o estudo de fundamental importância, uma vez que, mantendo a remissão clínica da doença, possibilita-se a recuperação da mucosa intestinal, pós reação inflamatória, e por conseguinte, melhores condições de ingestão e absorção dos nutrientes da dieta, favorecendo, então, o seu estado nutricional e melhorando o prognóstico da doença.

Ademais, conhecendo o impacto da terapia medicamentosa em estudo será possível melhor conduzir a evolução clínica dos pacientes com DII, por intermédio de uma orientação nutricional específica e melhor adequação da terapia e dose medicamentosa.

Em face do exposto e devido à escassez de estudos que contemplam o estado nutricional de doentes adultos após tratamento com esses imunomoduladores, é que se propôs e se justifica este estudo.

4 PACIENTES E MÉTODO

4.1 População de pacientes e local do estudo

Foram inseridos neste estudo 148 pacientes, partindo inicialmente de uma base de dados com 411 pacientes afetados pela Doença Inflamatória Intestinal (DII), sob tratamento com os imunomoduladores Azatioprina e 6-Mercaptopurina, acompanhados em consultas ambulatoriais na Unidade de DII do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Clínico San Carlos, de Madrid. O número de doentes incluídos neste trabalho foi definido após aplicação dos critérios de elegibilidade adotados para o mesmo, os quais serão detalhados mais adiante.

4.1.1 Caracterização da população

Dos 148 doentes incluídos no estudo, 87 (58,8%) eram do sexo masculino e 61 (41,2%) do sexo feminino.

Em relação ao diagnóstico, 97 (65,5%) doentes padeciam de Doença de Crohn, dentre os quais, 44 (45,4%) eram do sexo feminino de 22 a 63 anos, e 53 (54,6%) homens de 21 a 67 anos; e 51 (34,5%) padeciam de Colite Ulcerativa, sendo 17 (33,3%) mulheres de 18 a 71 anos, e 34 (66,7%) homens de 16 a 72 anos.

A média de idade da população global, ao início do tratamento com imunomoduladores, foi de 36,4 anos, enquanto a média de idade desta população, no momento em que foi feito o diagnóstico de DII, foi de 29 anos. Na tabela, a seguir, demonstram-se, por enfermidade, as médias das idades ao iniciar o tratamento e ao diagnóstico.

Tabela 1. Distribuição das idades médias por diagnóstico em dois momentos da doença

Diagnóstico	Idade média ao diagnóstico (anos)	Idade média ao início do tratamento (anos)
Colite Ulcerativa	31,8	38,3
Enfermidade de Crohn	27,6	35,4

4.2. Seleção de pacientes e período de estudo

Foram recolhidos e analisados, retrospectivamente, dados clínicos, de janeiro de 1993 a maio de 2007, de pacientes com DII tratados com AZA e 6-MP, por corticodependência ou refratariedade a corticoides. As fontes dos dados resultam das histórias informatizadas e não-informatizadas disponíveis na Unidade de DII e do arquivo central do hospital.

Foi elaborada uma base de dados no Software Microsoft Office Excel para o armazenamento dos dados, onde os mesmos foram correlacionados e analisados estatisticamente.

A coleta das informações foi realizada entre o período de outubro de 2008 e fevereiro de 2009 e priorizou a obtenção dos dados em dois momentos: 1º) ao início do tratamento com os imunomoduladores e 2º) ao final de 18 meses de tratamento com os mesmos.

Os doentes selecionados se encontravam em acompanhamento ambulatorial ou já haviam passado, em algum momento, pelas consultas na unidade de DII.

Na seleção dos doentes, foram levantados dados com relação aos critérios de elegibilidade, história clínica (cirurgia), sexo, número de registro, data de nascimento, diagnóstico, idade ao início do tratamento imunomodulador, idade no momento do diagnóstico, tipo de imunomodulador, dose no início e ao final de 18 meses de tratamento, fenótipo localização da Doença de Crohn, fenótipo extensão da Colite Ulcerativa, data do diagnóstico, peso ao início do tratamento, peso ao final de 18 meses de tratamento, altura e parâmetros bioquímicos (hemoglobina, albumina, linfócitos, proteína C reactiva, ferro e colesterol) ao início do tratamento e ao final de 18 meses. Além destes dados, pretendia-se obter o fenótipo de comportamento da DC e as manifestações extraintestinais de ambas as enfermidades, entretanto não foi possível abarcá-los pela insuficiência de informações disponíveis quanto a estes dados. Para a classificação das enfermidades quanto aos fenótipos, utilizou-se a classificação elaborada pelo comitê da OMGE apresentada no Congresso Mundial de Gastroenterologia, em Viena, e revisada no Congresso de Montreal, em 2005. Quanto ao IMC, foi utilizada a classificação deste parâmetro, preconizada pela OMS.

Os Critérios de inclusão no estudo foram:

- a) Pacientes diagnosticados com Doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa);
- b) Pacientes que fizeram uso dos imunomoduladores Azatioprina ou 6-Mercaptopurina por um período ininterrupto de 18 meses;
- c) Pacientes com dependência a corticoide ou refratariedade a esta droga; e
- d) Pacientes em acompanhamento ambulatorial ou que já haviam passado, em algum momento, pelas consultas na unidade de DII.

Os pacientes foram excluídos caso:

- a) Não houvessem cumprido um mínimo de 18 meses de uso dos imunomoduladores;
- b) Mulheres que ficaram grávidas durante o tratamento;
- c) Pacientes com diagnóstico de Colite Indeterminada;
- d) Pacientes que não possuíam todas as informações necessárias para o estudo;
- e) Pacientes que descontinuaram o uso dos imunomoduladores antes de 18 meses;
- e
- f) Pacientes hospitalizados ou que precisaram ser internados durante o tratamento.

4.3 Dose medicamentosa

Tabela 2. Doses médias em mg/kg de peso por diagnóstico e sexo, ao início e final de 18 meses

Medicamento	DC inicial		DC final*		CU inicial		CU final*	
	H	M	H	M	H	M	H	M
AZA	1,24	1,30	1,93	2,10	1,40	1,50	1,80	2,00
6-MP	0,70	1,40	2,10	1,40	0,85	1,00	1,03	1,45

H – homens; M – mulheres; DC- Doença de Crohn; CU – Colite Ulcerativa; AZA – azatioprina; 6-MP – 6-mercaptopurina.

*após 18 meses de tratamento.

Globalmente, a dose média diária de AZA, ao início do tratamento, era de 87mg e 64mg/dia de 6-MP. E, ao final de 18 meses, a dose média, 134mg e 82mg respectivamente.

A dose média inicial de AZA por kg de peso foi de 1,36mg/kg/dia e a média final 1,96mg/kg/dia; e de 6-MP 1,0mg/kg/dia inicial e 1,5mg/kg/dia ao final dos 18 meses analisados.

Discriminando por diagnóstico e fármaco, a dose média de AZA, na DC, foi de 84mg; e 90mg/dia na CU. Ao final dos 18 meses de análise, a dose média foi de 137 e 120mg/dia respectivamente. Quanto a 6-MP, 80mg foi a dose média diária inicial na DC; e 69mg na CU. A dose média final, na DC, foi de 150mg de 6-MP; e, na CU, foi de 76mg/dia.

4.4 Desenho do estudo

O desenho do estudo caracterizou-se por um estudo do tipo retrospectivo, longitudinal e descritivo de pacientes com DII, em uso dos imunomoduladores AZA e 6-MP.

4.5 Variáveis do estudo

As variáveis do trabalho foram: medicação imunomoduladora, parâmetros nutricionais (IMC, Albumina e contagem total de linfócitos) e parâmetros laboratoriais (Hemoglobina, PCR, Colesterol, ferro).

4.6 Análise estatística

Análise descritiva

As variáveis qualitativas se apresentam com sua distribuição de frequências. As variáveis quantitativas se resumem com sua média e desvio padrão (DP). As variáveis quantitativas que mostram uma distribuição assimétrica se resumem com a mediana e a faixa interquartil (FIQ).

Comparação entre o momento inicial e final

Compararam-se as médias das variáveis entre o momento inicial e final do estudo mediante o teste paramétrico t-Student para dados emparelhados. Calcularam-se as diferenças de médias junto a seus intervalos de confiança de 95%.

Para avaliar se a alteração nos parâmetros entre o momento inicial e final era diferente em função do tipo de diagnóstico e do sexo, realizou-se uma análise da variância para medidas repetidas (ANOVA) introduzindo os valores iniciais e finais, e como fator intersujeito, o diagnóstico ou o sexo. Se o nível de significância estatística da interação resulta estatisticamente significativo ($p < 0,05$), a alteração produzida nos parâmetros entre o momento inicial e final mostra diferenças entre o fator intersujeito avaliado.

Para todos os testes o nível de significância estatística foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$). O processamento e análise dos dados realizaram-se mediante o programa estatístico SPSS 15.0.

5 RESULTADOS

Neste estudo, foram pesquisados, além dos parâmetros nutricionais e bioquímicos, que podem refletir o estado nutricional dos pacientes com DII, alguns aspectos importantes para a classificação destas enfermidades de acordo com as normas elaboradas pela Organização Mundial de Gastroenterologia (OMGE), no Congresso Mundial de Viena, e revisadas no Congresso Mundial de Montreal (2005), possibilitando, dessa forma, verificar e descrever o perfil da população em estudo. Inicialmente, segue-se a descrição fenotípica da população analisada e, em seguida, verificam-se os resultados da análise dos parâmetros já referidos.

5.1 Estudo fenotípico da população

5.1.1 Doença de Crohn

No estudo fenotípico da população, foram pesquisados, retrospectivamente, dois aspectos importantes para a classificação da DC, sendo eles o fenótipo “localização da doença” e o fenótipo “idade ao momento do diagnóstico”, segundo a Classificação de Montreal. Os dados sobre comportamento ou padrão clínico da doença também foram examinados, porém, devido ao reduzido número de informações obtidas, optou-se por enfocar apenas nos fenótipos localização e idade ao diagnóstico.

Dessa forma, estão descritas, na tabela 3, a distribuição dos pacientes com DC, segundo o fenótipo “localização da enfermidade”. Assim, pode-se verificar que a maioria dos doentes pertence à classe L1, ou seja, apresentam o íleo afetado, seguida pela forma L3, ou seja, íleo e cólon comprometidos simultaneamente, e L2, restrito ao cólon.

Tabela 3. Distribuição por fenótipos localização da Doença de Crohn

Classificação de Montreal	Frequência (N=93*)	Porcentagem
L1	42	45,1%
L2	12	12,8%
L3	36	38,7%

L4	0	0,0%
L1 + L4	2	2,2%
L2 + L4	0	0,0%
L3 + L4	1	1,2%

L1 – Íleo terminal; L2 – Cólon; L3 – Íleo-cólon; L4 – Proximal (TGI superior); L1+L4 – Íleo terminal + TGI superior; L2+L4 – Cólon + TGI superior; L3+L4 – Íleo-cólon + TGI superior * Em quatro doentes não foi encontrada a informação sobre a localização da inflamação.

Na tabela 4, demonstra-se a distribuição do fenótipo “idade dos pacientes com DC no momento da descoberta da doença”, dado importante para estudos epidemiológicos que descrevem o perfil da população afetada pela enfermidade. Verifica-se, então, a maior frequência do fenótipo A2, concordando com os dados da literatura sobre a faixa etária mais afetada pela DC. A média de idade dos pacientes com DC, quando receberam o diagnóstico, foi de 27,6 anos.

Tabela 4: Distribuição dos doentes com DC, segundo o fenótipo idade ao diagnóstico

Idade ao diagnóstico	Frequência (N=59)	Porcentagens
Classificação de Montreal		
A1: < 16 anos	4	4,1%
A2: 17- 40 anos	51	52,6%
A3: > 40 anos	4	4,1%

5.1.2 Colite Ulcerativa

Quanto à Colite Ulcerativa, foram pesquisados dados sobre o fenótipo “extensão da doença”, sendo verificado como o fenótipo mais frequente o de Colite Ulcerativa Esquerda (54,9%), seguido pelo fenótipo Colite Ulcerativa Extensa ou Pancolite com 43,1% dos doentes, conforme se visualiza na tabela seguinte.

Tabela 5. Distribuição dos fenótipos da Colite Ulcerativa

Classificação de Montreal	Frequência (N=51*)	Porcentagem
E1 – Protite	1	2%
E2 - Colite Esquerda ou Distal	28	54,9%
E3 - Colite extensa ou Pancolite	22	43,1%

*número total de pacientes com colite ulcerosa

Protite Ulcerativa – envolvimento limitado ao reto, extensão da inflamação não ultrapassa a junção retosigmoide.

Colite Ulcerativa Esquerda ou Distal – inflamação limitada ao cólon esquerdo: o limite superior da inflamação não supera o ângulo esplênico.

Colite Ulcerativa Extensa ou Pancolite – envolvimento estende além do ângulo esplênico.

5.2 Tratamento com Imunomoduladores

Quanto ao uso dos imunomoduladores AZA e 6-MP, verificou-se que a grande parte, em torno de 86% da população global, fazia uso de AZA, conforme exposto na tabela 6. Separando-se por enfermidade, também, é possível visualizar tal superioridade quanto à porcentagem de doentes em uso de AZA durante os 18 meses avaliados, ou seja, 76,5% dos doentes com CU e quase 92% dos doentes com DC utilizaram AZA.

Tabela 6. Distribuição do uso dos imunomoduladores na população global e por diagnóstico

Medicamento	Frequência	Porcentagem
CU + DC (N=148)		
Azatioprina	128	86,5%
6-Mercaptopurina	20	13,5%
CU (N=51)		
Azatioprina	39	76,5%
6-Mercaptopurina	12	23,5%
DC (97)		
Azatioprina	89	91,8%
6-Mercaptopurina	8	8,2%

5.3. Cirurgia

Diante da base de dados que se dispunha para o estudo, alguns aspectos importantes não puderam ser encontrados de maneira totalitária, ou seja, alguns dados não constavam nos registros médicos disponíveis. Neste contexto está incluído o dado “Cirurgia”, pois, a muitos doentes, não constava tal informação. Desse modo, ante aos dados obtidos sobre cirurgia, permitiu-se verificar uma frequência de 24 (16,2%) pacientes de um total de 148 incluídos na pesquisa, os quais haviam sido submetidos a uma intervenção cirúrgica devido à DII. Em muitos prontuários médicos não constava tal informação, sendo, assim, não se pode ter este dado como a frequência de cirurgias dos doentes da unidade de DII estudada em virtude do reduzido número de informações alcançadas sobre este dado. Mesmo com pequena amostra de doentes que constavam o dado “cirurgia”, pôde ser observado que, dos 24 pacientes submetidos à cirurgia por causa da patologia, 20 (83%) apresentavam DC e 4 (17%) CU, dado que coincide com os relatos de outros autores. Assim referida uma maior percentagem de pacientes com DC que passam por cirurgia em algum momento da sua doença, em relação aos doentes com CU.

5.4. Estudo dos parâmetros na população global e em cada grupo diagnóstico

Neste tópico, estão apresentados, por grupos, os resultados do estudo dos parâmetros com a finalidade de melhor visualização e comparação das variações encontradas.

Analisando a população total, sem distinção por diagnóstico, dentre os parâmetros propostos neste trabalho, verifica-se que o colesterol foi o único a não apresentar alterações estatísticas significantes ($p=0,3$) após 18 meses de uso dos imunomoduladores AZA e 6-MP. Além disso, a mudança observada, ao longo deste período de tratamento, foi um aumento dos seus valores, como exposto na tabela 7. O restante dos parâmetros obteve alterações significantes quando se considera a amostra global, sendo que os seus valores médios finais encontraram-se dentro da faixa de normalidade aceita para cada parâmetro.

Quando se estratifica a população em função do grupo diagnóstico, verificam-se, nos doentes com CU, que, além do colesterol, a alteração encontrada no valor médio final da PCR também não foi estatisticamente significativa ($p=0,1$). No entanto, para os outros

parâmetros pode-se constatar uma diferença significativa para este grupo diagnóstico, segundo demonstração na tabela 8.

Na análise dos parâmetros dos pacientes com DC (Tabela 9), observa-se que, assim como na população global e nos pacientes com CU, a alteração no valor médio de colesterol também não apresentou diferença significativa. Ademais, apesar do incremento verificado no valor médio de IMC, este também não foi estatisticamente significativo. Já nos demais parâmetros, foi possível confirmar que a mudança produzida foi significativa, conforme análise estatística.

Tabela 7. Análise da alteração dos parâmetros na população global

Parâmetro	Média Inicial (DP)	Média final (DP)	Diferença das médias	P
IMC(N=63)	23,1 (3,4)	23,9 (3,3)	0,8 (1,4-0,8)	0,012
Albumina(N=64)	4,0 (0,5)	4,4 (0,4)	0,4 (0,5-0,3)	< 0,001
Linfócitos(N=113)	2483,4 (1067)	1415,7 (611,3)	1067,7(871-1264)	< 0,001
PCR(N=89)	1,7 (2,2)	0,8 (1,2)	0,9 (0,4-1,5)	0,001
HGB(N=142)	13,1 (1,8)	13,8 (1,4)	0,7 (0,9-0,4)	< 0,001
Ferro(N=86)	61,4 (37,6)	84,3 (41,8)	22,9 (32,6-13,1)	< 0,001
Colesterol(N=89)	179,9 (36,4)	184,3 (36,6)	4,4 (12,7-3,9)	0,292

IMC (kg/m²) – Índice de Massa Corporal; Albumina (g/dL); Linfócitos (cel/mm³); PCR (mg/dL) – Proteína C Reativa; HGB (g/dL) – Hemoglobina; Ferro (µg/dL); Colesterol (mg/dL).

Tabela 8. Diferença entre os valores médios dos parâmetros IMC, HGB, Linf, PCR, ferro, Albumina e Colesterol nos doentes com Colite Ulcerativa.

Parâmetro	Média Inicial (DP)	Média final (DP)	Diferença das médias	P
IMC (N=23)	22,53 (3,58)	23,60 (3,01)	1,07	0,011

Albumina (N=24)	3,98 (0,64)	4,47 (0,33)	0,48	0,002
Linfócitos. (N=42)	2553 (1044)	1379 (539)	- 1174,52	< 0,001
PCR (N=35)	1,35 (1,57)	0,76 (1,56)	- 0,59	0,140
HGB (N=48)	13,20 (1,85)	13,90 (1,37)	0,7	0,004
Ferro (N=34)	68,44 (43,67)	92,64 (45,08)	24,2	0,003
Colesterol (N=35)	181,50 (33,61)	185,00 (31,08)	3,51	0,542

IMC (kg/m²) – Índice de Massa Corporal; Albumina (g/dL); Linfócitos (cel/mm³); PCR (mg/dL) – Proteína C Reativa; HGB (g/dL) – Hemoglobina; Ferro (µg/dL); Colesterol (mg/dL).

Tabela 9: Diferenças entre os valores médios dos parâmetros IMC, HGB, Linf, PCR, ferro, Albumina e Colesterol nos doentes com Doença de Crohn

Parâmetro	Média Inicial (DP)	Média final (DP)	Diferença das médias	P
IMC (N=40)	23,51 (3,34)	24,15 (3,46)	0,65	0,147
Albumina (N=40)	4,01 (0,50)	4,39 (0,39)	0,38	< 0,001
Linfócitos (N=71)	2441,7 (1088,5)	1437,2 (653)	- 1004,5	< 0,001
PCR (N=54)	1,98 (2,54)	0,78 (1,03)	- 1,20	0,002
HGB (N=94)	13,04 (1,73)	13,72 (1,48)	0,68	0,001
Ferro (N=52)	56,83 (32,73)	78,83 (39,03)	22,00	0,001
Colesterol (N=54)	181,50 (33,61)	185,00 (31,08)	3,51	0,542

IMC (kg/m²) – Índice de Massa Corporal; Albumina (g/dL); Linfócitos (cel/mm³); PCR (mg/dL) – Proteína C Reativa; HGB (g/dL) – Hemoglobina; Ferro (µg/dL); Colesterol (mg/dL).

5.5 Estudo de correlação dos parâmetros IMC, Albumina, Linfócitos, Hemoglobina, PCR, ferro e colesterol com o diagnóstico e o sexo

Neste tópico correlaciona-se cada parâmetro com os diagnósticos DC e CU e com o sexo a fim de verificar se, no parâmetro estudado, a alteração observada foi estatisticamente diferente em função do diagnóstico, e se foi diferente entre homens e mulheres.

5.5.1 Índice de Massa Corporal (IMC)

Na tabela 10, apresenta-se a análise das alterações observadas no IMC, após 18 meses de tratamento, com os imunomoduladores em consideração neste estudo.

Comparando-se as médias iniciais e finais dos doentes, verifica-se que, nos três grupos (CU, DC e Global), houve um incremento no valor médio de IMC, sendo este, estatisticamente, significativo nos doentes com CU ($p=0,011$) e na população global ($p=0,012$), no entanto, não houve diferença significativa entre os valores de IMC iniciais e finais nos pacientes com DC ($p=0,147$). Apesar disso, houve um aumento na média final de IMC destes doentes, e seus valores se encontram dentro dos padrões de normalidade aceitos para o parâmetro.

No seguimento da mesma tabela 10, também se pode observar a correlação das mudanças encontradas neste parâmetro com o diagnóstico e o sexo. Desse modo, verifica-se que apesar de ter ocorrido um aumento nos valores médios de IMC nos dois diagnósticos, este aumento não foi diferente entre o grupo com CU e DC, ou seja, o IMC não se alterou em função do grupo diagnóstico ($p \text{ interação}=0,513$). A alteração que se produziu no IMC é similar na DC e na CU.

Da mesma forma, observou-se que o incremento no IMC foi estatisticamente similar entre os sexos ($p \text{ interação}=0,148$), ou seja, o IMC não se modificou nos doentes de sexo masculino de forma diferente que nos de sexo feminino.

Tabela 10. Valores do IMC (kg/m²) em função do diagnóstico e sexo

	N	Média Inicial (DP)	Média Final (DP)	Diferença das médias (IC 95%)	P	P Interação
DC+CU	63	23,1 (3,4)	23,9 (3,3)	0,8(1,4-0,8)	0,012	-
Diagnóstico						
DC	40	23,5 (3,3)	24,1 (3,5)	0,6 (1,5-0,2)	0,147	0,513
CU	23	22,5 (3,6)	23,6 (3,0)	1,1(1,9-0,3)	0,011	0,513
Sexo						
Homens	41	24,0 (3,3)	25,1 (2,8)	1,1 (1,8-0,5)	0,001	0,148
Mulheres	22	21,5 (3,1)	21,7 (2,9)	0,2 (1,5-1,1)	0,769	0,148

IMC – Índice de Massa Corporal; CU – Colite Ulcerativa; DC – Doença de Crohn; DP – desvio padrão; IC – intervalo de confiança

5.5.2 Albumina

Analisando globalmente (DC+CU) os valores de albumina sérica, verifica-se que houve um incremento em seu valor, sendo este, estatisticamente significativo, como já referido anteriormente (Tabela 7) e demonstrado novamente na tabela 11 para fins de comparação com os demais resultados. Na sequência da tabela 11, ao analisar-se a alteração do nível de albumina em cada grupo, constata-se que a variação produzida, entre o momento prévio e após 18 meses de tratamento, em função do tipo de diagnóstico e do sexo, não apresentou diferenças estatisticamente significativas (ver *p* interação), em outras palavras, o incremento da albumina sérica apresentou-se indiferente em termos de grupo diagnóstico e do sexo. Identifica-se, na tabela abaixo, o *p* interação, que representa a correlação referida.

Tabela 11. Valores da Albumina (g/dL) em função do diagnóstico e sexo

	N	Média Inicial (DP)	Média Final (DP)	Diferença das médias (IC 95%)	P	P Interação
DC+CU	64	4,0 (0,6)	4,4 (0,4)	0,4 (0,6-0,3)	< 0,001	-
Diagnóstico						
DC	40	4,0 (0,5)	4,4 (0,4)	0,4 (0,5-0,2)	< 0,001	0,508
CU	24	4,0 (0,6)	4,5 (0,3)	0,5 (0,8-0,2)	0,002	0,508
Sexo						

Homens	36	4,1 (0,5)	4,5 (0,3)	0,4 (0,6-0,3)	< 0,001	0,691
Mulheres	28	4,0 (0,6)	4,4 (0,4)	0,4 (0,6-0,1)	0,003	0,691

CU – Colite Ulcerativa; DC – Doença de Crohn; DP – desvio padrão; IC – intervalo de confiança

5.5.3 Linfócitos

Quanto à contagem sérica de linfócitos, os pacientes com DC e CU apresentavam valores normais de linfócitos no momento anterior ao tratamento, resultado que foi revertido em linfopenia, como se verifica em todos os valores médios de linfócitos dos doentes. As médias dos valores de linfócitos apresentaram redução significativa após 18 meses de tratamento imunomodulador, tanto na população global quanto em cada enfermidade separadamente, conforme se demonstra na tabela 12. Ao mesmo tempo, pode-se constatar, ainda, segundo a mesma tabela, que a variação entre o valor anterior e após 18 meses de tratamento, de acordo com o tipo de diagnóstico e sexo, não apresentou diferenças significativas, isto é, a redução dos valores médios de linfócitos foi indiferente em função do grupo diagnóstico e do sexo (p interação=0,410; p interação=0,689).

Tabela 12. Valores dos Linfócitos (cel/mm³) em função do diagnóstico e sexo

	N	Média Inicial (DP)	Média Final (DP)	Diferença das médias (IC 95%)	P	P Interação
DC+CU	113	2483,4 (1068,9)	1415,7 (611,3)	1067,7 (871- 1264,3)	<0,001	-
Diagnóstico						
DC	71	2441,7 (1088,5)	1437,2 (652,9)	1004,5 (743,5- 1265,4)	<0,001	0,410
CU	42	2553,8 (1044,2)	1379,3 (539,2)	1174,5 (871,4- 1477,6)	<0,001	0,410
Sexo						
Homens	66	2413,3 (1044,5)	1379,4 (602,4)	1033,9 (774,7- 1293,1)	<0,001	0,689
Mulheres	47	2581,7 (1106)	1466,6 (626,4)	1115,1 (802-1427,8)	<0,001	0,689

CU – Colite Ulcerativa; DC – Doença de Crohn; DP – desvio padrão; IC – intervalo de confiança

5.5.4 Proteína C Reativa (PCR)

Quanto à PCR, nas duas enfermidades, houve redução nos seus valores médios e, por conseguinte, na população global, segundo apresentação na tabela 13. Quando se atenta à diferença das médias entre os grupos, verifica-se que os doentes com CU possuíam uma média inicial de PCR bastante inferior à média dos pacientes com DC. Os valores finais das duas enfermidades apresentaram-se equiparados, porém a alteração encontrada nos pacientes com CU não foi estatisticamente significativa ($p=0,1$). Na mesma tabela, também, pode-se verificar a correlação entre as diferenças encontradas neste parâmetro com o tipo de enfermidade e com o sexo do doente. Dessa forma, vê-se que os resultados desta correlação, assim como no IMC, na albumina e nos linfócitos, não são estatisticamente significantes, com p interação=0,578 e $p=0,790$ para grupo diagnóstico e sexo respectivamente. Isso indica que não há diferenças nas mudanças verificadas na PCR, em termos de diagnóstico, e da mesma forma não há distinção entre as alterações observadas entre homens e mulheres.

Tabela 13. Valores da PCR (mg/dL) em função do diagnóstico e sexo

	N	Média Inicial (DP)	Média Final (DP)	Diferença das médias (IC 95%)	P	P Interação
DC+CU	89	1,7 (2,2)	0,8 (1,2)	- 0,9 (0,4-1,5)	0,001	-
Diagnóstico						
DC	54	2,0 (2,5)	0,8 (1,0)	- 1,2 (0,5-1,9)	0,002	0,578
CU	35	1,3 (1,6)	0,7 (1,6)	- 0,6 (0,2-1,4)	0,140	0,578
Sexo						
Homens	51	1,6 (2,2)	0,7 (1,3)	- 0,9 (0,2-1,5)	0,013	0,790
Mulheres	38	1,9 (2,3)	0,8 (1,2)	- 1,1 (0,2-2,0)	0,018	0,790

CU – Colite Ulcerativa; DC – Doença de Crohn; DP – desvio padrão; IC – intervalo de confiança

5.5.5 Hemoglobina

Seguem, na tabela 14, as comparações entre as médias iniciais e finais de hemoglobina, onde se verifica que houve uma diferença estatisticamente significativa em todos os grupos (CU, DC e Global), conforme valor do p . Neste parâmetro, faz-se importante a análise em cada sexo separadamente, uma vez que as faixas de referência são

distintas entre homens e mulheres. Dessa forma, vê-se (Tabela 13), no sexo masculino, que a média da hemoglobina, ao início do tratamento, apresentava-se discretamente abaixo do limite inferior aceito para este parâmetro, sendo que, após 18 meses de tratamento, esta média se normalizou. Já no sexo feminino, tanto a média inicial quanto a média final de 18 meses se encontravam dentro do intervalo ideal. Na sequência, observa-se o *p interação* que representa a correlação das alterações produzidas neste parâmetro com o grupo diagnóstico e o sexo dos doentes. De acordo com os valores do *p interação*, constata-se que o aumento produzido nos valores de hemoglobina não foi significativamente diferente entre os pacientes com CU e os pacientes DC. Entretanto, verifica-se que estas variações encontradas são estatisticamente diferentes em função do sexo, isto é, a alteração na hemoglobina ocorre de maneira diferente entre homens e mulheres (*p interação* = 0,003).

Tabela 14. Valores da Hemoglobina (g/dL) em função do diagnóstico e sexo

	N	Média Inicial (DP)	Média Final (DP)	Diferença das médias (IC 95%)	P	P Interação
DC+CU	142	13,1 (1,8)	13,8 (1,4)	0,7 (1,0-0,4)	<0,001	-
Diagnóstico						
DC	94	13,0 (1,7)	13,7 (1,5)	0,7 (1,0-0,3)	0,001	0,943
CU	48	13,2 (1,8)	13,9 (1,4)	0,7 (1,2-0,2)	0,004	0,943
Sexo						
Homens	82	13,5 (1,9)	14,6 (1,1)	1,1 (1,5-0,6)	<0,001	0,003
Mulheres	60	12,5 (1,3)	12,7 (1,1)	0,2 (0,5-0,2)	0,291	0,003

CU – Colite Ulcerativa; DC – Doença de Crohn; DP – desvio padrão; IC – intervalo de confiança

5.5.6 Ferro

Comparam-se, na tabela a seguir, as médias antes do tratamento e após 18 meses, demonstrando as alterações encontradas nos valores de ferro sérico. Assim, verifica-se que houve um aumento significativo nos valores médios nas duas enfermidades (DC e CU) e na população global (DC + CU) após 18 meses de uso dos imunomoduladores. Sendo que, os pacientes com DC apresentavam uma média de ferro sérico abaixo do valor mínimo de normalidade (60µg/dL) aceito para este parâmetro, e posteriormente aos 18 meses, este valor se apresentou dentro da faixa ideal (60-170µg/dL). A média do ferro sérico da

população global (CU+DC) encontrava-se no limite inferior de normalidade ao início do tratamento, sendo também normalizado após os 18 meses analisados. A correlação entre as variações obtidas neste parâmetro com o diagnóstico e o sexo está refletida nos valores do *p* interação, o qual indica que tais variações não foram significativas em função do grupo diagnóstico e do mesmo modo em função do sexo dos doentes.

Tabela 15. Valores do Ferro ($\mu\text{g/dL}$) em função do diagnóstico e sexo

	N	Média Inicial (DP)	Média Final (DP)	Diferença das médias (IC 95%)	P	P Interação
DC+CU	86	61,4 (37,6)	84,3 (41,8)	22,9 (32,6-13,1)	<0,001	-
Diagnóstico						
DC	52	56,8 (32,7)	78,8 (39,0)	22,0 (34,9-9,0)	0,001	0,827
CU	34	68,4 (43,7)	92,6 (45,1)	24,2 (39,8-8,6)	0,003	0,827
Sexo						
Homens	50	59,8 (37,9)	89,6 (42,6)	29,7 (41,9-17,6)	<0,001	0,100
Mulheres	36	63,6 (37,6)	77 (40,1)	13,4 (29,6-3,0)	0,107	0,100

CU – Colite Ulcerativa; DC – Doença de Crohn; DP – desvio padrão; IC – intervalo de confiança

5.5.7 Colesterol

Na correlação da variação de valores de colesterol com o diagnóstico, detectou-se que o aumento produzido não foi diferente entre os pacientes com DC e CU (*p* interação=0,863), repetindo o resultado encontrado em todos os parâmetros avaliados anteriormente. Quanto ao sexo, esta variação produzida no colesterol também não foi estatisticamente diferente entre homens e mulheres (*p* interação=0,724), assim como foi verificado nos parâmetros avaliados, exceto na hemoglobina.

De uma maneira geral, os valores médios de colesterol apresentaram aumento em ambas as enfermidades, no entanto, esta alteração não foi estatisticamente significativa, o que se demonstra na tabela que segue.

Tabela 16. Diferenças entre os valores médios de Colesterol (g/dL)

	Média Inicial	Média Final	Diferença das médias	P
CU (N=35)	181,5 (\pm 33,6)	185,0 (\pm 31,1)	+3,5	0,542

DC (N=54)	178,9 (±38,3)	183,9 (±40,0)	+5,0	0,395
Global (N=89)	179,9 (±36,4)	184,3 (±36,6)	+4,4	0,292

CU – Colite Ulcerativa; DC – Doença de Crohn

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, analisou-se, retrospectivamente, o estado nutricional dos pacientes com DII através dos dados disponíveis na unidade de DII do Hospital Clínico *San Carlos*, de Madri, verificando-se, assim, a evolução de alguns parâmetros nutricionais e bioquímicos dos doentes tratados com os imunomoduladores AZA e 6-MP, após 18 meses de utilização dos mesmos. Além disso, correlacionou-se cada parâmetro com o diagnóstico e com o sexo a fim de verificar se as eventuais alterações produzidas, ao fim dos 18 meses, foram diferentes entre os grupos diagnósticos e entre homens e mulheres. Por fim, caracterizou-se e descreveu-se o perfil da amostra de doentes atendidos na unidade de DII referida.

Inúmeros estudos demonstram comprometimento do estado nutricional na DII, dentre os quais, perda de peso por baixa ingestão de nutrientes, aumento das perdas intestinais e má-absorção de nutrientes devido ao dano na mucosa intestinal, além do catabolismo mediado por citocinas. Apesar da alta prevalência de desnutrição nestes doentes, verifica-se sua maior relevância nos pacientes hospitalizados e na DC ativa, sendo que alguns autores relatam uma prevalência de até 80%, enquanto que, nos doentes ambulatoriais, a desnutrição está em cerca de 20-40% na DC^{14,39,65,90,115}. A população deste trabalho foi acompanhada ambulatorialmente, apesar da menor prevalência de desnutrição, como referem os pesquisadores, a avaliação e acompanhamento nutricional periódicos também são fundamentais neste grupo, ainda mais pelo uso de alguns medicamentos que podem interferir no seu estado nutricional.

Muitos fármacos são utilizados na tentativa de melhorar os sintomas da doença, entretanto, ademais das ações positivas, estes medicamentos podem causar efeitos adversos, entre eles: náuseas; vômito; redução do apetite, que interferem diretamente na disponibilidade de nutrientes para o organismo; perda de peso; leucopenia; pancreatite; náusea, hipersensibilidade/reações alérgicas; entre outros⁵⁵. Também, podem interagir com nutrientes inibindo a absorção dos mesmos devendo, portanto, são considerados como um fator importante na determinação da desnutrição para o doente com DII⁵⁵. Os problemas nutricionais estão presentes nestes doentes e são agravados pela lesão do intestino delgado. Na prática clínica, os profissionais de saúde buscam terapias que possam promover a

melhoria do estado nutricional de pacientes desnutridos em consequência da doença ativa. Neste contexto, a Azatioprina e a 6-Mercaptopurina são os principais medicamentos utilizados no tratamento de manutenção da remissão nas DIIs, atuando também como poupadores de corticoides, ou seja, mantendo o doente por mais tempo sem utilizar corticoides^{5,116}.

As duas principais maneiras com que estes imunomoduladores podem contribuir para a melhora do doente é: auxiliando a terapia medicamentosa a alcançar a remissão da doença; e a outra, mais importante, é evitando novos períodos de agudização, mantendo a doença em sua fase remissiva. Muitos estudos referem a imunomodulação com azatioprina e 6-mercaptopurina como uma prática comum em pacientes dependentes de corticoides ou naqueles que tiveram uma recaída mais de duas vezes por ano. Relatam que esta prática não só evitará os efeitos deletérios da inflamação crônica no estado nutricional, como os efeitos que decorrem do uso crônico de corticoides^{5,80}.

Neste sentido que o presente estudo vem analisar alguns parâmetros nutricionais e bioquímicos a fim de verificar a evolução dos mesmos após um período de utilização dos imunomoduladores referidos.

Inicialmente se apresentam os dados sobre o perfil da população analisada, em seguida, a análise dos parâmetros disponibilizados para este estudo.

6.1 Perfil da população

6.1.1 Diagnóstico

A maior parte da população, neste trabalho, tinha diagnóstico de DC (65,5%), fato que poderia ser reflexo da maior ascensão da doença nos últimos anos e maior prevalência desta enfermidade em relação a CU, de acordo com estudos prévios. Em países os quais se tem estudado as tendências, ao longo do tempo, a incidência de CU tem-se mantido estável. Isto contrasta com o que vem ocorrendo com a DC, que apresenta aumento considerável na sua incidência. Entre as décadas de 1950 e 1980, este aumento foi de até 6 vezes na sua incidência; e, no mesmo período, a CU se manteve com uma incidência estável⁶. Em outros estudos mais recentes, a incidência da CU nos Estados Unidos e Europa Ocidental também se tem mantido estável ao longo várias décadas¹¹⁷. Nos Estados

Unidos e Europa, tem-se uma prevalência de 50/100 mil para a DC; enquanto, na CU, esta é de 12/100 mil habitantes nos Estados Unidos¹¹⁸.

6.1.2 Sexo e idade

Quanto ao sexo, a maioria dos estudos relata que as DIIs afetam de forma igual a homens e mulheres^{1,6,7,26,27}, porém há quem cite algumas diferenças quanto à incidência entre os sexos, indicando uma maior incidência no sexo feminino^{27,119}. O perfil dos doentes neste estudo revelou, de forma global e também em cada diagnóstico, uma superioridade no número de homens (58,8%) afetados pela DII, na unidade onde o trabalho foi realizado. Sendo que, nos pacientes com DC, verificou-se um discreto domínio do sexo masculino (54,6%); enquanto, na CU, esta superioridade foi de duas vezes mais homens (66,7%) que mulheres (33,3%).

As DIIs podem afetar pessoas de qualquer idade, no entanto, é mais comum que acometam pessoas entre os 20 e 40 anos, ou seja, a população economicamente ativa^{1,17,28}. Os dados sobre a idade da população analisada coincidem com os dados da literatura, sendo de 29 anos, a média de idade da população global no momento do diagnóstico; e 36,4 anos a média desta população ao início do tratamento com os imunomoduladores.

Também há autores que referem que a idade de início da DII apresenta dois picos de maior incidência, um entre os 15 e os 30 anos e um segundo pico entre os 60 e os 80 anos, sendo este último pico de incidência mais frequente na DC^{17,26}. No entanto, no presente estudo, não se observou o segundo pico de incidência, como descrito em muitos centros. O surto da doença é extremamente raro abaixo dos 5 anos e acima de 75 anos²⁶.

Estratificando-se a população segundo os diagnósticos, vê-se um resultado semelhante ao de outros estudos de perfil, tendo os doentes com CU uma idade média ao diagnóstico de 31,8 anos; e os pacientes com DC de 27,6 anos. Assim, pode-se também constatar, como em outros trabalhos^{17,26,28}, que a população ativa parece ser afetada mais frequentemente pela DII.

6.1.3 Fenótipo localização da DC

A DC pode atingir qualquer segmento do trato digestivo, desde a boca até o ânus, mas atinge comumente o segmento terminal do íleo e o cólon^{10,56}. Alguns autores

mencionam que, cerca de 28% dos pacientes com DC apresentam exclusivamente íleo terminal, em 50% o íleo terminal e o cólon são afetados^{10,44}, e em 25% apenas o cólon está envolvido (colite de Crohn)¹⁰. Outros referem que, a doença atinge apenas o intestino delgado em 30 a 40% dos doentes com DC; em 40 a 50%, a doença estende-se igualmente ao intestino grosso; e, em 15 a 25%, a doença está confinada ao cólon⁵⁵.

Utilizando-se como base a classificação de Montreal⁵⁹, os resultados sobre o fenótipo localização da enfermidade apoiam dados prévios da literatura, sendo verificada uma maior frequência dos fenótipos L1 e L3 (Tabela 2), ou seja, os pacientes com DC apresentaram mais rotineiramente acometimento íleo terminal (L1) e simultaneamente íleo e cólon (L3). Alguns trabalhos citam a forma L3 como mais frequente que a forma L1, no entanto, no presente estudo, verificou-se a forma L1 com 45,1% dos casos, contra 38,7% da forma L3.

6.1.4 Fenótipo idade ao diagnóstico

Na distribuição do fenótipo “idade dos pacientes com DC no momento da descoberta da doença”, dado importante para estudos epidemiológicos que descrevem o perfil da população afetada pela enfermidade e para melhor conduzir os estudos sobre prognóstico e terapia, verifica-se a maior frequência do fenótipo A2, conforme Classificação de Montreal⁵⁹. Tal resultado foi similar a outros estudos sobre a faixa etária mais comum no momento da descoberta da doença. Outro aspecto importante deste resultado é a relação existente entre início precoce da doença (antes dos 40 anos), conforme a classificação de Montreal⁵⁹, com um curso mais agressivo, acometimento do íleo terminal, fistulização e estenoses mais frequentes. No entanto, neste estudo, não foi possível descrever o padrão de comportamento da doença, em vista da reduzida quantidade de dados disponíveis na base de dados estudada.

Na CU, a classificação de acordo com a idade de início não parece tão útil, como na DC, uma vez que ela não afeta o tratamento do doente. Assim, as atuais terapias disponíveis para CU têm mostrado igual eficácia em crianças com idade de início, em comparação com adultos⁶².

6.1.5 Fenótipo extensão da doença na CU

Os resultados sobre a frequência do fenótipo “extensão da doença” indicam que a forma E2 (Colite Ulcerativa Esquerda ou Distal), com 54,9% dos casos, foi a mais frequente na população estudada; seguida da forma E3 (Colite Ulcerativa Extensa ou Pancolite) com 43,1%; e E1 (Protite Ulcerativa) com 2% dos doentes. Tais dados corroboram em parte com os dados relatados em estudos prévios, pois, no presente trabalho, apenas 2% dos pacientes apresentaram a doença limitada ao reto, forma E1, sendo que, conforme outros estudos, este fenótipo afeta em torno de 40% a 50%^{73,120} dos indivíduos com CU, ainda, em outros estudos, há a referência de 20%, e há quem refira 30-40% dos casos. Contrariando novamente os dados da literatura, que indicam não ultrapassar os 20%^{73,120} os casos de Pancolite, neste estudo, tal fenótipo foi constatado em 43% dos doentes com CU. No entanto, quanto à forma E2, os dados em questão (54,9%) coincidem com outros encontrados na literatura, onde parece ter uma maior frequência na CU o acometimento do lado esquerdo, limitada à flexura esplênica (50-70%)¹⁰, mas ainda há quem cite uma frequência de 35%¹²⁰.

A dificuldade em se encontrar um dado de frequência exato poderia ser explicado, provavelmente, pelo comportamento não-estático desta enfermidade quanto à sua localização anatômica, visto que, em 70% dos doentes com CU distal, por exemplo, ao longo do tempo, há uma progressão da doença no sentido proximal, transformando-a em Colite Extensa ou Pancolite. Talvez, também, explicaria o fato a pequena amostra de pacientes incluídos com CU.

6.1.6 Cirurgia

As cirurgias, indicadas nos casos de falha no tratamento clínico ou na presença de sérias complicações da doença, podem ser curativas na CU, mas não na DC.

Aproximadamente, 70-75% dos pacientes com DC requerem uma intervenção cirúrgica em algum momento de suas vidas^{6,12,80}. A frequência e as indicações da cirurgia variam com a localização da enfermidade⁸⁹. Em outro estudo, realizado pelo Instituto de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas, em Minas Gerais¹²¹, 50% dos enfermos com DC haviam sido submetidos a, pelo menos, uma cirurgia abdominal. Quanto à CU, estudos prévios relatam a necessidade de cirurgia em cerca de 25-30% dos doentes^{12,80}, e outros

autores referem que um terço dos pacientes com CU são submetidos à proctocolectomia em algum momento durante o curso da doença¹¹⁷. Neste estudo, os dados obtidos sobre cirurgia permitiram verificar uma frequência de 24 (16,2%) doentes submetidos a alguma intervenção cirúrgica devido à DII, de um total de 148 incluídos na pesquisa, sendo 20 (83%) afetados pela DC e 4 (17%) pela CU. Neste item, ocorreu uma limitação de dados, pois, em muitos prontuários médicos, não constava tal informação, sendo assim, não se obteve este dado como a frequência de cirurgias dos pacientes da unidade de DII estudada, devido ao reduzido número de informações alcançadas sobre este dado. Mesmo com pequena amostra de doentes que constavam o dado “cirurgia”, pôde-se observar que, dos 24 pacientes submetidos à cirurgia, por causa da patologia, 83% apresentavam DC e 17% CU, dado que coincide com outros relatados na literatura, onde se menciona uma maior porcentagem de pacientes com DC que passam por cirurgia, em relação aos doentes com CU, fato que pode ser entendido na diferença de gravidade de ambas as patologias.

6.2 Estudo dos parâmetros IMC, Albumina, Linfócitos, PCR, Hemoglobina, Ferro e Colesterol

Os resultados deste estudo demonstram uma provável melhora no estado nutricional dos pacientes com DII submetidos a tratamento com os imunomoduladores AZA e 6-MP. De uma forma global, sem distinção do diagnóstico, verificou-se uma melhora em todos os parâmetros avaliados após 18 meses de tratamento com os imunomoduladores, com exceção do colesterol (Tabela 6). Os demais parâmetros avaliados apresentaram variações estatisticamente significativas, sendo constatado um aumento nos valores médios do IMC, albumina, hemoglobina e ferro; e uma redução nos valores médios da PCR, o que se avalia como um resultado satisfatório e indica a boa evolução nutricional dos pacientes com DII sob uso de AZA e 6-MP. Quanto aos valores médios dos linfócitos, houve uma redução significativa após 18 meses de tratamento imunomodulador, conduzindo estes doentes ao quadro de linfopenia.

6.2.1 Índice de Massa Corporal

O Índice de Quetelet, também chamado índice de massa corporal (IMC), é tradicionalmente utilizado para avaliar o estado nutricional de grupos populacionais com a

finalidade de relacioná-lo com o risco de morbidade e mortalidade por doenças crônicas¹²². É obtido através da relação peso(kg)/altura²(m). Apesar de não representar a composição corporal de indivíduos, tem sido amplamente utilizado devido à facilidade de sua mensuração e à grande disponibilidade de dados de peso corporal e estatura; motivando a sua utilização em estudos epidemiológicos, em associação ou não a outras medidas antropométricas.

Os resultados obtidos neste parâmetro podem ser verificados na tabela 9, onde se tem uma noção geral das alterações produzidas após os 18 meses de tratamento com os imunomoduladores em questão. Vê-se que foi produzido um aumento no valor médio nos subgrupos DC, CU, Homens e Mulheres. No entanto, apesar do incremento verificado em todos os subgrupos, constatou-se que, nos subgrupos DC e Mulheres, este não foi estatisticamente significativo.

Os resultados estão apresentados por média e diante deles verifica-se que, tanto na população global quanto nos subgrupos, os valores de IMC encontram-se dentro da faixa de normalidade, mesmo antes do início do tratamento. Porém, alguns doentes iniciaram o tratamento imunomodulador com baixo peso e outros com sobrepeso ou até obesidade. Neste sentido, torna-se importante citar as alterações particulares encontradas nestes doentes. Dessa forma, verificou-se que, dos 63 pacientes, nos quais foi possível calcular o IMC, seis pacientes se encontravam abaixo do peso ou estavam no limite inferior de normalidade para este parâmetro antes de iniciar o tratamento, segundo classificação para IMC da OMS¹²². Assim, após os 18 meses analisados, observou-se que quatro deles recuperaram o baixo peso e se encontravam dentro dos padrões ideais para IMC, e os outros dois tiveram um aumento de peso, porém não suficiente para deixarem a faixa de baixo peso. Dessa maneira, tem-se uma visão mais específica da alteração produzida com o IMC. Globalmente, a população estudada apresentou menos que 10% de baixo peso, segundo critérios da OMS, ao iniciar o tratamento imunomodulador; e menos que 5%, ao final dos 18 meses analisados.

Do mesmo modo em que se verificou o baixo peso, curiosamente, muitos doentes encontravam-se com sobrepeso e alguns com obesidade, sendo que alguns deles mantiveram seu peso, outros perderam e normalizaram seu valor de IMC, porém apenas um doente com obesidade obteve uma perda de peso acentuada, encontrando-se na faixa de desnutrição, após os 18 meses.

Quanto à correlação feita entre as variações encontradas neste parâmetro com o diagnóstico e o sexo (Tabela 9), constatou-se que o aumento nos valores médios de IMC ocorreu nos dois diagnósticos de maneira semelhante (p interação=0,513), ou seja, o IMC não se modificou na CU de maneira diferente que na DC, fato contrário que poderia indicar alguma uma ação diferente dos imunomoduladores em uma ou outra enfermidade. Da mesma forma, o incremento nos valores médios de IMC foi estatisticamente similar entre os sexos (p interação=0,148), isto é, o IMC não se alterou nos doentes de sexo masculino de forma diferente que nos de sexo feminino.

Embora a perda de peso seja um problema conhecido, particularmente em DII ativa, ganho excessivo de peso ocorre, como constatado neste estudo, e pode mascarar a desnutrição subjacente (por exemplo, alterações na massa corporal magra ou de massa óssea ou deficiências nutricionais). Os pacientes com peso normal ou que estão com sobrepeso podem parecer saudáveis e, portanto, não seriam normalmente considerados em avaliações nutricionais para fins de rastreio. Neste sentido, faz-se essencial uma avaliação nutricional completa dos pacientes com DII, englobando uma análise de composição corporal e outros exames laboratoriais, possibilitando a detecção de distúrbios nutricionais precoces e deficiências específicas de nutrientes, para, assim, melhor conduzir a terapêutica e alcançar sucesso nos tratamentos, seja no âmbito nutricional ou medicamentoso.

6.2.2 Albumina

A albumina sérica é frequentemente definida como um indicador de estado nutricional, bem como pode refletir reação de fase aguda mediada por citocinas durante um evento inflamatório^{99,123}. A desnutrição e a hipoalbuminemia são achados relevantes nas DIIs, especialmente na DC em atividade¹⁴.

A hipoalbuminemia tem estado diretamente associada com estado nutricional, mais precisamente com desnutrição proteico-calórica (DPC), achado frequente nos pacientes com DC. Por se conhecer que a DC cursa com períodos de agudização e que a albumina é considerada uma proteína de síntese negativa na fase aguda de inflamação, é que se faz importante acompanhar o comportamento desta proteína neste grupo de doentes.

Neste estudo, encontraram-se níveis normais de albumina (>3,5g/dL) na maior parte dos pacientes com DC e CU, tendo-se verificado valores abaixo do normal em 8%

dos doentes, e após os 18 meses, apenas um paciente (1,6%) apresentou albumina abaixo da normalidade.

A hipoalbuminemia é resultado da anorexia, menor consumo de proteína, redução da síntese hepática, perda intestinal e catabolismo (inflamação, febre ou a administração de corticosteroides). Maiores perdas são devido à atividade da doença e não à sua localização⁵⁰. Portanto, os níveis de albumina são considerados um dos marcadores para a atividade da doença e estado nutricional, que pode ser melhor analisada através da proteína do soro de ligação de albumina e pré-retinol⁵⁰.

Nesta investigação, verificou-se uma média de albumina sérica normal em todos os subgrupos, anteriormente ao início do tratamento com os imunomoduladores, o que pode significar que os doentes já caminhavam para uma melhora do seu estado nutricional de maneira geral. Após 18 meses de tratamento com AZA e 6-MP, seus valores médios apresentaram um incremento significativo nas duas enfermidades, e, quando se estratificou a população por sexo, também se observou o mesmo. No entanto, essa elevação não foi independente se o paciente apresentava DC ou CU, ou se era do sexo masculino ou feminino.

6.2.3 Linfócitos

A contagem sérica de linfócitos pode ser utilizada como um parâmetro nutricional para medir a competência imunológica⁹⁹. No presente estudo, os pacientes com DC e CU apresentavam valores normais de linfócitos no momento anterior ao tratamento, resultado que foi convertido em linfopenia ao longo dos 18 meses de tratamento imunomodulador, como se verifica nos valores médios dos linfócitos demonstrados na tabela 11. Provavelmente, tal resultado ocorreu devido aos efeitos adversos produzidos pelos imunossupressores. Conforme estudos prévios, a AZA e 6-MP podem inibir a proliferação de linfócitos T e B linfócitos, diminuir a funções das células T supressoras e a imunidade mediada por células. Evidências recentes também sugerem que as propriedades destes fármacos imunossupressores são mediadas, em parte, induzindo à apoptose de células-T¹⁰¹. O valor médio final de linfócitos nos pacientes com DC e CU foram 1437,2 cel/mm³ e 1379,3 cel/mm³, respectivamente, o que adverte a uma depleção leve (1200-2000cel/mm³), devendo-se, portanto, monitorar rigorosamente a contagem sérica dos mesmos.

Na correlação desta variação com diagnóstico e com o sexo, verificou-se que a redução dos valores médios de linfócitos foi indiferente em função do grupo diagnóstico e do sexo (p interação=0,410; p interação=689).

6.2.4 Proteína C Reativa

Proteína C-reativa (PCR) é frequentemente utilizada no acompanhamento de pacientes com DII. A sua produção ocorre como parte da resposta de fase aguda com a estimulação de IL-6, TNF-alfa, IL-1-beta no local da inflamação. Sua meia-vida curta faz deste parâmetro um marcador válido para a detecção e acompanhamento da atividade da doença na DC. Em contraste, a CU tem apenas uma modesta resposta da PCR, apesar da inflamação ativa¹²⁴.

Observando a evolução dos valores da PCR nos doentes com CU (Tabela 7), verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre o seu valor inicial e final (após 18 meses), todavia houve uma redução nos seus valores após os 18 meses de tratamento, conduzindo os mesmos para uma faixa ideal, aceita para este parâmetro. O fato desta redução não ter sido estatisticamente significativa, pode ser explicado, provavelmente, pelos níveis mais baixos de PCR nos doentes com CU em relação a DC, de acordo com relatos na literatura, pois se verificou que, no momento anterior ao tratamento, os níveis de PCR, apesar de alterados, não se encontravam demasiado elevados nos doentes com CU.

Neste sentido, alguns autores^{58,59,60} relatam que os pacientes com DC apresentam uma reação mais elevada da PCR do que os pacientes com CU. Mesmo na presença da inflamação, os níveis deste parâmetro são mais reduzidos na CU do que na DC, porém a explicação para o fato ainda é desconhecida. Ainda, caso se some a isso o fato de ter-se uma pequena amostra de doentes que possuíam este dado, é possível, quiçá, explicar o resultado obtido. Outro evento importante, relatado em alguns estudos, é a relação existente entre o aumento da extensão da CU e o aumento nos níveis da PCR⁶⁰, porém, no estudo em foco, não foi possível realizar tal comparação.

Enfim, a redução do valor médio da PCR foi produzida, o que pode ser entendido como uma melhora na atividade da doença, pois este é um marcador de fase aguda que se eleva especialmente em processos inflamatórios e infecciosos. Embora não seja um exame muito específico, a PCR indica, de forma geral, a existência de um processo inflamatório e

infecioso agudo. Contudo, para realizar tal afirmação, com certeza, seria mais adequado relacionarem-se os valores da PCR com outros dados, como o número de evacuações e a presença ou não de sangue nas fezes como indicadores clínicos; e os níveis séricos de albumina, a velocidade de hemossedimentação, o nível de hemoglobina e as proteínas de fase aguda positiva como indicadores laboratoriais na CU. Na DC, o número de evacuações e sintomas, como dor abdominal e sensação de bem-estar, são os principais indicadores clínicos.

Contudo, analisando-se globalmente os parâmetros que se dispunha, ou seja, analisando em conjunto os resultados obtidos na PCR, na albumina, no IMC e demais parâmetros revistos neste trabalho, parece que os doentes apresentaram uma melhora na atividade da doença e, por conseguinte, no seu estado nutricional, refletido pela melhora em tais parâmetros, porém mais dados seriam necessários para afirmar com segurança tal informação.

6.2.5 Hemoglobina

As comparações realizadas entre as médias iniciais e finais de hemoglobina constataram um aumento estatisticamente significativa em todos os grupos (CU, DC e Global). Neste parâmetro faz-se importante a análise em cada sexo separadamente, uma vez que as faixas de referência são distintas entre homens e mulheres. Dessa forma, vê-se (Tabela 13), no sexo masculino, que a média da hemoglobina, ao início do tratamento, apresentava-se discretamente abaixo do limite inferior (13,8g/dL) aceito para este parâmetro, sendo que, após 18 meses de tratamento, esta média se normalizou. Já no sexo feminino, tanto a média inicial quanto a média final de 18 meses se encontravam dentro do intervalo ideal (12,1 a 15,1g/dL). Portanto, quando se correlacionou estas variações com o diagnóstico e com o sexo, verificou-se que o aumento produzido nos valores de hemoglobina não foram significativamente diferentes entre os doentes com CU e os pacientes com DC. Entretanto, estas variações encontradas foram estatisticamente diferentes em função do sexo, isto é, a alteração na hemoglobina ocorreu de maneira diferente entre homens e mulheres (*p interação= 0,003*). Este parâmetro também está relacionado ao estado de atividade das DIIs. Assim, os valores de hemoglobina, juntamente com dados como a albumina, PCR e outros não examinados neste trabalho, como, por exemplo, a velocidade de hemossedimentação e contagem de plaquetas, seriam mais

confiáveis e recomendáveis para esta análise. Contudo, a boa evolução vista neste parâmetro, juntamente com os outros parâmetros analisados neste estudo, poderiam ser reflexo da melhora na atividade das enfermidades e, conseqüentemente, a melhora no estado nutricional dos doentes estudados.

6.2.6 Ferro

Comumente se observa um nível de ferro inferior aos valores de referência nos pacientes com DII. Em alguns estudos, verifica-se um déficit de ferro nos pacientes com DII, sendo observados relatos de baixos níveis de ferro em 34% dos pacientes com DII, sem diferenças entre os sexos. A ferropenia é muito frequente nas fases agudas das DIIs, inclusive nos períodos de inatividade, devendo-se a perdas intestinais, seja por retorragia ou perdas ocultas de sangue nas fezes dos doentes com CU. Além disso, na localização duodenal da DC, a ferropenia pode dar-se pela má-absorção de ferro. Desse modo, como o ferro se absorve em maior parte no intestino delgado, e 45% dos doentes apresentavam um comprometimento ileal e 38% ileocolônico de sua enfermidade, pode-se, então, explicar os baixos níveis de ferro dos doentes antes de iniciar o tratamento imunomodulador, provavelmente em detrimento de sua absorção estar prejudicada naquele momento. Assim, os valores médios de ferro, após 18 meses de tratamento, apresentaram aumento significativo em ambas as enfermidades, retornando aos valores normais considerados para este parâmetro.

6.2.7 Colesterol

No estudo da variação dos valores de colesterol, tanto na DC como na CU, verificou-se um aumento nos seus níveis. No entanto, apesar desta variação, os níveis médios de colesterol continuaram dentro dos padrões de normalidade aceitos para o mesmo (< 200g/dL). Alguns autores⁶⁴ apontaram, em seus estudos, que os níveis de colesterol total e colesterol-LDL foram menores na CU ativa e DC do que nos indivíduos saudáveis e, sendo assim, correlacionados com o estado inflamatório sistêmico. Tal fato contraria os resultados encontrados neste estudo, pois houve um aumento do colesterol. Desse modo, o aumento produzido no colesterol dos doentes deste estudo poderia ser justificado, talvez, pelo fato da utilização de corticoides anteriormente, visto que estes fármacos aumentam os

níveis de colesterol, entretanto, após seis meses sob uso dos imunomoduladores e sem corticoide, a melhor explicação seria, provavelmente, a melhora destes doentes, a melhora na atividade da doença e, por conseguinte, o aumento na ingestão de calorias, incluindo as gorduras, o que poderia se refletir no ganho ponderal destes pacientes, no decorrer dos 18 meses de análise. Este mesmo resultado, a respeito do colesterol, pôde ser verificado quando se estratificou a população por diagnósticos, ou seja, a elevação nos níveis de colesterol foi observada em ambas, DC e CU.

Por fim, diante dos fatos discutidos neste trabalho, faz-se notória a importância da avaliação nutricional nos pacientes com DII, possibilitando uma detecção de distúrbios nutricionais, permitindo assim uma intervenção adequada, além de contribuir com a terapia medicamentosa, melhor conduzindo os estudos, de acordo com a evolução nutricional dos doentes diante da terapia instituída em cada caso.

A melhora nos parâmetros analisados neste estudo poderá ser resultado do melhor controle da atividade da doença com a utilização de imunomoduladores, dessa maneira, permitindo que alguns doentes permanecessem durante menos tempo em corticoterapia e mantivessem por mais tempo em remissão, o que reflete diretamente no estado nutricional dos mesmos. Pois, uma vez com os sintomas controlados, os doentes possuem condições para uma ingestão alimentar mais adequada, menores perdas intestinais e melhora do estado nutricional.

6.3 Limitações dos estudos retrospectivos

É certo que toda análise retrospectiva é por definição limitada, muitas vezes, insuficiente ou inexpressiva. No entanto, sua funcionalidade é evidente e necessária.

Na ciência da saúde, os dados em instituições sanitárias são imensos. Assim, a forma de recuperar estes dados irá condicionar a possibilidade de analisá-los e obter conclusões úteis.

Na base de dados, inicialmente proposta para este estudo, havia 411 pacientes com DII, seguidos em consulta sob tratamento com os imunomoduladores AZA e 6-MP, no entanto, somente 148 puderam ser incluídos no estudo. Desta população, 65 casos foram obtidos através da base de dados da própria unidade de DII, e os 83 casos restantes foram obtidos das histórias clínicas que se encontravam armazenadas no arquivo central do

hospital. Em apenas 63 doentes foi possível conseguir os dados peso e altura para o cálculo do IMC inicial e após 18 meses.

O caráter retrospectivo deste estudo condicionou a perda de mais de 50% de pacientes da base dados inicial com 411 doentes, que teriam condições de inclusão, caso os dados nutricionais e laboratoriais não fossem escassos. Com a experiência da realização do presente trabalho, verificou-se que os estudos retrospectivos apresentam sérias limitações para analisar dados clínicos e extrair conclusões.

Assim, se é ciente que um estudo como o aqui proposto teria muito mais frutos caso fosse realizado a partir de uma pesquisa prospectiva com a coleta de mais dados nutricionais e clínicos dos doentes, além da realização de comparações mais complexas, levando em conta outros medicamentos que os pacientes estivessem utilizando, então, comparando com doentes que tomam outra medicação, separando a população em subgrupos, entre eles: atividade ou não da doença, cirúrgicos ou não, além de levar em consideração a dieta destes pacientes, qual tipo de terapia nutricional, fazer registros alimentares, e analisar os dados em não apenas dois momentos, mas, em pelo menos, três momentos ao longo da terapia imunomoduladora.

Contudo, o desejo é dar continuidade “futuramente” ao projeto, por um período maior, sendo feita uma pesquisa prospectiva sobre o assunto, o que propiciaria um maior embasamento para posteriores afirmações ou conclusões.

Apesar das limitações, o presente trabalho integrou os conhecimentos adquiridos ao longo da vida acadêmica, lidou com questões complexas, desenvolveu soluções e emitiu respostas mesmo em situações de informação limitada ou incompleta, comunicando as conclusões possíveis a partir da base de dados analisada. A experiência deste trabalho permitirá uma aprendizagem futura de um modo fundamentalmente auto-orientado ou autônomo.

7 CONCLUSÕES

Diante dos objetivos propostos, foi possível concluir que:

- 1) Após 18 meses de tratamento, há uma melhora dos parâmetros IMC, albumina, PCR, hemoglobina e ferro nos pacientes com DII tratados com os imunomoduladores AZA e 6-MP.
- 2) Na CU, os parâmetros IMC, albumina, hemoglobina e ferro, apresentaram melhora significativa, com a normalização dos seus valores ao longo de 18 meses de tratamento imunomodulador, e o parâmetro PCR, também apresentou melhora, apesar de não significativa, normalizando seus níveis ao longo de 18 meses.
- 3) Quanto aos pacientes com DC, pôde-se observar a melhora significativa dos parâmetros: PCR, hemoglobina e ferro. O IMC, apresentou melhora, apesar de não significativa.
- 4) As variações produzidas nos parâmetros analisados não foram diferentes em função do diagnóstico ou do sexo do doentes, com exceção da hemoglobina, sendo que, a melhora nos seus níveis sucedeu de maneira contrastiva entre homens e mulheres.
- 5) Verificou-se que os pacientes com DII, tratados com os imunomoduladores AZA e 6-MP, apresentaram linfopenia ao longo dos 18 meses estudados.
- 6) A faixa etária mais afetada foi entre 16 e 40 anos (fenótipo A2), ou seja, a população economicamente ativa. A população estudada indica, no tocante à DC, mais frequentemente, o acometimento do íleo terminal, forma L1, seguido da forma L3, que afeta o íleo terminal e o cólon, simultaneamente. Em relação a CU, o fenótipo “extensão da doença” mais comum foi o E1, Colite Ulcerativa Esquerda ou Distal.

7) Seria importante a realização de uma avaliação nutricional completa, em um estudo prospectivo, incluindo inquérito de ingestão de nutrientes os quais poderiam possibilitar conclusões mais embasadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) KNIGGE, Kandice L. Inflammatory Bowel Disease. Clinical Cornerstone (Lower Gastrointestinal Disorders). v.4, n. 4, p. 49-57, fev., 2002.
- (2) KIDDELL, Christine A. Chapman; DAVIES, Peter S.W.; GILLEN, Lynda; Et. al. Role of Diet in the Development of Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. Online, mai., 2009. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/122399991/abstract>>. Acesso em: 13 nov. 2009.
- (3) BRUINING, David H.; LOFTUS JR, Edward V. Current and Future Diagnostic Approaches: From Serologies to Imaging. Current Gastroenterology Reports. v. 9, n. 6, p. 489-496, dez., 2007.
- (4) LICHTENSTEIN, Gary R.; HANAUER, Stephen B.; SANDBORN, William J.; Et al. Management of Crohn's Disease in Adults. The American Journal of Gastroenterology. v. 104, n. 2, p. 465-483, fev., 2009.
- (5) KOZUCH P. L.; HANAUER, S.B. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. World Journal Gastroenterology. v. 14, n. 3, p. 354-377, jan., 2008.
- (6) FELDMAN, Mark; FRIEDMAN, Lawrence S.; BRANDT, Lawrence J. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: review and assessment. 8. ed. Philadelphia; London: Saunders, 2006, cap., 101.
- (7) FELDMAN, Mark; FRIEDMAN, Lawrence S.; BRANDT, Lawrence J. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: review and assessment. 8. ed. Philadelphia; London: Saunders, 2006, cap., 102.
- (8) SHANAHAN, F. Crohn's disease. The Lancet. v. 359, n. 9300, p. 62-69, jan., 2002.

- (9) XIE, Jianlin; ITZKOWITZ, Steven H. Cancer in inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology. v. 14, n. 3, p. 378-389, jan., 2008.
- (10) NIKOLAUS, Susanna; SCHREIBER, Stefan. Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. v. 133, n. 5, p. 1670-1689, nov., 2007.
- (11) ALI, Sobia; TAMBOLI, Cyrus P. Advances in Epidemiology and Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases. Current Gastroenterology Reports. v. 10, n. 6, p. 576-584, dez., 2008.
- (12) CARTER, M. J.; LOBO, A. J.; TRAVIS, S. P. L.; Et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. v. 53, suplemento 5, p. v1-16, set., 2004.
- (13) Griffin MG, Miner PB Jr. Conventional drug therapy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology clinics of North America. v. 24, n. 3, p. 509-521, sep., 1995.
- (14) GOH, J.; O'MORAIN, C. A. Nutrition and adult inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. v. 17, n. 3, p. 307-320, fev., 2003.
- (15) LAKATOS, Peter Laszlo. Recent trends in the epidemiology of inflammatory boweldiseases: Up or down? World Journal of Gastroenterology. v. 12, n. 38, p. 6102-6108, out., 2006.
- (16) KIRSNER, Joseph B. Inflammatory Bowel Disease. 5 ed. Philadelphia: W .B. Saunders Company, 2000.
- (17) FREITAS, Diniz. Doenças do Aparelho Digestivo. Coimbra: Astrazeneca, 2002.
- (18) LOFTUS JR, Edward V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. Gastroenterology. v. 126, n. 6, p. 1504-1517, mai., 2004.

- (19) PICCO, Michael F.; SANDBORN, W. J.; LASHNER, B. A. Advances in the Epidemiology of inflammatory bowel disease. Medscape gastroenterology. [s. v.], [s. n.], p. 1-20, mar., 2007.
- (20) GABURRI, Pedro Duarte; CASTRO, Lincoln Eduardo Vieira Vilela de; FERREIRA, José Olindo Duarte; Et al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da Doença de Crohn: um estudo de 60 casos. Arquivos de gastroenterologia. v. 35, n. 4, p. 240-246, out.-dez. 1998.
- (21) SHIVANANDA, S.; LENNARD-JONES, J.; LOGAN, R; Et. al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). Gut. v. 39, n. 5, p. 690-697, nov., 1996.
- (22) FAUCI, Anthony S.; BRAUNWALD, Eugene; KASPER, Dennis L.; Et. al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008.
- (23) MAGRO, Fernando; PORTELA, Francisco; LAGO, P.; Et. al. Avaliação Nacional dos doentes com Doença de Crohn. GE- Jornal Português de Gastroenterologia. (XXVII Congresso Nacional de Gastreenterologia e Endoscopia Digestiva). v. 14, n. 3 (suplemento), p. 40, mai-jun., 2007.
- (24) MAGRO, Fernando; PORTELA, Francisco (coord.). Doença Inflamatória Intestinal: tópicos de relevância clínica. Porto: GEDII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal, 2008.
- (25) GISMERA, C. Saro; OCHOA, V. Ruiz. Epidemiología y factores de riesgo de la enfermedad inflamatoria intestinal. In: GASSULL, M A.; GOMOLLÓN, F.; HINOJOSA, J.; OBRADOR, A. (edit.) Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 2. ed. Madrid: Ergon, 2002, p. 7-20.

(26) KARLINGER, Kinga; GYÖRKE, Tamás; MAKÖ, Erño; MESTER, Ádám; TARJÁN, Zsolt. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. European Journal of Radiology. v. 35, n. 3, p. 154-167, set., 2000.

(27) ANDUS, T.; GROSS, V. Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease-environmental factors. Hepatogastroenterology. v. 47, n. 31, p. 29-43, jan.-fev., 2000.

(28) FEAGAN, B. G. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: LICHTENSTEIN, G. R. (edit.) The clinician guide to inflammatory bowel disease. Thorofare: Slack, 2003, p. 1-8.

(29) THOMPSON-CHAGOYAÁN, Oscar C.; MALDONADO, José; GILC, Angel. Aetiology of inflammatory bowel disease (IBD): Role of intestinal microbiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. Clinical Nutrition. v. 24, n. 3, p. 339-352, jun., 2005.

(30) PODOLSKY, Daniel K. Inflammatory Bowel Disease. The New England Journal of Medicine. v. 347, n. 6, p. 417-429, ago., 2002.

(31) HUGOT, Jean-Pierre; CHAMAILLARD, Mathias; ZOUALI, Habib; Et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. v. 411, n. 6837, p. 599-603, mai., 2001.

(32) MONTILLA, Noemí Aguilera. Caracterización de linfocitos T y células dendríticas en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 2004, 131 f. Tese de doutorado em medicina apresentada na Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2004.

(33) MICHENER, W. M; Et al. Genetic counseling and family history in IBD: 30 years experience at the Cleveland clinical. The Canadian Journal of Gastroenterology. v. 4, [s. n.], p. 350-353, [s. m.], 1990.

- (34) LAHARIE, D.; DEBEAGNY, S.; PEETERS, M.; Et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. Gastroenterology. v. 120, n. 4, p. 816-819, mar., 2001.
- (35) NOOMEN, Casper G.; HOMMES, Daniel W.; FIDDER, Herma H. Update on genetics in inflammatory disease. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. v. 23, n. 2, p. 233–243, abr., 2009.
- (36) OGURA, Yasunori; BONEN, Denise K.; INOHARA, Naohiro; Et. al. A Frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature. v. 411, n. 6837, p. 603-606, mai., 2001.
- (37) BONEN, D.K.; NICOLAE, D.L.; MORAN, T.; Et. al. Racial differences in NOD2 variation: characterization of NOD2 in Africans-Americans with Crohn Disease. Gastroenterology. v. 122, suplemento 4, p. A29, abr., 2002.
- (38) BASSET, C.; HOLTON, J.; O'MAHONY, R.; ROITT, I. Innate immunity and pathogen-host interaction. Vaccine. v. 21, suplemento 2, p. S12-S23, jun., 2003.
- (39) TÁRRAGO, C. Pérez; MAESTU, A. Puebla; TORRE, A. Miján de la. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. Nutrición hospitalaria. v. 23, n. 5, p. 417-427, set.-out., 2008.
- (40) LAROUX, F. Stephen; PAVLICK, Kevin P.; WOLF, Robert E.; GRISHAM, Matthew B. Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease. News in Physiological Sciences. v. 16, n. 6, p. 272-277, dez., 2001.
- (41) BATRA, A; ZEITZ, M.; SIEGMUND, B. Adipokine Signaling in Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel disease. v. 15, n. 12, p 1897-1905, abr., 2009.
- (42) BAUMGART, D. C.; DIGNASS, A. U. Intestinal barrier function. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. v. 5, n. 6, p. 685-694, nov., 2002.

(43) HANAUER, S. B.; KORELITZ, B. I.; RUTGEERTS, P.; Et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6 mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. Gastroenterology. v. 127, n. 3, p. 723-729, set., 2004.

(44) VELOSO TAVARELA, F. (ed.). Doença Inflamatória Intestinal: doença de Crohn-Colite ulcerosa. Lisboa: Permanyer Portugal, 1996.

(45) HARRISON, W. J. Autoantibodies against intestinal and gastric mucous cells in ulcerative colitis. The Lancet. v. 285, n. 7400, p. 1346-1350, jun., 1965.

(46) KAPPELER, A.; MUELLER, C. The role of activated cytotoxic T cells in inflammatory bowel disease. Histol Histopathol. v. 15, n. 1, p. 167-172, jan., 2000.

(47) SAXON, A.; SANAN, F.; LANDERS, C.; Et al. A subset of antineutrophil anticytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. v. 86, n. 2, p. 202-210, ago., 1990.

(48) CHANDRAN, P.; SATTHAPORN, S.; ROBINS, A.; EREMIN, O. Inflammatory bowel disease: dysfunction of GALT and gut bacterial flora (II). The Surgeon. v. 1, n. 3, p. 125-136, jun., 2003.

(49) PLATT, Andrew M.; MOWAT, Allan M. Mucosal macrophages and the regulation of immune responses in the intestine. Immunology Letters. v. 119, n. 1-2, p. 22-31, ago., 2008.

(50) CAMPOS, Fábio Guilherme; WAITZBERG, Dan L.; TEIXEIRA, Magaly Gemio; Et al. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy. Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. v. 57, n. 4, p. 187-198, jul.-ago., 2002.

(51) MACCORMIK, P.; MANNING, D. Chronic inflammatory bowel disease and the "over clean" environment: rarity in the Irish traveller community. Irish medical journal. v. 94, n. 7, p. 203-204, jul.-ago., 2001.

(52) SÁNCHEZ-FAYOS CALABUIG, P.; MARTÍN RELLOSO, M. J.; PORRES CUBERO, J. C. Multifactorial etiology and pathogenic factors in inflammatory bowel disease. Gastroenterología y hepatología. v. 32, n. 9, p. 633-652, nov., 2009.

(53) O'SULLIVAN, Maria; O'MORAIN, Colm. Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. v. 20, n. 3, p. 561-573, [s. m.], 2006.

(54) STALLMACH, A.; CARSTENS, O. Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. Inflammatory Bowel Disease. v. 8, n. 3, p. 213-218, mai., 2002.

(55) PASSOS, Rebeca Araújo; SANTANA, Genoile Oliveira; ANDRADE, Adriana, BENEDITO, Gemema. Resposta à caquexia na doença de Crohn após terapêutica com anti-TNF: relato de caso. Revista Brasileira de Nutrição Clínica. v. 21, n. 4, p. 333-336, out.-dez., 2006.

(56) KOTZE, L. M. S.; PAROLIN, M. B. Doença de Crohn. In: DANT, R. Gastroenterologia Essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p. 249-267.

(57) JORQUERA, Andrés. Definiciones y clasificación de las enfermedades inflamatorias intestinales. Gastroenterología Latinoamericana. v. 18, n. 2, p. 208-213, abr.-jun., 2007.

(58) ORCHARD, T. R.; WORDSWORTH, B.; JEWELL, D. Peripheral Arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. Gut. v. 42, n. 3, p. 387-391, mar., 1998.

(59) SILVERBERG, M. S.; SATSANGI, J.; AHMAD, T.; Et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. The Canadian Journal of Gastroenterology. v. 19, suplemento A, p. 5A-36A, set., 2005.

(60) STANGE, E. F.; TRAVIS, S. P. L.; VERMEIRE, S.; Et. al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. v. 55, suplemento 1, p. i1-i15, mar., 2006.

(61) WILLIAMS, Horace; WALKER, David; ORCHARD, Timothy R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Current Gastroenterology Reports. v. 10, n. 6, p. 597-605, dez., 2008.

(62) STANGE, E. F.; TRAVIS, S. P. L.; VERMEIRE, S.; Et. al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis. v. 2, n. 1, p. 1-23, mar., 2008.

(63) O'KEEFE, S. J. Nutrition and Gastrointestinal disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. v. 31, n. s220, p. 52-59, [s. m]., 1996.

(64) HARTMAN, Corina; ELIAKIM, Rami; SHAMIR, Raanan. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. World Journal of Gastroenterology. v. 15, n. 21, p. 2570-2578, jun., 2009.

(65) LUCENDO, Alfredo José; REZENDE, Livia Cristina de. Importance of nutrition in inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology. v. 15, n. 17, p. 2081-2088, mai., 2009.

(66) GOMOLLÓN, F.; GISBERT, J. P. Anemia and inflammatory bowel diseases. World Journal of Gastroenterology. v. 15, n. 37, p. 4659-4665, out., 2009.

(67) ASPEN BOARD OF DIRECTORS AND THE CLINICAL GUIDELINES TASK FORCE. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition. v. 26, n. 1 (Suplemento), p. 1SA-138SA, jan.-fev., 2002.

(68) LICHTENSTEIN, Gary R.; ABREU, Maria T.; COHEN, Russell; TREMAINE, William. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on

Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. v. 130, n. 3, p. 940-987, mar., 2006.

(69) HANAUER, S. B. Drug therapy: Inflammatory bowel disease. The New England Journal of Medicine. v. 334, n. 13, p. 841-848, mar., 1996.

(70) SANDS, Bruce E. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. v. 118, n. 2 (suplemento), p. S68-S82, fev., 2000.

(71) STEIN, R. B.; HANAUER, S. B. Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology Clinics of North America. v. 28, n. 2, p. 297-321, jun., 1999.

(72) BRAUS, Nicholas A.; ELLIOTT, David E. Advances in the pathogenesis and treatment of IBD. Clinical Immunology. v. 132, n. 1, p. 1-9, mar, 2009.

(73) BIONDO-SIMÕES, Maria de Lourdes Pessole; MANDELLI, Karina Khristine; PEREIRA, Marcela Abou Chauri; FATURI, José Leandro. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. Revista brasileira de Coloproctologia. v. 23, n. 3, p. 172-182, set., 2003.

(74) SANTOS JR., Júlio César M. Doença de Crohn – Aspectos clínicos e diagnósticos. Revista brasileira de Coloproctologia. v. 19, n. 4, p. 276-285, out.-dez., 1999.

(75) HANAUER, S. B. New steroids for IBD: Progress report. Gut. v. 51, n. 2, p. 182-183, ago., 2002.

(76) MUNKHOLM, P.; LANGHOLZ, E.; DAVIDSEN, M.; BINDER, V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut. v. 35, n. 3, p. 360-362, mar., 1994.

(77) STEIN, R. B.; HANAUER, S. B. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. Drug Safety. v. 23, n. 5, p. 429-448, nov., 2000.

(78) SUTHERLAND, L.; MACDONALD, J. K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. v. 2, n. CD000544, p. 1-34, fev., 2006.

(79) SUTHERLAND, L.; ROTH, D.; BECK, P.; MAY, G.; MAKIYAMA, K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. v. 4, n. CD000544, p. 1-32, out., 2002.

(80) BERNSTEIN, Charles N; FRIED, Michael; KRABSHUIS. J. H.; Et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. Inflammatory Bowel Disease. Online, mai., 2009. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/122530755/abstract>>. Acesso em: 28 nov. 2009.

(81) ROGLER, G. Medical management of ulcerative colitis. The American journal of digestive diseases. v. 27, n. 4, p. 542-549, nov., 2009.

(82) SIEGEL, C. A.; SANDS, B. E. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. v. 22, n. 1, p. 1-16, jul, 2005.

(83) MAGRO, Fernando (coord.). Terapêutica farmacológica na doença inflamatória intestinal. Porto: GEDII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal, 2007.

(84) SANDBORN, W.; SUTHERLAND, L.; PEARSON, D.; Et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. v. 2, n. CD000545, p. 1-25, jul., 2000.

(85) HANAUER, S. B. Review article: safety of infliximab in clinical trials. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. v. 13, suplemento 4, p. 16-22, set., 1999.

- (86) FIDDER, H. H.; HOMMES, D. W. Anti-TNF AND Crohn's Disease: When Should We Start? Current drug targets. Online, nov., 2009. Disponível em: <<http://www.bentham.org/cdt/E-Pub-Ahead-of-Schedule.htm>>. Acesso em: 02 dez. 2009.
- (87) KEANE, J.; GERSHON, S.; WISE, R. P.; Et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. New England Journal Medicine. v. 345, n. 15, p. 1098-1104, out., 2001.
- (88) SANDBORN, William J.; HANAUER, Stephen B. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide clinicians. The American Journal of Gastroenterology. v. 97, n. 12, p. 2962-2972, dez., 2002.
- (89) RODRIGUÉZ-MORANTA, F.; SORIANO-IZQUIERDO, A.; GUARDIOLA, J. Estado actual del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Cirugía española: Órgano oficial de la Asociación Española de Cirujanos. v. 82, n. 5, p. 254-259, nov., 2007.
- (90) GELADA, E. Cabré. Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal. Nutrición Hospitalaria. v. 22, suplemento 2, p. 65-73, mai., 2007.
- (91) LOCHS, H.; DEJONG, C.; HAMMARGVIST, F.; Et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology. Clinical Nutrition. v. 25, n. 2, p. 260-274, mai., 2006.
- (92) FERNÁNDEZ-BAÑARES, F.; GELADA, E. Cabré. Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. In: GASSULL, M A.; GOMOLLÓN, F.; HINOJOSA, J.; OBRADOR, A. (edit.) Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 2. ed. Madrid: Ergon, 2002, p. 351-358.
- (93) LEYBA, C Ortiz; GONZALEZ, J. C. Montejo; JIMÉNEZ, F. J. Recomendaciones para la valoración nutricional y el soporte nutricional especializado de los pacientes críticos. Nutrición Hospitalaria. v. 20, suplemento 2, p. 1-3, jun., 2005.

- (94) VERMA, S.; KIRKWOOD, B.; BROWN, S; Et al. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. Digestive and liver disease. v. 32, n. 9, p. 769-774, dez., 2000.
- (95) GONZÁLEZ-HUIX, F., FERNÁNDEZ-BANARES, F.; ESTEVE-COMAS, M.; Et al. Enteral *versus* parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. The American journal of gastroenterology. v. 88, n. 2, p. 227-232, fev., 1993.
- (96) AKOBENG A. K.; THOMAS A. G. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. v. 3, n. CD005984, p. 1-15, jul., 2007.
- (97) YAMAMOTO, T.; NAKAHIGASHI, M.; UMEGAE, S.; MATSUMOTO. K. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. European journal of gastroenterology & hepatology. v. 22, n. 1, p. 1-8, jan., 2010.
- (98) TURNER, D., STEINHART, A. H., GRIFFITHS, A. M. Ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado) para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa. (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus. v. 1, [s. n.], p. 1-20, mai., 2008.
- (99) ELIA, Paula Peruzzi; FOGAÇA, Homero Soares; BARROS, Rodrigo G. G. Rego; Et al. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no hospital universitário Clementino Fraga Filho, Rio De Janeiro. Arquivos de Gastroenterologia. v. 44, n. 4, p. 332-339, out.-dez., 2007.
- (100) GUERREIRO, C. Sousa; CRAVO, M.; COSTA A. R.; Et al. A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case-control study. The American Journal of Gastroenterology. v. 102, n. 11, p. 2551-2556, nov., 2007.

- (101) SU, Chinyu; LICHTENSTEIN, G. R. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gastroenterology clinics of North America. v. 33, n. 2, p. 209–234, jun., 2004.
- (102) PEARSON, D. C.; MAY, G.R.; FICK, G.; SUTHERLAND, L. R. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. v. 2, n. CD000067, p. 1-22, jul., 2000.
- (103) PREFONTAINE, E., SUTHERLAND, L. R.; MACDONALD, J. K., Et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. v. 1, n. CD000067, p. 1-21, ago., 2009.
- (104) DUBINSKY, M. C. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. v. 2, n. 9, p. 731-743, set., 2004.
- (105) LICHTENSTEIN, Gary R.; ABREU, Maria T.; COHEN, Russell; TREMAINE, William. American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. v. 130, n. 3, p. 935-939, mar., 2006.
- (106) CANDY, S.; WRIGHT, J.; GERBER, M.; Et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. Gut. v. 37, n. 5, p. 674-678, nov., 1995.
- (107) LENNARD, L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. Gut. v. 51, n. 2, p. 143-146, ago., 2002.
- (108) FRASER, A. G.; ORCHARD, T. R.; JEWELL, D. P. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. Gut. v. 50, n. 4, p. 485-489, abr., 2002.

- (109) DUBINSKY, M. C, YANG, H, HASSARD, P.V., et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. v. 122, n. 4, p. 904-915, 2002.
- (110) PAPADAKIS, K. A. Optimizing the therapeutic potential of azathioprine/6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. Journal of clinical gastroenterology. v. 36, n. 5, p. 379-381, mai.-jun., 2003.
- (111) SANDBORN, W. J. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut. v. 48, n. 5, p. 591-592, mai., 2001.
- (112) PRESENT, D. H.; KORELITZ, B. I.; WISCH, N.; Et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. The New England Journal of Medicine. v. 302, n. 18, p. 981-987, mai., 1980.
- (113) BROOKE, B. N.; HOFFMANN, D. C., SWARBRICK, E. T. Azathioprine for Crohn's disease. The Lancet. v. 202, n. 7621, p. 612-614, set., 1969.
- (114) DERIJKS, L. J. J.; GILISSEN, L. P. L.; HOOYMANS, P. M.; Et al. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutic. v. 24, n. 5, p. 715-729, set., 2006.
- (115) HARTMAN, Corina; ELIAKIM, Rami; SHAMIR, Raanan. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. World Journal of Gastroenterology. v. 15, n. 21, p. 2570-2578, jun., 2009.
- (116) GOMOLLÓN, Fernando; GISBERT, Javier P.; GASSULL, Miquel Àngel. Crohnology: A tale of time and times and inflammatory bowel diseases. World Journal of Gastroenterology. v. 14, n. 36, p. 5489-5490, set., 2008.
- (117) BLUMBERG, D.; BECK, D. E. Surgery for ulcerative colitis. Gastroenterology Clinics of North America. v. 31, n. 1, p. 219-235, mar., 2002.

(118) ZALTMAN, Cyrla. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? Caderno de Saúde Pública. v. 23, n. 5, p. 992-993, mai., 2007.

(119) SOUZA, Marcellus Henrique L. P.; TRONCON, L. E. A.; RODRIGUES, C. M.; Et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. Arquivos de Gastroenterologia. v. 39, n. 2, p. 98-105, abr., 2002.

(120) LANGHOLZ, E.; MUNKHOLM, P.; DAVIDSEN, M.; BINDER, V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology. v. 107, n. 1, p. 3-11, jul., 1994.

(121) FARIA, L. C.; FERRARI, M. L. A.; Cunha; A. S. Aspectos clínicos da doença de Crohn em um centro de referência para doenças intestinais. GED: gastroenterologia endoscopia digestiva. v. 23, n. 4, p. 151-164, jul.-ago., 2004.

(122) COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS SOBRE EL ESTADO FÍSICO. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie de informes técnicos, 854. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1995.

(123) CABRAL, Virgínia Lúcia Ribeiro; CARVALHO, Luciana de; MISZPUTEN, Sender Jankiel. Importância da albumina sérica na avaliação nutricional e de atividade inflamatória em pacientes com doença de Crohn. Arquivo de Gastroenterologia. v. 38, n. 2, p. 104-107, abr.-jun., 2001.

(124) HENRIKSEN, M.; JAHNSEN, J.; LYGREN, I.; Et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut. v. 57, n. 11, p. 1518-1523, nov., 2008.