

Maria João Vicente Cruz

Mecanismos Fisiopatológicos e Novos Alvos Farmacológicos na Doença Inflamatória Intestinal

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Alexandrina Maria Ferreira Mendes e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

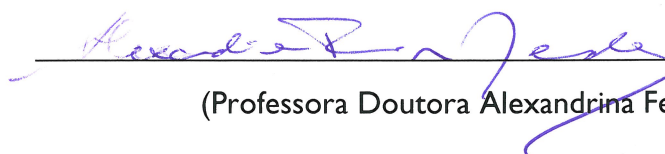
Eu, Maria João Vicente Cruz, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010337, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de Julho de 2014.


(Maria João Vicente Cruz)

A Tutora



(Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes)

A Aluna



(Maria João Vicente Cruz)

Agradecimentos

À Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes, pelos ensinamentos transmitidos e pela disponibilidade e prontidão com que sempre me esclareceu dúvidas, deu sugestões e facultou bibliografia.

À minha madrinha académica, Andreia Carona, pela amizade, e pelo apoio que sempre me deu.

Índice

Índice de Abreviaturas.....	2
Resumo	3
Abstract	3
Introdução.....	4
1 - Etiopatologia.....	5
1.1 - Fatores Genéticos.....	5
1.2 - Fatores Ambientais	5
1.3 - Flora Intestinal	6
2 - Patogénese	6
2.1 - Imunidade Inata.....	6
2.2 - Imunidade Adquirida	10
3 - Terapêutica.....	11
3.1- Aminossalicilatos e Antibióticos	12
3.2 - Corticosteroides.....	13
3.3 - Imunomoduladores.....	14
3.3.1 - Azatioprina e 6-Mercaptopurina.....	14
3.3.2 - Metotrexato.....	15
3.3.3 - Ciclosporina e Tacrolimus.....	15
3.3.4 - Fármacos Biológicos: Bloqueadores do TNF- α	16
3.3.5 - Fármacos Recém-Aprovados ou em Desenvolvimento.....	17
4 - Transplante Fecal.....	18
4.1 - Séries de casos.....	19
5 - Ensaio Clínicos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)	21
Conclusão.....	24
Bibliografia	25

Índice de Abreviaturas

6-MP – 6-Mercaptopurina

AIEC – *E. coli* Aderente Invasiva

AMPs – Peptídeos Antimicrobianos

AZA – Azatioprina

CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*

CDEIS – *Crohn's Disease Index of Severity*

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

FUT2 – Fucosiltransferase 2

HD5 – Defensina Humana 5

HD6 – Defensina Humana 6

IFN- γ – Interferão γ

IL – Interleucina

iNOS – Óxido Nítrico Sintetase

IV – Intravenoso

MDP – Muramil Dipeptídeo

MTX – Metotrexato

NFAT – Fator Nuclear das células T Activadas

NF- κ B – Fator Nuclear κ B

NKT – Célula T *Natural Killer*

NLRs – Recetores tipo NOD

NOD2 – *Nucleotide Binding Oligomerization Domain*

PCDAI – *Pediatric Crohn Disease Activity Index*

PRRs – Recetores de Reconhecimento de Padrões

PUCAI – *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*

SES-CD – *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*

TGF- β – Fator de Transformação do Crescimento β

TLRs – Recetores do tipo Toll

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é o resultado de uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais, uma flora intestinal anormal e o sistema imune. Apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatologia da DII, esta não é ainda totalmente conhecida. A terapêutica atualmente utilizada para a DII envolve fármacos convencionais, como antibióticos e corticosteroides, e também, mais recentemente, fármacos biológicos. O transplante fecal tem também despertado interesse no tratamento da DII com o objetivo de restabelecer a flora intestinal. Embora a terapêutica tenha sido otimizada, as respostas à mesma variam em magnitude e duração e a cura ainda não é possível. Esta revisão apresenta brevemente os conhecimentos atuais sobre a fisiopatologia da doença e a terapêutica utilizada atualmente, incluindo um resumo dos ensaios clínicos que decorreram no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra desde Dezembro de 2006.

Abstract

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is the result of a complex interaction between genetic and environmental factors, an abnormal intestinal flora and the immune system. Despite the advances in understanding the pathophysiology of IBD, this is not yet fully known. The therapies currently used for IBD involve conventional drugs, such as antibiotics and corticosteroids, and, more recently, biological agents. Fecal transplantation aiming to restore the intestinal flora, is also being considered as a therapy for IBD. Although the therapy has been optimized, the magnitude and duration of the response are variable, and the cure is not yet possible. This review presents a brief overview of the current knowledge on the pathophysiology of the disease and the therapies currently used, including a summary of clinical trials that took place at the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra since December 2006.

Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) subdivide-se em Colite Ulcerosa (CU) e em Doença de Crohn (DC), sendo a sua principal característica uma inflamação crónica do trato gastrointestinal. A doença surge maioritariamente em jovens, mas a sua manifestação pode surgir em qualquer idade, e a sua prevalência é mais significativa em países desenvolvidos¹.

A CU caracteriza-se por danos crónicos distribuídos de forma difusa e contínua que começam no reto e se estendem a segmentos do cólon. A inflamação é superficial, limitada à mucosa e à submucosa¹. Em 10-20% dos doentes há inflamação não específica da mucosa do íleo terminal. A CU manifesta-se principalmente entre os 15 e os 30 anos e as principais manifestações físicas são sangramento retal, diarreia com sangue e dor abdominal². O termo proctite ulcerosa diz respeito à situação em que os danos se situam apenas no reto, enquanto que pancolite ulcerosa se refere à situação em que os danos envolvem também todo o cólon, para além do reto¹. As manifestações extraintestinais mais comuns são artropatias inflamatórias e colangite esclerosante primária, podendo haver outras manifestações extraintestinais como eritema nodoso, piodermite gangrenosa, episclerite, uveíte e osteoporose².

A DC é caracterizada por uma inflamação crónica que ocorre de forma irregular em qualquer parte do trato gastrointestinal, afetando principalmente a área ileocecal, sendo que, ao contrário da CU, a inflamação é transmural podendo estender-se até à *muscularis própria*^{1,3}. Nesta patologia, ocorre inflamação da parede gastrointestinal, fibrose, estreitamento, granulomas e podem ocorrer fístulas¹. A DC, tal como a CU, manifesta-se principalmente entre os 15 e os 30 anos, sendo as principais manifestações físicas dor abdominal, febre, diarreia, que pode ou não conter sangue, e perda de peso. A esperança de vida encontra-se ligeiramente diminuída, em parte devido ao risco acrescido de cancro colonretal e do intestino delgado³. Manifestações extraintestinais, que ocorrem em cerca de 50% dos casos, incluem artrite, espondilite anquilosante e eritema nodoso^{3,4}.

O diagnóstico, tanto da CU como da DC, baseia-se na história e avaliação clínica do doente, sendo depois confirmado por análises laboratoriais, radiológicas, endoscópicas, histológicas e serológicas^{2,3}.

I - Etiopatologia

A DII resulta de fatores predisponentes genéticos, ambientais e relativos à flora intestinal. É o acumular destes fatores que origina a resposta inflamatória anormal⁵. A hipótese apontada como razão para a inflamação intestinal prende-se com a combinação de duas situações: por um lado, a suscetibilidade genética leva a que a barreira mucosa epitelial esteja comprometida e a uma desregulação do sistema imune inato e adquirido, o que resulta numa resposta imune excessiva à flora intestinal; por outro lado, uma composição anormal da flora intestinal leva a uma resposta do sistema imune face aos organismos patogénicos^{6,7}. A doença parece, então, ser resultado da penetração de patógenos existentes no lúmen, facilitada por fatores como infeções ou uma barreira mucosa comprometida, seguida de uma *clearance* ineficaz dos patógenos invasores, devido a uma resposta imune inata anormal, e, por último, a uma resposta imune exagerada compensatória que causa a inflamação crónica e as lesões características da DII⁷.

I.1 - Fatores Genéticos

O número de loci genéticos que, quando têm variantes, conferem suscetibilidade à DII é 163, sendo que 110 são associados tanto com a DC como com a CU, 30 são específicos da DC e 23 da CU⁸. Variantes no gene *NOD2* estão associadas a uma *clearance* ineficaz de bactérias intracelulares existentes no epitélio intestinal, assim como a uma resposta deficiente a componentes bacterianos⁵. Este foi o primeiro gene a ser identificado como conferindo suscetibilidade à DC⁸. O gene *ATG16L1*, envolvido no processo de autofagia, está associado a uma predisposição para o desenvolvimento da DC. Outro gene envolvido na DII é o *IL23R*, cujas variantes são associadas tanto à DC como à CU⁸.

I.2 - Fatores Ambientais

Fatores ambientais, como o tipo de dieta, o consumo de determinados fármacos, o *stress*, fatores psicológicos, como depressão e ansiedade, e o tabagismo são relacionáveis com o desenvolvimento da DII. Também a poluição atmosférica parece estar relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de DC e CU, havendo aumento dos níveis de leucócitos polimorfonucleares e de citocinas plasmáticas. Uma deficiência em vitamina D tem sido verificada em doentes diagnosticados com DII. O consumo prolongado e em doses altas de anti-inflamatórios não esteróides, nomeadamente de aspirina, tem também sido associado com um aumento do risco de desenvolver DII. Também o uso de antibióticos, devido aos seus efeitos na flora bacteriana, tem sido associado ao aumento do risco de desenvolver DII, tendo sido verificada uma associação entre doentes pediátricos com DII e o uso de

antibióticos no primeiro ano de vida. Relativamente ao tabaco, este é considerado como sendo um fator que confere proteção em relação ao desenvolvimento de CU, mas que aumenta o risco de desenvolver DC⁸.

1.3 - Flora Intestinal

Em doentes com DII, a flora intestinal é, na sua maioria, semelhante à flora comensal de indivíduos saudáveis, podendo diferir em alguns aspetos⁵. A resposta imune à presença de microorganismos no lúmen intestinal consiste na rejeição de patógenos ou na tolerância relativamente aos antígenos provenientes da dieta e a microorganismos comensais. A composição da flora mantém-se constante ao longo do tempo, diferindo temporariamente devido à alimentação e a fármacos, entre outros. Em indivíduos saudáveis, os filos bacterianos de maior expressão são o *Bacteroidetes* e o *Firmicutes*, enquanto que em indivíduos com DII a flora intestinal é, de uma maneira geral, menos diversificada. Entre indivíduos com CU e com DC há também diferenças. Em indivíduos com DC, é encontrada uma maior quantidade de *E. coli*, com propriedades virulentas e invasoras, e menor quantidade de *Firmicutes*. Um novo grupo patogénico de *E. coli*, denominado *E. coli* aderente-invasiva (AIEC), capaz de invadir células epiteliais e replicar-se dentro de macrófagos, foi encontrado no íleo de pacientes com DC e está associado à patogénese da DC⁶.

2 - Patogénese

2.1 - Imunidade Inata

O sistema imune inato representa a primeira linha de defesa contra patógenos. Tanto a barreira epitelial como a superfície mucosa constituem uma barreira à entrada de microorganismos, sendo integrantes da imunidade inata. Delas fazem também parte células dendríticas, células de Paneth, monócitos, macrófagos, neutrófilos e células T *natural killer* (NKT). Os Recetores de Reconhecimento de Padrões (PRRs ou *pattern recognition receptors*), nomeadamente Recetores do Tipo Toll (TLRs ou Toll-Like Receptors) e Recetores Tipo NOD (NLRs ou *NOD-Like Receptors* ou *Nucleotide binding Oligomerization Domain-Like Receptor*), cujo funcionamento se encontra comprometido na DII, integram a imunidade inata, uma vez que reconhecem antígenos, sendo eles que a iniciam. Também a autofagia é um mecanismo de imunidade inata que, no caso da DC, se encontra comprometida¹. A resposta inflamatória envolve a ativação de células imunes da mucosa (monócitos, linfócitos, células dendríticas) através de citocinas, interleucinas (IL) e Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), pelas células de Paneth, células dendríticas, macrófagos e neutrófilos ativados⁷.

As células epiteliais constituem uma barreira seletiva, permitindo a passagem de água, eletrólitos e nutrientes, e impedindo a passagem de antígenos estranhos, microorganismos e toxinas⁹. As células encontram-se, assim, interconectadas a partir de estruturas como desmossomas, que as ligam entre si através de glicoproteínas adesivas e de filamentos intermédios, junções de coesão, que mantêm não só as células unidas como intervêm na formação da barreira de permeabilidade (através da zona ocludente), e junções aderentes^{9,10}.

A superfície mucosa do intestino é composta por epitélio cilíndrico simples, havendo quatro tipos principais de células epiteliais: as células de absorção, com microvilosidades, as células caliciformes, que produzem muco protetor, as células enteroendócrinas, que produzem hormonas reguladoras, e as células de Paneth, localizadas na parte inferior das criptas de Lieberkühn, que contêm grânulos secretórios compostos por substâncias antimicrobianas como lisozima, fosfolipase A2, α -defensinas e a proteína HIP/PAP^{6,9,10}. O intestino é revestido por uma camada mucosa que é gerada a partir das células caliciformes e cuja parte externa consiste em mucina, substâncias antimicrobianas e algumas bactérias⁶.

No trato gastrointestinal, células epiteliais e células pertencentes ao sistema imunitário possuem PRRs que reconhecem estruturas características de microorganismos, como o lipopolissacarídeo, peptidoglicano, DNA bacteriano e flagelina. As duas famílias de PRRs mais relevantes são a dos NLR, que são recetores intracelulares, e a dos TLR, que são recetores extracelulares. Após a ligação ocorrer, inicia-se uma cascata de sinalização que leva à ativação de moléculas sinalizadoras como o fator nuclear- κ B (NF- κ B), fator de transcrição de genes envolvidos na resposta inflamatória e imune adaptativa, incluindo citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão, enzimas produtoras de mediadores inflamatórios, como as prostaglandinas e o óxido nítrico, e peptídeos antimicrobianos⁹. Variantes nos genes codificantes destes recetores conferem suscetibilidade à DII⁶. Também a desregulação da expressão e da ativação do NF- κ B está envolvida na patogénese da DII, pela associação à produção desregulada de citocinas e à desregulação de mecanismos de sinalização por parte de células epiteliais, linfócitos e macrófagos¹¹.

Variantes no gene *NOD2* (duas mutações *missense* e uma *insertion frameshift*) estão associadas à DC⁹. O gene *NOD2* codifica a proteína *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2* (NOD2), que funciona como recetor intracelular de reconhecimento de produtos bacterianos, nomeadamente do Muramil Dipeptídeo (MDP), presente no peptidoglicano da parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas⁸. A proteína, ao reconhecer o MDP, induz autofagia, por recrutar a proteína ATG16L1 ao local de entrada da bactéria, controlando a replicação bacteriana e a apresentação de antígenos e

participando, assim, tanto na resposta imune inata como na adaptativa^{8,9}. A autofagia é um processo que permite não só manter a homeostase celular, em situações de *stress*, através da reciclagem dos próprios organelos da célula, como permite a defesa do organismo por destruição de bactérias invasoras⁸. Assim, mutações no gene *NOD2* podem levar a uma incapacidade do sistema imune em reconhecer os patógenos, não os destruindo. Há, então, um estímulo constante por parte dos antígenos que, por sua vez, pode resultar em inflamação da mucosa e perda de controlo em relação às vias pró-inflamatórias, o que pode originar DC⁶. O gene *NOD2* está também envolvido na homeostase intestinal da flora, sendo que pacientes homocigóticos para a variante SNPI3 do gene *NOD2* apresentam alterações na composição e quantidade da flora bacteriana comensal, com uma maior quantidade de *Bacteroidetes* e *Firmicuta* na região terminal do íleo. A variante SNPI3 está associada a uma redução nas α -defensinas, secretadas pelas células de Paneth, que, tal como as catelicidinas, são peptídeos antimicrobianos (AMPs) integrantes da imunidade inata produzidos em resposta ao reconhecimento de antígenos. As mutações no recetor *NOD2* podem também resultar numa excessiva resposta inflamatória: por um lado, há diminuição da inibição do recetor TLR2, por outro lado, a mutação 3020insC no recetor *NOD2* contribui para a exacerbação da resposta imune, uma vez que este está envolvido na tolerância imune⁹.

Em doentes com DII, a atividade aumentada do NF- κ B em macrófagos da mucosa leva a um aumento da produção de certas citocinas como o TNF- α e IL-1 β e IL-6 e, também, IL-12 e IL-23. Estas têm um papel na estimulação, ativação e diferenciação de células imunes na lâmina própria, causando a perpetuação da inflamação. Para isto contribui também um mecanismo de *feedback* positivo em que as citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , expressos em consequência da ativação do NF- κ B, vão por sua vez promover a ativação deste fator de transcrição, amplificando e perpetuando a resposta inflamatória¹¹. Na DII, o TNF- α é expresso por macrófagos, linfócitos T, células NKT e linfócitos B, entre outros. O seu papel na patogénese da DII está associado a uma disrupção do epitélio intestinal, que permite a penetração de antígenos promovendo a inflamação intestinal. A disrupção do epitélio intestinal causada pelo TNF- α deve-se a vários fatores, incluindo rearranjo dos elementos do citoesqueleto e indução da apoptose das células epiteliais por ativação da caspase-3 e por aumento da expressão e atividade da isoforma indutível da Sintase do Óxido Nítrico (iNOS)¹². O aumento da produção tanto de IL-12 como de IL-23 está associado ao desenvolvimento de CU¹³. O papel da IL-12 prende-se com a diferenciação de linfócitos Th1 e com a produção de TNF- α e (interferão γ)IFN- γ por esses mesmos linfócitos e pelas

células NKT e a IL-23 está envolvida na diferenciação de linfócitos Th17 e também de linfócitos Th1^{11,13}.

Em doentes com DC as α -defensinas encontram-se diminuídas, devido a variações que ocorrem em determinados genes da via Wnt. Estas variações levam à diminuição dos níveis de α -defensinas o que indica que a função antimicrobiana das células de Paneth é um fator patogénico importante na DC ileal. Esta relação deve-se ao facto da via Wnt, não só regular a expressão de α -defensinas, como influenciar a maturação das células de Paneth, sendo que uma diferenciação deficiente destas células pode estar relacionada com a DC. As α -defensinas mais relevantes no intestino delgado são a Defensina Humana 5 (HD5) e Defensina Humana 6 (HD6), que no intestino saudável são sintetizadas em grandes quantidades. A sua expressão no cólon é inexistente devido à pequena quantidade de células de Paneth. No entanto, na DII pode haver o desenvolvimento de células de Paneth metaplásticas no intestino grosso havendo presença de α -defensinas. Esta metaplasia das células de Paneth está associada a uma história longa da doença e, aparentemente, deve-se a mecanismos de reparação da barreira⁹.

Polimorfismos no gene *IRGM* (*immunity-related GTPase family M*), que codifica uma proteína envolvida em várias vias autofágicas, levam à expressão reduzida dessa mesma proteína e, conseqüentemente, estão associados a uma maior suscetibilidade à DC. A mutação T300A no gene *ATG16L1*, também envolvido no processo de autofagia, está associada a uma deficiência na via de exocitose dos grânulos das células de Paneth, resultando num aumento no risco de desenvolver DC^{6,8}.

Uma variante no gene *MUC2*, que codifica a proteína mucina 2 (MUC2), a proteína mais relevante da família das mucinas, confere suscetibilidade em humanos à DII. Também uma diminuição na quantidade de células caliciformes e uma camada de muco insuficiente conferem suscetibilidade, uma vez que permitem que as bactérias adiram diretamente às células epiteliais, sendo características encontradas em alguns doentes com DC⁶.

O gene *FUT2* determina a expressão da enzima Fucosiltransferase 2 (FUT2) que regula a expressão do antígeno H, precursor dos antígenos do grupo ABO, em glândulas secretoras e na superfície das células epiteliais da mucosa gastrointestinal. A incapacidade de secretar o antígeno H em indivíduos conhecidos como não secretores, devido a variantes não codificantes do gene *FUT2*, está relacionada com a maneira como a flora bacteriana comensal e patogénica interage com a barreira epitelial, podendo resultar numa incapacidade da flora bacteriana comensal aderir e permitindo que seja a patogénica a fazê-lo^{6,14}. Os

indivíduos não secretores encontram-se, assim, mais suscetíveis a determinadas doenças como infeções recorrentes por norovírus, úlceras duodenais e DC⁶.

O gene *IL23R*, envolvido tanto na DC como na CU, codifica uma subunidade do recetor da interleucina pró-inflamatória IL-23 envolvida na geração de células Th17. Tanto na CU como na DC, foram identificados loci de genes que conferem suscetibilidade a estas doenças quando neles há variantes, tais como o *IL-12B*, *JAK2* e *STAT3*. Variações no gene *IL12B*, que codifica a subunidade p40 da IL-12 e IL-23, assim como defeitos no funcionamento do gene da IL-10, estão associadas à DII⁸.

2.2 - Imunidade Adquirida

Na DII, quando a doença está ativa há uma desregulação no número de linfócitos T auxiliares (Th) e T reguladores (Treg). Enquanto que na DC os linfócitos Th1, produtores de grandes quantidades de IL-2, IL-12, TNF- α , IFN- γ e de IL-1 β , com grande expressão na doença ativa, são os predominantes, na CU são os Th2, caracterizados pela produção de IL-4, IL-5, IL-13 e Fator de Transformação do Crescimento β (TGF- β), os mais abundantes⁷. Em doentes com DC, os linfócitos T da mucosa produzem IL-2 e IFN- γ em maior quantidade do que em indivíduos saudáveis e as células T *natural killer* (NKT) anormais de doentes com CU, também células efetoras, libertam quantidades superiores da citocina IL-13 em relação a indivíduos saudáveis^{7,8}. No entanto, a relação entre DC e Th1 e CU e Th2 não é tão linear e um novo tipo de linfócitos, os Th17, tem sido apontado como estando também envolvido na DII⁶. Os linfócitos naïve Th0 são diferenciados em linfócitos Th17 pela coexpressão da citocina IL-23 e TGF- β , sendo que na DII parece haver uma desregulação do gene do recetor da IL23 (*IL23R*). Uma vez que os linfócitos Th17 promovem o aparecimento de linfócitos Th efetores em vez de linfócitos T reguladores, uma maior expressão de linfócitos Th17 leva a um aumento dos linfócitos Th efetores. Estes, por sua vez, vão promover a ativação e acumulação, no local da inflamação, de neutrófilos e ainda induzir a produção de peptídeos anti-microbianos⁷.

Durante a fase ativa da doença, verifica-se também um aumento na expressão tanto de quimiocinas (principalmente IL-8) como dos seus recetores, justificando assim o influxo de células imunes efetoras na mucosa, nomeadamente de leucócitos, e também a produção de radicais livres, que vão causar danos no epitélio⁷.

Também a resposta humoral está envolvida na patogénese da DII. Na mucosa intestinal verifica-se uma infiltração de linfócitos B plasmáticos, havendo um aumento dos anticorpos IgG1 e IgG2, envolvidos na resposta contra antigénios de bactérias comensais, um aumento dos IgM e IgE, e uma diminuição dos IgA, envolvidos na proteção da mucosa⁷.

3 - Terapêutica

O tratamento da DII tem como objetivo principal a melhoria da qualidade de vida dos doentes por indução e manutenção da remissão da doença e prevenção e tratamento de complicações. Caso os doentes não respondam à terapêutica farmacológica, medidas cirúrgicas são consideradas¹⁵.

Antes de ser feita uma referência às terapêuticas usadas na DII, é importante referir que a CU e a DC podem ser classificadas de várias maneiras, consoante a gravidade da doença, o impacto no estilo de vida, entre outros.

Um dos índices de classificação da atividade da CU mais usado é o *Mayo score*, que tem em consideração a frequência das defecações, as hemorragias retais, os dados de resultados endoscópicos e a classificação clínica, sendo considerado remissão quando o índice é menor ou igual a 2. No entanto, na prática clínica a doença é caracterizada de maneira mais simplista: ligeira, no caso em que há um máximo de 4 eventos de defecação com sangue por dia; moderada, no caso em que há 4 a 6 eventos; grave, quando o número de defecações por dia com presença de sangue é superior a 6 e há também presença de febre e taquicardia; colite fulminante, no caso em que há mais de 10 defecações com sangue diárias, anemia com necessidade de transfusão sanguínea e megacólon². O índice *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)* é usado para casos pediátricos da doença e tem em conta os seguintes parâmetros: dor abdominal, hemorragia retal, consistência das fezes, número de defecações em 24 horas, presença de defecações noturnas e o nível de atividade da doença¹⁶.

Tal como no caso da CU, a DC pode ser classificada na prática clínica como ligeira, moderada e grave, não havendo parâmetros específicos para esta classificação. A classificação pelo índice *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* é mais precisa, sendo um dos índices usados em ensaios clínicos. Este tem em conta parâmetros como o bem-estar geral, presença de dor abdominal, quantidade de defecações líquidas por semana, presença de massa abdominal e de complicações extraintestinais, uso de fármacos antidiarreicos, resultados do hematócrito e peso do indivíduo. Neste caso, a doença é considerada como estando em remissão quando o CDAI é inferior a 150 e é classificada como severa quando o CDAI é superior a 450. O índice *Harvey-Bradshaw*, uma versão simplificada do índice CDAI, é também utilizado na prática clínica. Outro índice usado é o índice *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)* que analisa a presença ou ausência de 4 tipos de lesões em 5 segmentos do intestino. Existe também o *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)*, índice derivado do CDEIS, mas onde se contemplam apenas as lesões mais frequentes.

O índice *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) é usado para casos pediátricos da doença e os parâmetros são semelhantes aos usados no índice Harvey-Bradshaw¹⁶.

Atualmente, a terapêutica farmacológica da DII assenta em cinco categorias principais de fármacos: anti-inflamatórios, antibióticos, imunossuppressores, agentes biológicos e fármacos para o alívio dos sintomas.

O esquema terapêutico mais comum é o *step-up* que consiste no começo da terapêutica por fármacos com menos efeitos secundários potenciais, mas menos eficazes, como os aminossalicilatos, antibióticos e corticosteroides, passando para fármacos mais eficazes, mas potencialmente mais tóxicos, caso dos biológicos e imunomoduladores, nas situações em que há falha terapêutica ou intolerância aos anteriores¹⁵. Um outro esquema terapêutico usado é o *top-down* que consiste no uso de fármacos mais eficazes no início da terapêutica, normalmente a combinação de uma tiopurina com um fármaco anti- TNF- α , de forma a impedir a progressão da mesma. Este esquema é utilizado principalmente em doentes com DC com risco elevado de desenvolverem complicações relacionadas com a doença, ou seja, doentes com menos de 40 anos, com doença perianal e estenose intestinal e necessidade de uso inicial de corticosteroides¹⁵. Os fármacos a seguir apresentados encontram-se organizados de acordo com a abordagem *step-up*.

3.1- Aminossalicilatos e Antibióticos

O tratamento de primeira linha da DII são os aminossalicilatos, com efeitos principalmente na CU. Para a DC, como primeira linha, são principalmente usados antibióticos, nomeadamente o Metronidazole e a Ciprofloxacina¹⁷.

Os aminossalicilatos são usados em doentes com CU de severidade ligeira a moderada e para manutenção da remissão. Podem ser administrados oralmente, ou, caso se trate de CU distal, podem também ser administrados por formulações retais^{17,18}. São exemplos de aminossalicilatos a Mesalazina, cuja dose diária é de 4,8 g no caso de severidade moderada, mas também a Sulfasalazina, que é o pró-fármaco da Mesalazina, a Balsalazida e a Olsalazida.

O uso de antibióticos na DII é justificado pelo facto de a doença ser caracterizada por uma flora intestinal anormal, estando envolvida na patogénese da doença¹⁸. Apesar disso, o uso de antibióticos revela-se principalmente útil para situações concretas associadas à DC, como a lesão perianal (fístulas, fissuras e abscessos) e massas inflamatórias intra-abdominais, não tendo apresentado resultados consistentes respeitantes à remissão da doença. O seu uso na CU não é relevante, sendo usados apenas em casos particulares e havendo o risco de

desencadearem colite pseudomembranosa associada a antibióticos. Os antibióticos mais usados são o Metronidazole, a Ciprofloxacina e a Rifaximina^{17,18}.

O Metronidazole é usado topicamente na lesão perianal numa concentração de 10%, reduzindo a dor e a drenagem da lesão¹⁸.

A Ciprofloxacina mostrou-se eficaz em alguns doentes com DC localizada principalmente a nível do cólon. O uso de Ciprofloxacina levou não só à redução do índice CDAI da doença, no caso da dosagem de 500mg/dia, como à remissão da doença em cerca de metade dos casos em que foi utilizada na dose de 1000 mg/dia ou na dose de 500 mg/dia juntamente com Mesalazina. Este antibiótico tem também sido usado em doentes com fístulas associadas à doença¹⁸.

O uso de Rifaximina na DC revelou-se eficaz a induzir remissão na dose de 800 mg duas vezes por dia. A Rifaximina, além de atuar como antibiótico por inibição da síntese do RNA bacteriano parece, também, ter uma ação anti-inflamatória provavelmente devida ao à inibição da cascata de sinalização do NF-κB¹⁸.

3.2 - Corticosteroides

Quando a terapêutica com aminossalicilatos e com antibióticos não é eficaz, o passo seguinte é o uso de corticosteroides. Os corticosteroides são indicados nas crises agudas da doença. Estes são fármacos anti-inflamatórios que impedem a inflamação por suprimirem a permeabilidade vascular, a vasodilatação, a infiltração de neutrófilos e também a ativação de fibroblastos, a angiogénese, a deposição de colagénio e ainda a resposta dos linfócitos T, a produção de citocinas e a ativação do NF-κB^{17,18}. O seu uso deve ser breve dado a grande quantidade de efeitos secundários que apresentam, tais como osteoporose, cataratas, glaucoma, disfunções neurológicas e endócrinas, entre outras, e quando a remissão for conseguida a dose deve ser diminuída gradualmente para evitar recidivas. São exemplos de corticosteroides usados na DII a Hidrocortisona, Prednisolona, Metilprednisolona, Prednisona, Budesonida, e Dexametasona¹⁸.

Para a administração oral, a dose habitual de Prednisona é de 10 a 40 mg/dia para crises moderadas, podendo ser aumentada para crises mais graves. No caso da Budesonida, esta é usada na DC com envolvimento ileal ou ileocecal. A dose diária pode variar, mas normalmente situa-se nos 9 mg uma vez/dia ou 4,5 mg 2vezes/dia. As formulações tópicas e retais são usadas para tratamento da doença distal e, tal como as formulações orais, são usadas na doença ativa e não para manter as remissões¹⁷.

3.3 - Imunomoduladores

Os imunomoduladores são usados nas situações em que a doença se encontra ativa, havendo uma falha das terapêuticas anteriores, em situações em que os corticosteroides seriam necessários por longos períodos e em situações de doença refratária a corticosteroides (ou seja, sem resposta nas 2 semanas após início do tratamento com alta dose de corticosteroides) e de dependência de corticosteroides (ou seja, incapacidade de descontinuar o tratamento com corticosteroides ou recorrência da doença logo após interrupção)^{17,18}.

3.3.1 - Azatioprina e 6-Mercaptopurina

A Azatioprina (AZA) e a 6-Mercaptopurina (6-MP) são fármacos que suprimem o sistema imune, uma vez que vão interferir com a síntese de DNA por serem antimetabolitos análogos das purinas. A AZA é um pró-fármaco sendo metabolizada a 6-MP. Esta é depois convertida a 6-tioguanina que vai interferir com a síntese de proteínas e ácidos nucleicos levando à imunossupressão¹⁹.

No caso da DC, estes fármacos são usados com o intuito de induzir a remissão da doença, em casos de dependência e de doença refratária a esteroides, sendo também indicados para a manutenção da remissão da doença e em casos de fístula perianal. Em alguns casos em que foi realizada a cirurgia de ressecção intestinal, estes fármacos reduziram a recorrência pós-operatória da doença¹⁹.

O uso da AZA e da 6-MP em doentes com CU não demonstra ser tão eficaz como em doentes com DC, sendo os resultados de ensaios clínicos por vezes contraditórios. No entanto, demonstram ser eficazes a manter a remissão da doença em alguns casos, nomeadamente em casos de dependência e de doença refratária a esteroides¹⁹.

A descontinuação da terapêutica, tanto na DC como na CU, deve-se, muitas vezes, aos efeitos secundários que estes fármacos apresentam, sendo as lesões hepáticas, nomeadamente hepatite e colestase idiossincrática, as mais significativas. Também as reações alérgicas e de hipersensibilidade, manifestadas por febre, *rash* ou artralgia, e também pancreatite são outros dos efeitos secundários que apresentam. Devido à capacidade de desencadarem reações dose-dependentes como mielossupressão, com neutropenia e trombocitopenia, a monitorização dos níveis de atividade da tiopurina metiltransferase, envolvida na inativação dos fármacos, é necessária. Também uma monitorização de possíveis infeções e do desenvolvimento de linfomas é necessária, devido ao risco de desenvolvimento dos mesmos graças à terapia¹⁹.

3.3.2 - Metotrexato

O Metotrexato (MTX) é um análogo do folato que inibe a dihidrofolato redutase. Esta é necessária para a síntese de purinas, pirimidinas e também para a transmetilação do DNA, RNA, fosfolípidos e proteínas, levando assim ao seu efeito imunossupressor. É também responsável por induzir a apoptose e a deleção de clones de linfócitos T ativados, por induzir a maturação de monócitos, que são responsáveis pela inibição da libertação de citocinas, e por suprimir os efeitos da IL-1 β . O MTX reduz ainda a produção de citocinas pro-inflamatórias, nomeadamente INF- γ e do TNF- α ²⁰.

O seu uso na DC tem como objetivo a indução e a manutenção da remissão em doentes com DC ativa, crónica e esteroide dependente. Nos doentes cujo tratamento com MTX é eficaz em induzir a remissão, a manutenção desta é feita também com MTX. A dose inicial é de 15 mg uma vez por semana, durante 12-16 semanas. Caso não se mostre eficaz em induzir remissão, a dose é aumentada para 25 mg. Para a manutenção da remissão a dose é de 15 mg uma vez por semana. Na CU o uso de MTX não mostrou benefícios, tanto na indução como na manutenção da remissão da doença, daí não ser usado nesta situação²⁰.

Os efeitos adversos mais comuns são, tal como no caso da AZA e da 6-MP, a mielossupressão e ainda reações como *rash* cutâneo, pneumonia e ainda fibrose pulmonar e fibrose hepática, daí que doentes com risco acrescido de desenvolverem fibrose hepática (alcoolismo, diabetes tipo 2, entre outros), não devam fazer este tratamento²⁰.

3.3.3 - Ciclosporina e Tacrolimus

A Ciclosporina é um macrólido com propriedades imunossupressoras devido a inibir a produção de IL-2 pelos linfócitos T ativados, assim como a síntese de outras citocinas inflamatórias. É utilizada como uma das alternativas para doentes com CU grave cuja terapêutica com corticosteroides tenha falhado. A sua administração intravenosa (IV) é iniciada com uma dose de 2 mg/kg por dia, que deve ser ajustada de modo a atingir o nível sanguíneo desejado. Em doentes que respondam à terapêutica, esta é mudada para a via oral, após 4-5 dias, na dose de 5-8 mg/kg divididos em duas administrações por dia, e é usada como passagem para posteriormente iniciar AZA ou 6-MP²¹.

Também a Ciclosporina está associada com um risco alto de infeções oportunistas e ainda com nefrotoxicidade, convulsões, hipertensão, hiperplasia gengival, entre outros efeitos adversos²¹.

Tal como a Ciclosporina, o Tacrolimus é um macrólido. A ação imunossupressora que apresenta deve-se à sua ação como inibidor da enzima calcineurina, responsável pela ativação do fator de transcrição Fator Nuclear das células T Activadas (*Nuclear Factor of*

Activated T cells, NFAT) e, conseqüentemente, pela transcrição da IL-2 que, por sua vez, estimula o crescimento e a diferenciação dos linfócitos T. O Tacrolimus também inibe a produção de NO pelas células epiteliais e pelos macrófagos e ainda o recrutamento de neutrófilos pelos linfócitos T. Pode ser usado como uma alternativa à Ciclosporina em doentes que apresentam CU grave ou resistente à terapêutica com esteroides IV. A dose habitual é de 0,01-0,02 mg/kg, caso se trate de administração IV ou 0,1-0,2 se a administração for oral. Tal como a Ciclosporina o seu benefício na DC é limitado, não sendo recomendado²².

Os principais efeitos adversos apresentados são o aparecimento de infeções oportunistas como pneumonia, hipertensão, hiperglicemia, neuropatias, falência renal e também gastroenterocolite^{21,22}.

3.3.4 - Fármacos Biológicos: Bloqueadores do TNF- α

As células T são um dos alvos para a terapêutica da DII, pelo seu papel na resposta imune. Assim, a maioria das terapêuticas para a DII têm como objetivo inibir a sua função, bloquear a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células T ou induzir apoptose das mesmas⁵.

Tanto o Infliximab como o Adalimumab são anticorpos do tipo IgG, anti-TNF- α usados na DC e na CU, nos casos em que os doentes tenham tido uma resposta inadequada à terapêutica convencional^{23,24}.

A ação do Infliximab deve-se à ligação ao TNF- α existente tanto na superfície celular como na forma solúvel, bloqueando, assim, a interação com os seus recetores. Este bloqueio impede, assim, a ativação do NF- κ B, a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o próprio TNF- α , a ativação de neutrófilos e a migração de leucócitos²³. A eficácia deste fármaco, tanto na DC como na CU, é atribuída à sua atividade em populações de macrófagos que exprimem o TNF- α à sua superfície e que são comuns às duas doenças, embora a sua eficácia seja superior na DC¹⁷. A sua administração é feita por via intravenosa em dosagem individualizada, de modo a permitir a manutenção dos níveis sanguíneos nos intervalos de administração. No entanto, a dosagem é de aproximadamente 5 mg/kg às 0, 2 e 6 semanas com o objetivo de atingir a remissão, seguindo-se administrações a cada 8 semanas para a manutenção da remissão. O Infliximab revelou-se eficaz também em casos de fístulas associadas à DC, reduzindo a drenagem das mesmas e a sua cicatrização. Nos doentes que estejam a receber Infliximab, apenas aquando dos episódios da doença, e não regularmente, o uso concomitante de Infliximab e de AZA ou 6-MP reduz a produção de anticorpos e

aumenta a eficácia da terapêutica. No entanto, verifica-se um risco aumentado de desenvolver infeções e linfoma hepatoesplênico de células T²³.

O mecanismo de ação do Adalimumab prende-se também com o facto de interferir com a ação do TNF- α , por um mecanismo semelhante ao do Infliximab. No entanto, a sua eficácia aparentou ser ligeiramente inferior em alguns estudos. Apesar disso, é uma boa alternativa para doentes que necessitam de terapêutica com fármacos biológicos, mas que desenvolveram anticorpos anti-Infliximab^{17,24}. A administração é feita por via subcutânea, sendo que na primeira semana de tratamento a dose administrada é de 160 mg, na segunda semana é de 80 mg e no seguimento é feita uma administração de 40 mg a cada 2 semanas para a manutenção da remissão¹⁷.

Um outro anticorpo anti-TNF- α , o Certolizumab pegol, é usado apenas na DC. Este consiste no fragmento com a fração de ligação ao antigénio de um anticorpo IgG anti-TNF- α conjugado com um polietilenoglicol. Mostra-se eficaz a melhorar a qualidade de vida dos doentes, induzindo a remissão da doença em cerca de metade dos casos e demonstrou também eficácia na cicatrização de fístulas associadas a DC²⁵.

3.3.5 - Fármacos Recém-Aprovados ou em Desenvolvimento

O Vedolizumab é um fármaco recém-aprovado, usado na DC e na CU. Trata-se de um anticorpo monoclonal IgG1, antagonista da integrina $\alpha 4\beta 7$. A sua ação contra a integrina $\alpha 4\beta 7$ vai provocar a inibição seletiva da adesão de leucócitos à mucosa gastrointestinal. O Vedolizumab tem também capacidade de reconhecimento e ligação ao recetor Fc, o que vai impedir a fixação do complemento e a libertação de citocinas. Este fármaco mostra-se capaz de melhorar a resposta clínica e induzir remissão das duas patologias¹⁸.

Um dos novos alvos terapêuticos dos fármacos em desenvolvimento são as citocinas IL-12 e IL-23, com papel signficante na DII. O Ustekinumab, fármaco atualmente em estudo de fase 3 para a DC, é um anticorpo monoclonal IgG1 que tem como alvo terapêutico a subunidade p40 existente na IL-12 e na IL-23. Para além da neutralização de citocinas específicas, outro alvo terapêutico possível são as estruturas associadas aos recetores de citocinas, como é o caso da JAK quinase, que tem como papel a transdução do sinal mediado pelas mesmas. O Tofacinib é um inibidor da JAK quinase, que, deste modo, modula a sinalização de citocinas importantes para a inflamação. Este fármaco encontra-se atualmente em estudos de fase 2 e tem apresentado bons resultados relativamente à resposta e à indução de remissão em doentes com CU²⁶.

Uma outra estratégia terapêutica emergente é a inibição não de citocinas nem das suas funções, mas do recrutamento de células mononucleares e de populações de leucócitos

para a mucosa intestinal, como é o caso do recentemente aprovado Vedolizumab, um anticorpo anti- $\alpha_4\beta_7$. O Etolizumab, um anticorpo anti- β_7 , uma subunidade da integrina $\alpha_4\beta_7$, que se liga à MadCAM-1 nas células epiteliais interferindo com o recrutamento de células mononucleares e linfócitos, mostrou-se capaz de provocar a remissão da CU em estudos de fase 2²⁶.

Finalmente, um novo alvo para impedir o recrutamento dos linfócitos na CU é o recetor da esfingosina 1-fosfato que induz a retenção de leucócitos nos nódulos linfáticos, impedindo o seu recrutamento para a mucosa intestinal. O Fingolimod é um agonista deste recetor, mas carece ainda de estudos sobre a sua ação na DII²⁶.

4 - Transplante Fecal

O transplante de fezes de dadores saudáveis para o trato gastrointestinal de indivíduos com patologias específicas é mais conhecido para o tratamento de infeções devidas a *Clostridium difficile*, tendo também sido usado em casos de síndrome do intestino irritável, em casos de obstipação idiopática, no tratamento de doenças não relacionadas com o trato gastrointestinal, tais como obesidade, síndrome de fadiga crónica e autismo, e ainda em casos de DII²⁷.

Como já referido anteriormente, uma das causas que se pensa serem responsáveis pelo desenvolvimento da DII é a alteração da flora intestinal, que causará inflamação devido a estimulação continua por parte de antigénios de microorganismos comensais, normalmente não patogénicos, em indivíduos geneticamente predisponíveis^{27,28}. Como também já referido, os filos bacterianos de maior expressão são o *Bacteroidetes* e o *Firmicutes*, tendo sido demonstrado que a espécie *Bacteroides fragilis* confere proteção à colite induzida por *H. pylori* graças ao polissacarídeo A, que induz células T inflamatórias e citocinas que protegem da colite²⁹. Também um membro do filo *Firmicutes*, o *Fecalibacterium prausnitzii*, tem a característica de diminuir a inflamação, uma vez que secreta metabolitos que reduzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias como a IL-12 e o IFN- γ , aumentam a produção de IL-10 e mostraram-se capazes de inibir o desenvolvimento de colite em estudos com murganhos³⁰. As potencialidades dos transplantes fecais prendem-se com o facto de restabelecerem a flora intestinal, nomeadamente de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, e poderão ser aplicados tanto em casos de CU como de DC²⁸. No entanto, a maioria das séries de caso relativas a esta prática dizem respeito ao tratamento da CU, o que é justificado pelo facto de na CU, ao contrário do que acontece em indivíduos saudáveis e em indivíduos com DC, a camada de muco intestinal encontrar-se reduzida mesmo quando a doença se encontra em remissão. Assim, há, desta maneira, um maior contacto da flora bacteriana com a barreira

epitelial, sendo que em estudos com murganhos geneticamente suscetíveis à CU, mas sem microorganismos presentes no seu ambiente, estes não desenvolvem colite^{27,28}.

Os métodos para a execução do transplante fecal são muito variáveis e não há nenhum protocolo definido. Relativamente à seleção de doadores, estes são preferencialmente familiares, podendo ser também amigos ou mesmo desconhecidos. Uma vez que há a possibilidade de transmissão de microorganismos patogénicos através desta técnica, os doadores devem ser cuidadosamente selecionados, não podendo ter história familiar de doenças autoimunes e de doenças metabólicas. A preparação das fezes é normalmente feita por diluição em água ou soluções salinas, entre outros solventes. Em alguns casos, os doentes são preparados antes do transplante fecal, com o fim de proceder a uma lavagem intestinal³¹. A preparação pode ser feita recorrendo à administração de antibióticos como Vancomicina, Metronidazole e Rifampicina, antes de lavagem intestinal com uma solução de Polietilenoglicol, como descrito nas séries de casos realizadas por Borody *et al.*³². A administração do material fecal pode ser feita através de tubos nasogástricos ou nasojejunais, de endoscopia digestiva alta e, o mais utilizado, enema de retenção³¹. A possibilidade de administração através de sonda nasogástrica pode tornar-se uma mais-valia, uma vez que algumas espécies de *Firmicutas* formam esporos que, para germinarem, necessitam de fatores existentes no trato gastrointestinal superior. Por seu lado, espécies de *Bacteroidetes* podem ser destruídas no meio ácido do estômago. Daí que seja necessário aferir qual o filo mais importante para obter resultados terapêuticos. Também o tipo de dador e o seu grau de relação com o doente parecem determinar o sucesso do transplante²⁸.

4.1 - Séries de casos

O primeiro caso de sucesso reportado relativamente à CU por Bennet e Brinkman data de 1989. Bennet, ele próprio doente com CU confirmada 7 anos antes, refratária tanto a sulfasalazina como a esteroides, transplantou fezes de doadores saudáveis através de enemas de retenção, tendo, após 3 meses, eliminado a inflamação aguda e os sintomas de doença²⁸.

Outros dois casos foram reportados por Borody *et al.*, também em 1989, sendo que um dos doentes, de 45 anos, que havia sido diagnosticado com CU 18 meses antes, apresentava um quadro de pancolite, ou seja, a doença envolvia todo o cólon. O doente não tolerava o tratamento com Sulfasalazina e o tratamento com Olsalazina não se revelou suficientemente eficaz. Após o transplante fecal, aos 3 meses, o doente apresentava-se sem sintomas, a terapêutica havia sido interrompida e o exame colonoscópico e biopsias da mucosa mostravam-se normais. O outro doente, um homem de 31 anos, com DC do íleo

terminal, apresentando edema dos membros inferiores, sem resposta à terapia com Sulfasalazina e com Prednisolona foi também sujeito a transplante fecal. Dias após o transplante fecal, o edema tinha desaparecido e os níveis de proteína no soro, que estavam baixos provavelmente devido a enteropatia perdedora de proteínas e que seriam a causa do edema, tinham voltado a valores normais³³.

Uma outra série de casos foi também reportada por Borody *et al.* em 2003. Trata-se de casos relativos a 6 doentes (3 mulheres e 3 homens), com idades compreendidas entre os 25 e os 53 anos, com história de CU superior a 5 anos e com inflamação ativa presente aquando do diagnóstico inicial. A terapêutica convencional com alta dose de esteroides e fármacos anti-inflamatórios mostrou-se totalmente ineficaz para alguns doentes, ou eficaz a controlar a doença, mas quando suspensa havia recidiva da doença, para outros doentes. Antes do transplante, os doentes fizeram uma terapêutica com antibióticos (Vancomicina, Metronidazole e Rifampicina), seguida de limpeza intestinal através de uma solução oral de Polietilenoglicol. A administração da suspensão fecal foi feita através de enemas de retenção, diariamente, durante 5 dias. Passadas 6 semanas, todos os doentes interromperam a terapêutica anti-inflamatória. A remissão completa da doença foi verificada nos 6 casos 4 meses depois do transplante, tendo os doentes permanecido assintomáticos e com resultados normais em colonoscopia e em exame histológico, de 1 a 13 anos³².

Mais recentemente, foram publicados dois estudos-piloto: um relativamente à segurança e eficácia do transplante fecal em DC³⁴ e o outro relativamente à segurança, tolerabilidade e resposta clínica após transplante fecal em crianças e jovens adultos com CU³⁵. O primeiro data de 2012 e consistiu num estudo com 4 doentes (3 mulheres e 1 homem) com idades compreendidas entre os 29-50 anos, com DC refratária a corticosteroides, imunomoduladores e anti-corpos anti-TNF- α . A administração do transplante foi feita através de sonda nasojejunal, após preparação dos doentes com uma solução de PEG, uma vez no dia 1 e duas vezes no dia seguinte. Nos dias que se seguiram, os doentes apresentaram febre e dor abdominal. Passadas 8 semanas, nenhum doente apresentava melhoria clínica e, embora entre as semanas 2 e 4 ainda se verificasse alteração na composição da flora intestinal devido ao transplante, na semana 8 a composição tinha voltado a ser igual a antes do transplante. Os resultados foram calculados utilizando o índice CDEIS e o SES-CD³⁴. O segundo estudo data de 2013 e envolveu 10 doentes com idades compreendidas entre os 7-21 anos, com CU ativa moderada a grave, com terapêutica prévia (aminossalicilatos, 6-MP, anti-TNF- α e/ou esteroides). Ao contrário dos casos anteriores, os doentes não receberam qualquer preparação prévia do intestino. A administração do

transplante foi feita utilizando enemas de retenção diariamente, por 1 hora, durante 5 dias. Nos dias seguintes ao transplante, os doentes apresentaram dores, diarreias, flatulência, febre, entre outros. Um dos doentes foi eliminado dos resultados por incapacidade de reter o enema fecal. Dos 9 doentes restantes, 7 mostraram melhoria clínica na primeira semana após o transplante, 6 dos 9 mantiveram a melhoria clínica 1 mês após o transplante e 3 dos 9 entraram em remissão 1 semana após o transplante tendo permanecido em remissão nas 4 semanas que se seguiram. A resposta clínica foi medida usando o índice PUCAI. Foi considerada melhoria clínica uma diminuição do PUCAI superior a 15 pontos³⁵.

A falta de ensaios clínicos, com parâmetros de análise bem definidos e em grande quantidade, bem como a ausência de resposta à terapêutica por parte de alguns doentes submetidos a esta prática, levam a que este método careça de dados suficientes para avaliar o seu uso na DII e que não seja, ainda, uma prática corrente nem bem aceite.

5 - Ensaios Clínicos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

De acordo com as informações que tive oportunidade de recolher durante a permanência no setor dos Ensaios Clínicos do CHUC, aquando do estágio em Farmácia Hospitalar, nos últimos anos decorreram 9 ensaios clínicos relativos à DII, já terminados neste Centro Hospitalar. De entre estes, globalmente, há 5 que, ou se encontram ainda a decorrer, ou estão terminados mas não possuem ainda resultados publicados, ou então o seu estado é desconhecido (tabela 1). Os restantes 4 foram já terminados e apresentam resultados publicados (tabela 2), sendo que as informações destas tabelas são as que constam no site *ClinicalTrials.gov*.

Tabela 1 – Estudos que decorreram no CHUC ainda não terminados e/ou sem resultados

Nome:	Estado:	Data de início:
Estudo para testar se o PF-00547659 (anti-corpo monoclonal anti-mucosal vascular <i>addressin cell adhesion molecule-1</i> (MAdCAM)) é seguro e melhora os sintomas de doença em doentes com Doença de Crohn (OPERA) NCT01276509 ³⁶	A recrutar	Abril de 2011
Estudo de eficácia da aférese de granulócitos e monócitos em conjunto com corticosteróides vs corticosteróides na Colite Ulcerosa dependente de corticosteróides (ATICCA) NCT00702611 ³⁷	Desconhecido	Junho de 2008
Um estudo multicentros para avaliar o impacto do Adalimumab na qualidade de vida, na utilização e custos de meios de saúde em doentes com Colite Ulcerosa na prática clínica habitual (InspiraDa) NCT01550965 ³⁸	A recrutar	Mai de 2012
Avaliação histológica e endoscópica da remissão induzida pelo Infliximab em Colite Ulcerosa moderada a grave (HERICA) NCT01408810 ³⁹	Terminado; sem resultados	Fevereiro de 2011
Um estudo aberto sobre o uso do Vedolizumab (MLN0002) em doentes com Colite Ulcerosa e Doença De Crohn NCT00790933 ⁴⁰	A decorrer; não está a recrutar	Mai de 2009

Tabela 2 – Estudos que decorreram no CHUC terminados e com resultados

Nome: Estudo sobre o tratamento com Adalimumab para a indução e manutenção da remissão clínica em doentes com Doença de Crohn NCT00409617 ⁴¹	Data de início: Dezembro de 2006
Patologia: Doença de Crohn moderada a grave com resposta inadequada à terapêutica convencional	Fármaco(s): Adalimumab
Desenho do estudo: Aberto; Não-randomizado; I braço de tratamento	Fase: 2
Objetivo Primário: Determinar o número de doentes em remissão clínica (índice Harvey Bradshaw menor que 5) na semana 20	
Estado/ Resultados: Terminado; dos 945 doentes analisados, 492 estavam em remissão clínica na semana 20	
Nome: Eficácia e segurança do Adalimumab em doentes com Colite Ulcerosa moderada a grave NCT00408629 ⁴²	Data de início: Novembro de 2008
Patologia: Colite Ulcerosa ativa com tratamento prévio com corticosteróides ou imunossuppressores ou ambos	Intervenção: Adalimumab/Placebo
Desenho do estudo: Randomizado; Duplamente-cego; Paralelo; Controlado por Placebo	Fase: 4
Objetivo Primário: Proporção de doentes em remissão clínica definida por um nível de Mayo Score menor ou igual a 2 e com nenhum subnível superior a 1, na semana 8	
Estado/ Resultados: Terminado; Dos doentes que receberam o tratamento com Adalimumab, 16,5% estavam em remissão na semana 8, e no grupo que recebeu placebo 9,3% estavam em remissão na semana 8	

Tabela 2 – Estudos que decorreram no CHUC terminados e com resultados (cont.)

Nome: Estudo sobre o uso do Vedolizumab (MLN0002) em doentes com Doença de Crohn moderada a grave (GEMINI II) NCT00783692 ⁴³	Data de início: Dezembro de 2008
Patologia: Doença de Crohn moderada a grave com envolvimento do íleo e/ou cólon com resposta inadequada ou intolerância à terapêutica convencional nos 5 anos anteriores	Fármaco(s): Vedolizumab/Placebo
Desenho do estudo: Randomizado; Duplamente-cego; Controlado por placebo (2 braços de tratamento na fase de indução e 3 braços de tratamento na fase de remissão)	Fase: 3
Objetivo Primário: Proporção de doentes com resposta clínica na semana 6 e proporção de doentes em remissão clínica na semana 52. Diminuição do índice CDAI em 100 ou mais pontos	
Estado/ Resultados: Terminado; Na semana 6, 14,5% dos doentes que receberam Vedolizumab e 25,7% dos que receberam placebo estavam em remissão clínica (índice CDAI menor que 150). Dos doentes que receberam Vedolizumab e entraram em remissão, 39% dos que receberam Vedolizumab a cada 8 semanas e 36,4% dos que receberam a cada 4 semanas estavam em remissão na semana 52, e dos que receberam placebo 21,6% estavam em remissão na semana 52. Os doentes dos braços de tratamento com Vedolizumab tiveram mais efeitos adversos graves comparativamente com o placebo (24,4% vs. 15,3%) e mais infeções (44,1% vs. 40,2%) ⁴⁴	
Nome: Estudo sobre o uso do Vedolizumab (MLN0002) em doentes com Colite Ulcerosa moderada a grave (GEMINI I) NCT00783718 ⁴⁵	Data de início: Janeiro de 2009
Patologia: Colite Ulcerosa moderada a grave com resposta inadequada à terapêutica convencional nos 5 anos anteriores	Fármaco(s): Vedolizumab/Placebo
Desenho do estudo: Randomizado; Duplamente-cego; Controlado por placebo (2 braços de tratamento na fase de indução e 3 braços de tratamento na fase de remissão)	Fase: 3
Objetivo Primário: Proporção de doentes com resposta clínica na semana 6 e proporção de doentes em remissão clínica na semana 52	
Estado/ Resultados: Terminado; Na semana 6, 47,1% dos doentes que receberam Vedolizumab e 25,5% dos que receberam placebo responderam ao tratamento (diminuição da Mayo score em mais de 3 pontos). Dos doentes que receberam Vedolizumab, 41,8% dos que receberam vedolizumab a cada 8 semanas e 44,8% dos que receberam a cada 4 semanas estavam em remissão na semana 52, e dos que receberam placebo 15,9 % estavam em remissão na semana 52. A frequência de efeitos secundários foi semelhante tanto para braços com Vedolizumab como para os com placebo ⁴⁶	

Conclusão

A interação de fatores ambientais, microbioma alterado, fatores genéticos causadores de suscetibilidade e uma resposta imune anormal constituem os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da Doença Inflamatória Intestinal. No entanto, embora nos últimos anos, tenham surgido métodos mais avançados para a realização de estudos genéticos, nomeadamente os estudos de associação genética (genome-wide association studies) e tenham surgido novos conhecimentos sobre essa complexa interação, a compreensão da fisiopatologia da DII, na sua totalidade, ainda não foi conseguida.

Em relação à terapêutica utilizada, têm surgido novos fármacos, nomeadamente os fármacos biológicos como os anticorpos anti TNF- α . Contudo, ainda nenhum fármaco utilizado mostrou ser totalmente eficaz e livre de efeitos secundários graves e mesmo o esquema terapêutico *top-down*, que prevê o começo da terapêutica pelos fármacos mais potentes, apresenta falhas. Um outro aspeto relevante prende-se com o facto de as opções terapêuticas existentes para os doentes que não apresentam resposta à terapêutica com anti-TNF- α ser ainda bastante reduzida.

Em conclusão, apesar dos grandes avanços dos últimos anos, quer em relação ao conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, quer ao desenvolvimento de novos fármacos, a DII continua não só a não ter cura, como a não haver terapêuticas suficientemente eficazes e seguras que assegurem a qualidade de vida dos doentes. São, portanto, necessários mais estudos para que, através duma melhor compreensão dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na DII, se possam identificar novos alvos farmacológicos que permitam desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras.

Bibliografia

- 1 – JOSEPH, Nora E.; WEBER, Christopher R. - **Histology and Pathology of Inflammatory Bowel Disease**. In BAUMGART, Daniel C. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 287-306.
- 2 – CONRAD, Karsten; ROGGENBUCK, Dirk; LAASS, Martin W. - **Diagnosis and classification of ulcerative colitis**. Autoimmunity reviews. ISSN 1873-0183. Vol. 13, 4-5 (2014) 463–466. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.028.
- 3 – CONRAD, Karsten; ROGGENBUCK, Dirk; LAASS, Martin W. - **Diagnosis and classification of crohn's disease**. Autoimmunity reviews. ISSN 1873-0183. Vol. 13, 4-5 (2014) 467–471. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.028.
- 4 – ANDERSSON, P.; SJÖDAHL, R. - **Crohn's Disease**. The Lancet. ISSN 0140-6736. Vol. 380, 9853 (2008) 1590–1605. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
- 5 – KORZENIK, Joshua R.; PODOLSKY, Daniel K. - **Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease**. Nature reviews. Drug discovery. ISSN 1474-1776. Vol. 145, 5 (2006) 197–209. doi: 10.1038/nrd1986.
- 6 – WALLACE, Kori L.; ZHENG, Li-Bo; KANAZAWA, Yoshitake; SHIH, David Q. - **Immunopathology of inflammatory bowel disease**. World journal of gastroenterology: WJG. ISSN 2219-2840. Vol. 20, 1 (2014) 6–21. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.6.
- 7 – MATRICON, Julien; BARNICH, Nicolas; ARDID, Denis - **Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease**. Self/nonself. ISSN 1938-2030. Vol. 1, 4 (2010) 299–309. doi: 10.4161/self.1.4.13560.
- 8 – ZHANG, Yi-Zhen; LI, Yong-Yu - **Inflammatory bowel disease: pathogenesis**. World journal of gastroenterology: WJG. ISSN 2219-2840. Vol. 20, 1 (2014) 91–99. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91.
- 9 – ANTONI, Lena; NUDING, Sabine; WEHKAMP, Jan; STANGE, Eduard F. - **Intestinal barrier in inflammatory bowel disease**. World journal of gastroenterology: WJG. ISSN 2219-2840. Vol. 20, 5 (2014) 1165–1179. doi: 10.3748/wjg.v20.i5.1165.

10 – SEELEY, Rod; STEPHENS, Trent; TATE, Philip - **Anatomia & Fisiologia**. 6ª Ed. Lisboa: Lusociência – Edições Técnicas e Científicas, 2007. ISBN 978-972-8930-62-2. p. 118,119.

11 – ATREYA, I.; ATREYA, R.; NEURATH, M. F. - NF-kappaB in inflammatory bowel disease. *Journal of internal medicine*. ISSN 1365-2796. Vol. 263, 6 (2008) 591–6. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x.

12 – ŚLEBIODA, Tomasz J.; KMIEĆ, Zbigniew - **Tumour Necrosis Factor Superfamily Members in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease**. *Mediators of Inflammation*. ISSN 0962-9351. Vol. 2014 (2014) 1–15. doi: 10.1155/2014/325129.

13 – XAVIER, R. J.; PODOLSKY, D. K. - **Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease**. *Nature*. ISSN 0028-0836. Vol. 448, 7152 (2007) 427-434.

14 – FORNI, Diego; CLEYNEN, Isabelle; FERRANTE, Marc; CASSINOTTI, Andrea; CAGLIANI, Rachele; ARDIZZONE, Sandro; VERMEIRE, Severine; FICHERA, Maria; LOMBARDINI, Marta; MACONI, Giovanni; FRANCHIS, Roberto; ASSELTA, Rosanna; BIASIN, Mara; CLERICI, Mario; SIRONI, Manuela - **ABO histo-blood group might modulate predisposition to Crohn's disease and affect disease behavior**. *Journal of Crohn's & colitis*. ISSN 1876-4479. Vol.8, 6 (2013) 489–494.

15 – VOS, Anne C. W.; HOMMES, Daniel W. - **Step-Up vs. Top-Down Approach in Medical Management of Inflammatory Bowel Disease**. In BAUMGART, Daniel C. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach*, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 535-548.

16 – LOUIS, Edouard; KEMSEKE, Catherine; REENAERS, Catherine - **Activity Indices-Based Assessment of Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease**. In BAUMGART, Daniel C. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach*, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 307-320.

17 – ROWE, William A.; LICHTENSTEIN, Gary R.; KATZ, Julian - **Inflammatory bowel disease medication**. [Acedido a 16 Junho 2014]. Disponível na Internet: http://bibliotecavirtual.eshte.pt/referencias_biblio.pdf

18 – TRIANTAFILLIDIS, John K.; MERIKAS, Emmanuel; GEORGOPOULOS, Filippos - **Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease.** Drug design, development and therapy. ISSN 1177-8881. Vol. 5 (2011) 185–210. doi: 10.2147/DDDT.S11290.

19 – KAPLAN, Gil; SUTHERLAND, Lloyd R. - **Conventional Medical Management of Crohn's Disease.** In BAUMGART, Daniel C. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 379-386.

20 – STORAN, Eoin R.; EGAN, Laurence - **Conventional Medical Management of Crohn's Disease: Methotrexate.** In BAUMGART, Daniel C. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 387-396.

21 – ASSCHE, Gert V. - **Conventional Medical Management of Ulcerative Colitis: Cyclosporine.** In BAUMGART, Daniel C. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 481-486.

22 – BAUMGART, Daniel C. - **Conventional Medical Management of Ulcerative Colitis: Tacrolimus.** In BAUMGART, Daniel C. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 487-494.

23 – HOENTJEN, Frank; SAKURABA, Atsushi; HANAUER, Stephen - **Biologic Therapy of Crohn's Disease: Infliximab.** In BAUMGART, Daniel C. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 413-432.

24 – PANACCIONE, Remo - **Biologic Treatment of Crohn's Disease: Adalimumab.** In BAUMGART, Daniel C. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 397-406.

- 25 – BLONSKI, Wojciech; LICHTENSTEIN, Gary R. - **Biologic Treatment of Crohn's Disease: Certolizumab**. In BAUMGART, Daniel C. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach, New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2012, ISBN: 978-1-4614-0997-7. p. 407-412.
- 26 – NEURATH, M. F. - **New targets for mucosal healing and therapy in inflammatory bowel diseases**. Mucosal immunology. ISSN 1935-3456. Vol. 7, 1 (2014) 6–19. doi: 10.1038/mi.2013.73.
- 27 – ARONIADIS, Olga C.; BRANDT, Lawrence J. - **Fecal microbiota transplantation: past, present and future**. Current opinion in gastroenterology. ISSN 1531-7056. Vol. 29, 1 (2013) 79–84. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835a4b3e.
- 28 – DAMMAN, Christopher J.; MILLER, Samuel I.; SURAWICZ, Christina M.; ZISMAN, Timothy L. - **The Microbiome and Inflammatory Bowel Disease: Is There a Therapeutic Role for Fecal Microbiota Transplantation?** The American Journal of Gastroenterology. ISSN 1177-8881. Vol. 145, 5 (2012) 1528-0012. doi:10.1038/ajg.2012.79.
- 29 – MAZMANIAN, Sarkis. K.; ROUND, June L.; KASPER, Dennis L. - **A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease**. Nature. ISSN 1476-4687. Vol. 453, 7195 (2008) 620-625.
- 30 – BORODY, Thomas J.; KHORUTS, Alexander - **Fecal microbiota transplantation and emerging applications**. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. ISSN 1759-5053. Vol. 9, 2 (2012) 88–96. doi: 10.1038/nrgastro.2011.244.
- 31 – SMITS, Loek P.; BOUTER, Kristien E. C.; VOS, Willem M.; BORODY, Thomas J.; NIEUWDORP, Max - **Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation**. Gastroenterology. ISSN 1528-0012. Vol. 145, 5 (2013) 946–953. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.058.
- 32 – BORODY, Thomas J.; WARREN, Eloise F.; LEIS, Sharyn; SURACE, Rosa; ASHMAN, Ori - **Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy**. Journal of clinical gastroenterology. ISSN 0192-0790. Vol. 37, 1 (2003) 42–47.
- 33 – BORODY, Thomas J.; GEORGE, L.; ANDREWS, P.; BRANDL, S.; NOONAN, S.; COLE, P.; HYLAND, L.; MORGAN, A.; MAYSEY, J.; JONES, D. – **Bowel-flora alteration:**

a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome?

The Medical journal of Australia. Vol. 150, 10 (1989) 604.

34 – VERMEIRE, Severine; JOOSSENS, Marie; VERBEKE, Kristin; HILDEBRAND, Falk; MACHIELS, Kathleen; BROECK, Karolien V.; ASSCHE, Gert V.; RUTGEERTS, Paul J.; RAES, Jerpen - **Sa1922 Pilot Study on the Safety and Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation in Refractory Crohn's Disease.** Gastroenterology. Vol. 142 , 5 (2012) S-360.

35 – KUNDE, Sachin; PHAM, Angela; BONCZYK, Sarah; CRUM, Teri; DUBA, Meg; JR. Harold Conrad; CLONEY, Deborah; KUGATHASAN, Subra - **Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. ISSN 1536-4801. Vol. 56, 6 (2013) 597–601. doi: 10.1097/MPG.0b013e318292fa0d.

36 – ClinicalTrials.gov - **Study To Test Whether PF-00547659 Is Safe And Improves Disease Symptoms In Patients With Crohn's Disease (OPERA). NCT01276509.** [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01276509?term=NCT01276509&rank=1>

37 – ClinicalTrials.gov - **Efficacy Study of Granulocytapheresis Plus Steroids vs Steroids Alone in Active Steroid Dependant Ulcerative Colitis (ATICCA). NCT00702611.** [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00702611?term=NCT00702611&rank=1>

38 – ClinicalTrials.gov - **A Multicenter Study to Evaluate the Impact of Adalimumab on Quality of Life, Health Care Utilization and Costs of Ulcerative Colitis Subjects in the Usual Clinical Practice Setting (InspirAda). NCT01550965.** [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01550965?term=NCT01550965&rank=1>

39 – ClinicalTrials.gov - **Evaluation of Histologic and Endoscopic Remission Induced by Infliximab in Moderate to Severe Ulcerative Colitis (HERICA). NCT01408810.** [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01408810?term=NCT01408810&rank=1>

40 – ClinicalTrials.gov - **An Open-label Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (GEMINI LTS).**

NCT00790933. [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790933?term=NCT00790933&rank=1>

41 – ClinicalTrials.gov - **Study of Adalimumab Treatment for Induction and Maintenance of Clinical Remission in Subjects With Crohn's Disease. NCT00409617.** [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409617?term=NCT00409617&rank=1>

42 – ClinicalTrials.gov - **Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. NCT00408629.** [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00408629?term=NCT00408629&rank=1>

43 – ClinicalTrials.gov - **Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease (GEMINI II). NCT00783692.** [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783692?term=NCT00783692&rank=1>

44 – SANDBORN, William J.; FEAGAN, Brian G.; RUTGEERTS, Paul; HANAUER, Stephen; COLOMBEL, Jean-Frédéric; SANDS, Bruce E.; LUKAS, Milan; FEDORAK, Richard N.; LEE, Scott; BRESSLER, Brian; FOX, Irving; ROSARIO, Maria; SANKOH, Serap; XU, Jing; STEPHENS, Kristin; MILCH, Catherine; PARIKH, Asit; - **Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease.** The New England journal of medicine. ISSN 1533-4406. Vol. 369, 8 (2013) 711–721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.

45 – ClinicalTrials.gov - **Study of Vedolizumab (MLN0002) in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis (GEMINI I). NCT00783718.** [Acedido a 16 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00783718?term=NCT00783718&rank=1>

46 – RUTGEERTS, Paul; SANDBORN, William J.; FEAGAN, Brian G.; REINISCH, Walter; OLSON, Allan; JOHANNNS, Jewel; TRAVERS, Suzanne; RACHMILEWITZ, Daniel; HANAUER, Stephen B.; LICHTENSTEIN, Gary R.; VILLIERS, Willem J. S.; PRESENT, Daniel; SANDS, Bruce E.; COLOMBEL, Jean Frédéric - **Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.** The New England journal of medicine. ISSN 1533-4406. Vol. 369, 8 (2013) 699–710 doi: 10.1056/NEJMoa1215734.