



---

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS**  
**GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**A FARMACOTERAPIA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**BARBACENA**  
**2021**

**IÁGORA CANTARUTTI OLIVEIRA  
SIMONE APARECIDA MARQUES**

**A FARMACOTERAPIA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia, no Instituto de Biociências, do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, como um dos requisitos obrigatórios para a obtenção do título de bacharel.

**BARBACENA**

**2021**

## A FARMACOTERAPIA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

IÁGORA CANTARUTTI OLIVEIRA <sup>(1)</sup>, SIMONE APARECIDA MARQUES <sup>(2)</sup>

MARCELO SANTOS DE OLIVEIRA <sup>(3)</sup>

### RESUMO

O termo doença inflamatória intestinal (DII) reúne doenças caracterizadas por inflamações crônicas que acometem o sistema gastrointestinal, como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa. As DII possuem etiologia desconhecida e a terapia farmacológica é um meio de manutenção da qualidade de vida do paciente. O presente estudo objetivou revisar a farmacoterapia das doenças inflamatórias intestinais, no intuito de conhecer as opções terapêuticas, além da efetividade e a segurança dos medicamentos. Para isso, uma revisão sistemática de artigos publicados nos três últimos anos (2018 a 2020) foi realizada, com os descritores “doença inflamatória intestinal”, “tratamento”, “doença de Crohn” e “retocolite ulcerativa”, nas bases de dados *Scielo* e *Medline*. Quatro estudos observacionais e um ensaio clínico foram analisados, sendo que ambos exploraram o que há de mais novo na indústria farmacêutica e trouxeram informações positivas de eficácia e segurança dos imunomoduladores e dos biológicos e também, seus eventos adversos. Concluiu-se que apesar dos bons resultados, o estudo e o desenvolvimento de novos fármacos com novos mecanismos de ação ainda se fazem necessários, para atender a diferentes formas de inflamações e para redução de custos no tratamento.

**Palavras-chave:** Doença Inflamatória Intestinal. Tratamento. Doença de Crohn. Retocolite Ulcerativa.

---

<sup>1</sup> Aluna do 10º período do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. iagora\_cantarutti@hotmail.com.

<sup>2</sup> Aluna do 10º período do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. simoneapmarques@outlook.com.

<sup>3</sup> Mestre, Professor do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. e-mail:marcelooliveira@unipac.br

## 1. INTRODUÇÃO

O termo doença inflamatória intestinal (DII) reúne doenças caracterizadas por inflamações crônicas que acometem o sistema gastrointestinal. A doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) são as DII mais comuns, apresentam sintomas semelhantes e se diferem, pelo local do trato gastrointestinal acometido<sup>1,2</sup>. Essas doenças são de etiologia desconhecida, porém há um consenso que o mecanismo de desenvolvimento seja multifatorial<sup>3</sup>. Os fatores podem ser ambientais, como a industrialização, a hipótese da higiene e a alimentação; genéticos, com a associação de variantes do gene NOD2 e de variantes de receptores de interleucina-23 (IL-23)<sup>2,4</sup>, microbiológicos, como a presença de grande concentração de *Escherichia coli* na microbiota intestinal e imunológicos, mediados por linfócitos CD4+ (Th-1, Th-2 e Th-17)<sup>5</sup>.

A RCU é um processo inflamatório crônico que acomete o cólon, onde o reto, em 95% das vezes, também é atacado<sup>6,7</sup>. A manifestação mais marcante na RCU é a presença de sangue e muco nas fezes. Além disso, há sintomas gerais como febre, perda ou diminuição de força física, perda de apetite, anemia e emagrecimento. Em atividade, a doença pode ser classificada pela pontuação de Mayo como: leve, moderada, grave e fulminante, cujos fatores classificativos são: número de evacuações/dia, presença de sangue nas fezes, temperatura e pulso, hemoglobina e VHS (velocidade de hemossedimentação)<sup>4,6</sup>.

A DC é caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus, que pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária. Os sintomas são dor abdominal, diarreia (podendo conter muco e /ou sangue), tenesmo, perda de peso, febre, inapetência e mal estar geral<sup>4</sup>. É classificada clinicamente pelo índice de Harvey-Bradshaw como: leve a moderada, moderada a grave e grave a fulminante, onde os critérios classificativos são bem-estar geral, dor abdominal, número de evacuações/dia, massa abdominal e complicações<sup>8</sup>.

O diagnóstico das DII é realizado, normalmente, pelo histórico clínico, exame físico adequado, exames laboratoriais (biomarcadores sorológicos - VHS, PCR (proteína C reativa), contagem de leucócitos e fecais - calprotectina, lactoferrina, elastase), exames colonoscópicos e análises histopatológicas. Os exames são fundamentais e suficientes para o diagnóstico diferencial e classificação das DII<sup>8,9</sup>.

Estudos mostram que em todo o mundo há presença de DII, porém a incidência e a prevalência não são de igual distribuição e ambas vêm sofrendo aumento em diferentes regiões<sup>4</sup>. No Brasil, inexistem dados de prevalência ou incidência<sup>10</sup>. Uma estimativa foi sugerida em estudo populacional no estado de São Paulo, a incidência anual relatada foi de 13,30 novos casos em 100.000 habitantes e a prevalência de 52,6 casos /100.000 habitantes<sup>11</sup>. Em comparação, aproximadamente, 1,4 milhões de pessoas nos Estados Unidos são afetadas, 2,2 milhões na Europa e cerca de 150 mil pessoas (0,5%) da população canadense<sup>12</sup>. Em alguns países, as DII são um problema de saúde pública, pois normalmente elas atingem pessoas em idade economicamente produtiva e, além disso, as formas mais graves de DII necessitam de procedimentos mais caros<sup>13</sup>. Segundo o Datasus, no Brasil, entre janeiro de 2008 a outubro de 2016 foram gastos R\$ 25.073.923,45 com serviços médicos e hospitalares para o tratamento das DII<sup>14</sup>.

As terapias das DII são em longo prazo e baseadas na localização da doença, na agressividade, sintomas, comorbidades e complicações, tolerância a medicamentos, acesso do paciente ao diagnóstico e a terapêutica, evolução e duração da doença anteriormente<sup>15</sup>. A terapia pode ser não farmacológica, que compreende terapia nutricional e cirúrgica ou farmacológica<sup>7,9</sup>. A terapia com fármacos tem por objetivo tratar sintomas, cicatrizar a mucosa lesada, prevenir complicações e manter a remissão clínica<sup>10</sup>. As doenças utilizam os mesmos medicamentos e o manejo envolve diversas classes de fármacos, além de ser bastante complexo, sendo os mais utilizados: aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos, imunomoduladores e os mais recentes, agentes biológicos<sup>15</sup>.

Os aminossalicilatos, que atuam inibindo citocinas, prostaglandinas, síntese de leucotrienos, eliminam radicais livres e possuem atividade imunossupressora<sup>4</sup> e, os corticosteroides, que atuam na supressão do processo inflamatório, inibindo o recrutamento de monócitos e neutrófilos no sítio inflamatório<sup>4</sup>, normalmente, são os fármacos de primeira escolha, utilizados em DII leves e moderadas. Mas, em casos em que não há resposta terapêutica, onde a DII seja classificada de moderada a grave ou que ocorra terapia prolongada com corticosteroides ou efeitos adversos graves relacionados aos medicamentos, os imunossupressores, que agem atenuando os processos inflamatórios subjacentes<sup>4</sup> e, os biológicos, que atuam sobre as citocinas específicas, bloqueando a atividade inflamatória<sup>4</sup>, são colocados como opção. Os agentes biológicos são as opções terapêuticas mais novas; todavia,

apesar de serem opções vantajosas, os biológicos demandam altos custos econômicos dos sistemas de saúde dos países e apresentam maior risco para reações de hipersensibilidade, infecções graves e neoplasias<sup>16</sup>.

O presente estudo objetivou revisar a farmacoterapia das doenças inflamatórias intestinais, no intuito de conhecer as opções terapêuticas, além da efetividade e a segurança dos medicamentos, que impactam diretamente na qualidade de vida do paciente, já que não existe tratamento curativo e específico para as DII.

## 2. METODOLOGIA

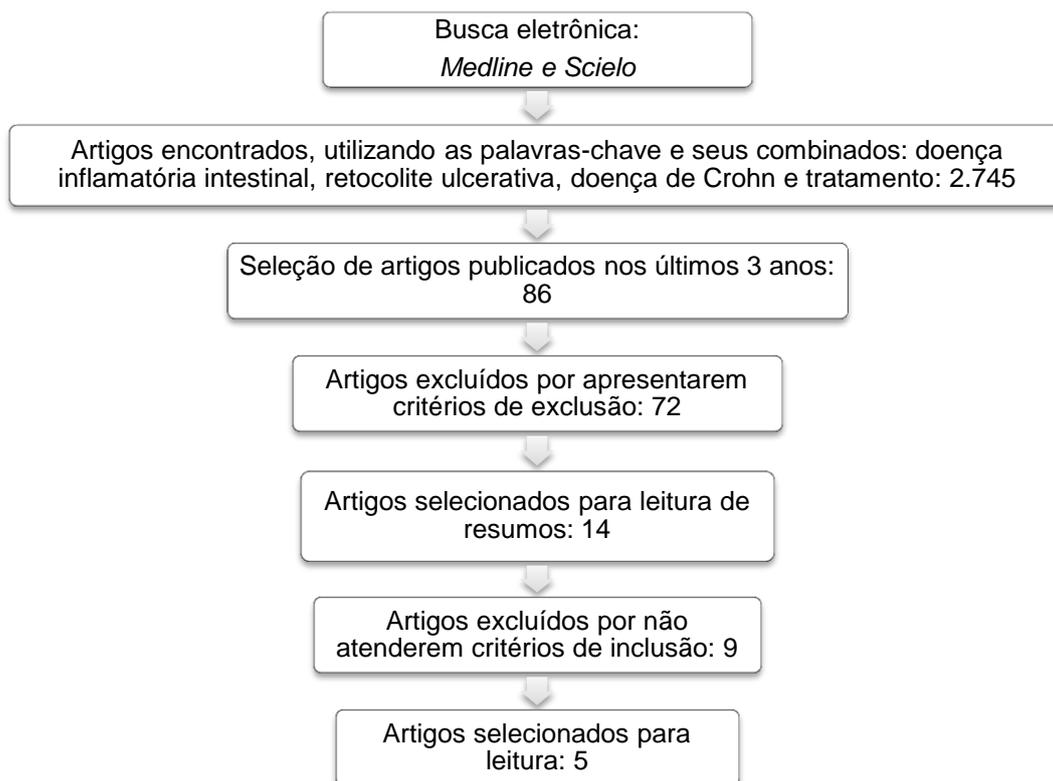
O presente trabalho tratou-se de uma revisão bibliográfica sistemática sobre a farmacoterapia das doenças inflamatórias intestinais, com base em critérios pré-determinados e evidências científicas consistentes.

A revisão sistemática é um acompanhamento do curso científico, em determinado período, que requer critérios de seleção bem definidos que garantam a qualidade do estudo e sua reprodutibilidade e que por fim, uma conclusão seja fornecida com novas informações baseadas no conteúdo pesquisado<sup>16</sup>.

Os artigos foram pesquisados nas bases de dados *Scielo* e *Medline*, utilizando como descritores os seguintes termos e combinações dos mesmos: 1) doença inflamatória intestinal, 2) tratamento, 3) doença de Crohn e 4) retocolite ulcerativa, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa.

Os critérios de inclusão para a realização do trabalho foram artigos publicados nos últimos três anos (2018 a 2020) que estavam disponíveis em sua forma completa *on line*, abordaram o uso de fármacos no tratamento das doenças inflamatórias intestinais e cujas pesquisas foram realizadas em humanos. Já os critérios de exclusão foram artigos de revisão, dissertações de mestrado ou tese de doutorado e relato de caso.

Na Figura 1, constam os resultados da seleção dos artigos para essa revisão sistemática, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.



**Figura 1** – Fluxograma de seleção de artigos para revisão.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os cinco artigos selecionados para a revisão sobre a farmacoterapia das doenças inflamatórias intestinais (DII) trazem estudos sobre a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), que apesar de distintas, utilizam os mesmos medicamentos. Entre os cinco artigos selecionados, dois foram publicados no ano de 2018<sup>17, 18</sup> um artigo no ano de 2019<sup>19</sup> e dois, no ano de 2020<sup>20, 21</sup>, conforme citado na Tabela 1.

A maioria dos artigos tem como origem a Europa: Veloz *et al.*<sup>17</sup> e Rodríguez *et al.*<sup>20</sup> são espanhóis, Roblin *et al.*<sup>21</sup> é francês, Macaluso *et al.*<sup>18</sup> é italiano e apenas um dos artigos é da América do Sul, Perin *et al.*<sup>19</sup> que é brasileiro. Essa maior produção e publicação de artigos europeus podem ser associadas às maiores incidência e prevalência da DII em áreas industrializadas e urbanas de países da Europa Ocidental<sup>6</sup>.

**Tabela 1 – Dados dos artigos selecionados.**

| <b>Estudo</b>                            | <b>Ano</b> | <b>Local</b> | <b>População</b>   | <b>Tipo de estudo</b>                   |
|--|------------|--------------|--|---|
| Rodríguez, I. <i>et al.</i>              | 2020       | Espanha      | Total de participantes: 143<br>Homens e mulheres maiores de 18 anos<br>Pacientes que utilizaram tacrolimo oral para DII.   | Estudo Observacional                    |
| Roblin, X. <i>et al.</i>                 | 2020       | França       | Total de participantes: 90<br>Homens e mulheres maiores de 18 anos.<br>Pacientes com DII, em uso de um segundo anti-TNF associado ou não à azatioprina.                    | Ensaio clínico controlado e randomizado |
| Perin, R.L. <i>et al.</i>                | 2019       | Brasil       | Total de participantes: 90<br>Homens e mulheres maiores de 18 anos.<br>Pacientes com DII e que tiveram exposição prévia ao vedolizumabe.                                   | Estudo Observacional                    |
| Veloz, M.F. <i>et al.</i>                | 2018       | Espanha      | Total de participantes: 167<br>Homens e mulheres com idade entre 28 e 58 anos. Pacientes com DII, que mudaram do infliximabe para o tratamento com o biossimilar CT-P13.   | Estudo Observacional                    |
| Macaluso, F. <i>et al.</i> <sup>18</sup> | 2018       | Itália       | Total de participantes: 163<br>Homens e mulheres entre 16 e 50 anos.<br>Pacientes com DII, da Rede Siciliana de Doença Inflamatória Intestinal, tratados com vedolizumabe. | Estudo Observacional                    |

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Já o interesse da publicação do artigo sul-americano pode estar relacionado ao aumento de casos nas regiões de baixa prevalência, como nas regiões Sul e Sudeste do Brasil <sup>22</sup>. Esse aumento de casos pode estar relacionado hipoteticamente à urbanização, industrialização, ocidentalização do estilo de vida e dieta mais industrializada <sup>3</sup>. Os estudos epidemiológicos no Brasil são poucos e, de um modo geral, restritos a poucas regiões, assim sendo, Gasparini *et al.* <sup>11</sup> relatam em estudo desenvolvido no estado de São Paulo, que o Brasil, apesar de considerado um país com baixa incidência e prevalência de DII, teve um aumento considerável no número de consultas e hospitalizações de pacientes por DII. No estudo, os autores descrevem uma população com média de 42 a 47 anos de idade, de predominância feminina, onde 10.541 pacientes eram portadores de DC e 12.187 pacientes de RCU. A incidência anual relatada foi de 13,30 casos em 100.000 habitantes e a prevalência de 52,6 casos em 100.000 habitantes. Em comparação, aproximadamente 1,4 milhões de pessoas nos Estados Unidos são afetadas, 2,2 milhões na Europa e cerca de 150 mil pessoas (0,5%) da população canadense <sup>12</sup>.

Em todos os artigos a população estudada foi adulta, compreendendo ambos os gêneros e também idosos, conforme demonstrado na Tabela 1. No entanto, a RCU é mais comum em homens e a DC não tem predominância em determinado gênero. Crianças também podem desenvolver DII, o que afirma que as doenças não são de etiologia única, mas sim junção de múltiplos fatores. Esses podem ser ambientais, imunológicos e genéticos <sup>4</sup>.

Os estudos se diferenciaram em quatro estudos observacionais de coorte, Veloz *et al.* <sup>17</sup>, Macaluso *et al.* <sup>18</sup>, PERIN *et al.* <sup>19</sup> e Rodriguez *et al.* <sup>20</sup>, que avaliaram riscos e benefícios do uso de determinada medicação e os dados foram coletados em diferentes pontos do tempo, apenas Roblin *et al.* <sup>21</sup> apresentaram um estudo clínico controlado, onde os participantes tiveram a mesma oportunidade de receber ou não a intervenção em ambos os grupos. Acredita-se que essa diferença seja devido a custos financeiros, demanda de tempo e questões éticas que muitas vezes impossibilitam a ocorrência do ensaio clínico controlado <sup>23</sup>. No estudo observacional, o investigador não interfere no curso natural e desfechos dos fatos, contudo, ele pode realizar medições, análises e outros procedimentos para a coleta de dados. Já no estudo experimental, o pesquisador além de observar, intervém no estudo de alguma forma <sup>24</sup>.

**Tabela 2 – Resultados dos artigos selecionados**

| Estudos                     | Metodologia  | Resultados  | Conclusão  |
|-----------------------------|--|---|--|
| Rodríguez, I. <i>et al.</i> | Acompanhamento de pacientes em 22 centros da Espanha, que receberam tacrolimo oral para DII. A resposta clínica foi avaliada após três meses pelo índice Harvey-Bradshaw, pontuação endoscópica, quando realizada na RCU.  | Após três meses em uso do tacrolimo, os índices de avaliação diminuíram tanto na DC quanto na RCU. Na DC, 21% dos pacientes entraram em remissão e na RCU, 24%; 41% tiveram resposta parcial na DC e 36% na RCU. Após 24 meses de acompanhamento clínico médico, 120 pacientes pararam o uso de tacrolimo devido à ausência ou perda de resposta. Foram evidenciados eventos adversos como tremores (21 pacientes), dores de cabeça (8 pacientes), lesão renal aguda (10 pacientes), astenia (9 pacientes), entre outros. | O tacrolimo mostrou um benefício clínico nas DII após três meses de tratamento, contudo, a eficácia em longo prazo e eventos adversos frequentes continuam sendo questões relevantes na prática clínica. |
| Roblin, X. <i>et al.</i>    | Avaliação de pacientes com DII de dois hospitais universitários franceses que tiveram perda de resposta imunomediada a um primeiro anti-TNF em monoterapia e que foram randomizados para receber ou não, Azatioprina (AZA), com indução de um segundo anti-TNF. A resposta clínica foi avaliada com índices de Harvey-Bradshaw, calprotectina fecal na DC e na RCU, pontuação de Mayo, pontuação endoscópica e ocorrência de eventos adversos. | As taxas de evolução clínica e ocorrência de farmacocinética favorável foram menores na monoterapia (20%) em comparação com a terapia combinada (80%). Após 24 meses, apenas o uso de terapia combinada foi associado a resultados favoráveis após a troca do anti-TNF. Alguns eventos adversos graves foram relatados na monoterapia, como um caso de sarcoidose aguda, um caso de câncer de mama e na terapia combinada, uma febre grave inexplicável e um timoma.  | Em situações em que há perda de resposta imunomediada a um primeiro anti-TNF, AZA deve ser associada ao segundo anti-TNF.  |

|                               |  |  |   |
|-------------------------------|--|--|---|
| Perin, R.L.<br><i>et al.</i>  | Acompanhamento de pacientes em oito centros brasileiros, que utilizaram vedolizumabe em qualquer fase de seu tratamento. Foram avaliadas a remissão e resposta clínicas com índices de análise de Harvey-Bradshaw para DC e pontuação de Mayo para RCU, além de cicatrização de mucosa, necessidade de cirurgia e eventos adversos.                                | Na DC, as taxas de remissão nas semanas 12, 26 e 52 foram 42,89%, 61,9% e 46,15%, respectivamente. Na RCU, as taxas de remissão nas semanas 12, 26 e 52 foram de 28,94%, 36,66% e 41,17%. Os eventos adversos foram observados em 36,57% dos pacientes com DC e em 23,68% dos pacientes com RCU, sendo que em ambas as doenças, as infecções do trato respiratório superior foram os eventos adversos mais comuns. | O vedolizumabe foi eficaz na indução e manutenção da resposta e remissão clínicas em população refratária na DC e RCU, com perfil de segurança favorável.                           |
| Veloz, M.F.<br><i>et al.</i>  | Acompanhamento de pacientes de dois hospitais espanhóis que mudaram do infliximabe RP (Remicade®) para o tratamento com CT-P13 por 12 meses. A eficácia foi feita avaliada com índices de análise de Harvey-Bradshaw e pontuação de Mayo. Além disso, os eventos adversos foram monitorados e registrados.   | Aos 12 meses, a remissão foi mantida em 69,7% dos pacientes com DC e 76,7% dos pacientes com RCU. Contudo, houve perda de eficácia em 12 meses e alguns eventos adversos graves (7,2%) relacionados à medicação foram relatados, como síndrome de Sweet (1 caso), poliartralgia (2 casos), palpitações (2 casos) e neoplasia (1 caso). A perda de eficácia em 12 meses foi de 15,7%.                               | A mudança de infliximabe para CT-P13 foi segura e eficaz em 12 meses.   |
| Macaluso, F.<br><i>et al.</i> | Acompanhamento observacional de pacientes atendidos no sistema da Rede Siciliana de Doença Inflamatória Intestinal, sobre a eficácia do vedolizumabe, em doenças inflamatórias intestinais. A resposta clínica foi avaliada pelo índice Harvey-Bradshaw para DC, pontuação parcial de Mayo para RCU e valores séricos de proteína C reativa para ambas as doenças. | Na semana 10, uma remissão sem esteroides foi alcançada em 43,6% dos pacientes e na semana 22, uma remissão sem esteroides foi obtida em 40,8% dos pacientes. Em 8,6% dos pacientes, ocorreram eventos adversos graves, como um caso de infecção fúngica cutânea, um caso de infarto agudo do miocárdio, quatro casos de abscesso perianal, um caso de adenocarcinoma pancreático metastático, entre outros.       | Vedolizumabe teve boa eficácia após 10 e 22 semanas de tratamento. A melhora nos sintomas articulares foi dada como consequência do controle concomitante da inflamação intestinal. |

Fonte: Elaborado pelas autoras.

O estudo observacional é vantajoso por ocorrer em condições mais naturais, fazendo da população-alvo mais representativa e ocasionando implicações aos que trabalham no planejamento de ações na saúde e têm como base as investigações epidemiológicas. No entanto, o estudo padrão-ouro é o estudo clínico randomizado, já que os participantes do grupo controle e de intervenção são distribuídos de forma aleatória, de tal forma que os grupos sejam compostos pelos participantes com as características mais parecidas <sup>24</sup>.

Os cinco artigos selecionados para pesquisa traziam como terapia, imunossuppressores: tacrolimo <sup>20</sup>, que atua inibindo a produção e liberação da interleucina 2, reversivelmente reduzindo a atividade de linfócitos T<sup>4</sup> e, a azatioprina<sup>21</sup>, que é um derivado imidazolil da 6-mercaptopurina e tem ação como antimetabólito imunossupressor <sup>4</sup>; biológicos anti-TNF: vedolizumabe <sup>18, 19</sup>, que age inibindo a integrina  $\alpha 4\beta 7$ , bloqueando seletivamente a passagem do leucócito do endotélio vascular para a parede intestinal, o adalimumabe <sup>21</sup>, que se liga ao TNF-alfa e bloqueia a sua interação com os receptores p55 e p75, presentes na superfície celular e que ainda induz a lise de células que expressam o TNF-alfa <sup>4</sup> e, o infliximabe <sup>17, 21</sup>, que atua se ligando ao TNF-alfa ligado a células T ativas ou outras células imunes e promove a apoptose ou a destruição dessas células por toxicidade celular anticorpo-dependente <sup>4</sup>; biossimilar: CT-P13, que atua como o infliximabe<sup>17</sup>, conforme descrito na Tabela 2. No entanto, além dos imunossuppressores e biológicos, existem outras classes de fármacos envolvidas no tratamento das DII, como os aminossalicilatos e os corticosteroides <sup>7</sup>. Esses últimos normalmente são os fármacos de primeira escolha, utilizados em DII leves e moderadas. Mas, em casos em que não há resposta terapêutica, onde a DII seja classificada de moderada a grave ou que ocorra terapia prolongada com corticosteroides ou efeitos adversos graves relacionados aos medicamentos, os imunossuppressores e os biológicos são colocados como opção terapêutica <sup>16</sup>.

Os agentes biológicos revolucionaram a farmacoterapia, inclusive das DII e evoluem cada vez mais. Perin *et al.* <sup>19</sup> confirmam essa informação ao relatar que o vedolizumabe é um exemplo de biológico eficaz, com seletividade intestinal e, teoricamente, uma menor imunossupressão sistêmica, além de ter uma segurança favorável, em relação aos outros anticorpos monoclonais inibidores de TNF. Todavia, apesar de serem opções terapêuticas vantajosas, os biológicos e não menos os imunossuppressores, demandam altos custos econômicos dos sistemas

de saúde dos países, e apresentam maior risco para reações de hipersensibilidade, infecções graves e neoplasias<sup>16</sup>.

Rodriguez *et al.*<sup>20</sup> trouxeram um estudo multicêntrico com 143 pacientes portadores de Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa que fizeram o uso do imunossupressor Tacrolimo, comumente utilizado para prevenir rejeição pós transplante renal e hepático. O estudo avaliou a eficácia e a segurança do medicamento nos pacientes com DII que fizeram a utilização do imunossupressor e concluiu que, o Tacrolimo é seguro e eficaz na indução e remissão das DII, em curto prazo. Na DC, 21% dos pacientes entraram em remissão e na RCU 24%; 41% dos pacientes tiveram resposta parcial na DC e 36% na RCU. Porém, após três meses de tratamento, a perda de eficácia e o aparecimento de eventos adversos, como tremor, dores de cabeça, lesão renal aguda e astenia, foram questionáveis e demandam novos estudos. Concluiu-se que o benefício parece ser transitório e, portanto, o uso do Tacrolimo deve ser apenas como uma terapia de indução ou uma estratégia de ponte, mas não como tratamento de manutenção.

Roblin *et al.*<sup>21</sup> realizaram um ensaio clínico controlado em 90 pacientes com DII que tiveram perda de resposta a um primeiro anti-TNF. O intuito era verificar a eficiência da monoterapia e da terapia combinada com o imunossupressor azatioprina. Os pacientes foram randomizados em dois grupos de 45 pacientes (monoterapia x terapia combinada). O segundo anti-TNF utilizado foi o adalimumabe (40 pacientes) e o infliximabe (50 pacientes). Os resultados obtidos mostram que não houve perda de resposta clínica até a semana 14. As taxas de evolução clínica e ocorrência de farmacocinética favorável foram menores na monoterapia (20%) em comparação à terapia combinada (80%). Após a semana 14, nos períodos de seis meses, um ano e dois anos, as taxas de falha clínica foram maiores na monoterapia, independente do anti-TNF utilizado.

Veloz *et al.*<sup>17</sup> apresentaram um estudo observacional de 167 pacientes com Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa que já haviam utilizado o medicamento infliximabe. O estudo verificou a mudança na terapia trocando o infliximabe pelo biossimilar CT-P13. A terapia anti-TNF- $\alpha$  é eficaz para a indução e manutenção de remissão em DII e o CT-P13 foi o primeiro biossimilar aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA), para tratamento de todas as indicações do infliximabe. Os resultados foram favoráveis, indicando que o tratamento com o CT-P13 é seguro e eficaz por até um

ano. Aos 12 meses, a remissão foi mantida em 69,7% dos pacientes com DC e 76,7% dos pacientes com RCU. A perda de eficácia em 12 meses foi de 15,7% e em apenas 7,2% dos casos foi relatada a ocorrência de eventos adversos graves (síndrome de Sweet, poliartralgia, palpitações e neoplasia) e 3% foram reações relacionadas à infusão (irritação na pele, dores de cabeça, dores abdominais e parestesia).

Macaluso *et al.*<sup>18</sup> descreveram um estudo observacional multicêntrico em 173 pacientes sobre a eficácia do vedolizumabe nos sintomas intestinais e articulares em DII. O vedolizumabe é um agente biológico indicado para tratamento de pacientes adultos com DII moderada a grave, que não obtiveram sucesso com o tratamento convencional ou inibidores de TNF. Verificou-se que após 10 semanas de tratamento, uma remissão sem esteroides foi alcançada em 71 pacientes e em 22 semanas de tratamento, uma remissão sem esteroides ocorreu em 40,8% dos pacientes. Um subgrupo de pacientes relatou também melhora nos sintomas articulares, provavelmente como consequência do controle concomitante da inflamação intestinal. O estudo relatou que não ocorreram eventos adversos durante as infusões, todavia, alguns pacientes apresentaram eventos adversos graves, após no mínimo, duas infusões, que levaram a descontinuação do uso do medicamento, como um caso de infecção fúngica cutânea, um caso de infarto agudo do miocárdio, quatro casos de abscesso perianal e um caso de adenocarcinoma pancreático metastático.

Perin *et al.*<sup>19</sup> trazem um dos primeiros estudos observacionais realizado na América Latina (Brasil), em 90 pacientes que utilizaram o vedolizumabe em algum momento do tratamento. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG, que age inibindo a integrina  $\alpha4\beta7$ , bloqueando seletivamente a passagem do leucócito do endotélio vascular para a parede intestinal. Logo, a população de células inflamatórias ao nível da mucosa intestinal é reduzida. O estudo exaltou a introdução de agentes biológicos anti- TNFs que revolucionaram o tratamento de DII e que trazem respostas clínicas em 35 a 58% dos pacientes com DC e 51 a 69% em RCU e afirmou que apesar de confirmada a segurança e eficácia, faltam estudos que as comprovem em diferentes etnias, como é o caso da população latino americana. Os autores relataram ainda que os anti-TNFs podem causar doenças secundárias, perda de resposta clínica, exigindo otimização de dose ou troca para outro biológico. Concluiu que na DC, as taxas de remissão nas

semanas 12, 26 e 52 foram 42,89%, 61,9% e 46,15%, respectivamente. Na RCU, as taxas de remissão nas semanas 12, 26 e 52 foram de 28,94%, 36,66% e 41,17%. As taxas de cicatrização da mucosa foram 36,11% na DC e 43,4% na RCU. O medicamento é eficaz na indução e manutenção da resposta clínica e na remissão tanto em DC, quanto em RCU e mostrou que a eficácia e a segurança descritas estavam de acordo com dados anteriores estudados. Eventos adversos foram citados também no estudo, sendo que em 36,57% dos pacientes com DC tiveram infecções respiratórias superiores, náuseas, reações na infusão, abscessos perianais, mielodisplasia e artralgia severa. Já em pacientes com RCU, os eventos adversos ocorreram em 23,68% dos pacientes que tiveram infecções do trato respiratório superior, gastroenterite, infecção urinária, infecção por *Clostridium difficile*.

Diante do que foi estudado, nota-se que os tratamentos existentes para DII visam melhorar sintomas e manter a remissão clínica, já que as doenças não têm cura. Os artigos revisados <sup>17, 18, 19, 20, 21</sup> exploraram o que há de mais novo na indústria farmacêutica e trouxeram informações de eficácia e segurança dos imunomoduladores e dos biológicos e seus eventos adversos. O foco nessas classes medicamentosas está associado a melhores respostas terapêuticas e a maiores expectativas aos pacientes que não tiveram resposta ao tratamento convencional ou cuja gravidade da doença não é tratada com aminossalicilatos e corticosteroides. Além disso, pacientes com boa resposta à terapia biológica expressam melhora na qualidade de vida com menos fadiga, depressão, necessitando de uma menor quantidade de cirurgias e menores taxas de hospitalizações<sup>16</sup>.

O aumento no uso de fármacos biológicos e novos tratamentos como estratégias terapêuticas para as DII demandaram a monitorização destes fármacos, devido a alguns apresentarem uma margem terapêutica estreita e toxicidade específica. Com isso, alguns países fizeram com que programas de atenção farmacêutica fossem estruturados nos atendimentos clínicos a pacientes com DII em ambulatório, no intuito de oferecer aos pacientes informações sobre os medicamentos que eles fazem uso, ajudar na adesão ao tratamento e solucionar problemas relativos ao uso desses medicamentos<sup>16</sup>. À vista disso, o farmacêutico tem muito a contribuir na melhoria da qualidade de vida do paciente com doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, ou ainda, na pesquisa e desenvolvimento de

novos fármacos.

#### **4. CONCLUSÕES**

As doenças inflamatórias intestinais, por não possuírem etiologia conhecida, fazem da terapêutica uma base essencial para a manutenção da qualidade de vida do paciente. A farmacoterapia com o uso dos agentes biológicos anti-TNFs trouxe maiores expectativas às pessoas que não responderam à terapia convencional e também, àqueles pacientes em que a DII estava em certo grau de severidade. Os agentes biológicos se mostraram eficazes e alguns já apresentam até seletividade de ação intestinal. Além disso, a terapia combinada mostrou que a associação dos fármacos tende a ser mais eficaz que a monoterapia, durante um período maior de tempo. Os pacientes que tiveram boa resposta à terapia biológica expressaram melhora na qualidade de vida com menos fadiga, depressão, necessitando de uma menor quantidade de cirurgias e menores taxas de hospitalizações. Contudo, eventos adversos podem ocorrer como em qualquer terapia farmacológica. Ressalta-se que o estudo e o desenvolvimento de novos fármacos com novos mecanismos de ação ainda se fazem necessários, visto que os pacientes podem ter expressões inflamatórias diferentes, que não estejam relacionadas ao TNF-alfa, mas a outros pró-inflamatórios. E também, no intuito de diminuir custos de tratamento e aumentar a acessibilidade aos mesmos.

### **CURRENT PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW**

#### **ABSTRACT**

The term inflammatory bowel disease (IBD) includes diseases characterized by chronic inflammation that affect the gastrointestinal system, such as Crohn's disease and ulcerative colitis. IBD has an unknown etiology and pharmacological therapy is a means of maintaining the patient's quality of life. The present study aimed to review the current pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases, in order to know the therapeutic options, in addition to the effectiveness and safety of medications. For this, a systematic review of articles published in the last three years (2018 to 2020) was performed, with the descriptors "inflammatory bowel disease", "treatment", "Crohn's disease" and "ulcerative colitis", in the Scielo databases and Medline. Four observational studies and one clinical trial were analyzed, both of which explored the latest in the pharmaceutical industry and brought positive information on the efficacy

and safety of immunomodulators and biologicals, as well as their adverse events. It is concluded that, despite the good results, the study and development of new drugs with new mechanisms of action are still needed to address different forms of inflammation and to reduce treatment costs.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease. Treatment. Crohn's disease. Ulcerative colitis.

## Referências

1. Correa BR, Becale MS, Ferreira BF, Martins FQ, Clara AP, Lorentz FW. Reações adversas no tratamento da doença inflamatória intestinal em um ambulatório de referência. *Arq Med. dos Hosp. da FCM. Sta. Casa de SP.* 2020; 65(1):1-8.
2. Oba J. O que podemos fazer para evitar as doenças inflamatórias intestinais? A importância da microbiota. *Int J Nutrology.* 2017; 10(1): 306-312.
3. Ferraz FB. Panorama geral sobre doenças inflamatórias intestinais: Imunidade e suscetibilidade da doença de Crohn e colite ulcerativa. *J H Sciences.* 2016; 18(2):139-143.
4. Cardoso WS, Sobrado CW. *Doença inflamatória intestinal.* 2ed. São Paulo, Brasil: Manole; 2015.
5. Maranhão DA, Vieira A, Campos, T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *J Bras Med.* 2015; 103(1).
6. Belém MO, Oda JY. Doenças inflamatórias intestinais: considerações fisiológicas e alternativas terapêuticas. *Arq Cien.S. da UNIPAR.* 2015; 73-79.
7. Sobrado CW, Sobrado LF. Management of acute severe ulcerative colitis: a clinical update. *ABCD. Arq. Bras. de Cirurgia Digestiva (SP).* 2016; 29(03): 201-205.
8. Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta nº 14, de 28 de novembro de 2017. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Crohn. *Diário Oficial da União* 191. 3 out 2014; Seção 1. [acesso em 2021 nov 06]. Disponível em:  
[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria\\_Conjunta\\_14\\_PCDT\\_Doenca\\_de\\_Crohn\\_28\\_11\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Crohn_28_11_2017.pdf)
9. Hossne RS, Coy SR. Atualização em doenças inflamatórias intestinais:

conectando ciência à prática diária. São Paulo, Brasil: Gediib; 2019.

10. Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta nº6, de 26 março de 2020. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da retocolite ulcerativa. [acesso em 2021 nov 6]. Disponível em:  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_terapeuticas\\_retocolite\\_ulcerativa.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_retocolite_ulcerativa.pdf)
11. Gasparini RG, Sasaki LY, Hossne RS. Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo - Brasil. *J Clin Exp Gastroenterology*. 2018 out 20; 11: 423-429.
12. Souza MM, Belasco AG, Nascimento JE. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Rev bras colo-proctol*. 2008; 28(3).
13. Dewulf NS, Monteiro RA, Passos AC, Vieira EM, Troncon LE. Adesão ao tratamento medicamentosos de pacientes com doenças inflamatórias intestinais acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. *Arq gastroenterol* 2007; 44(4).
14. Silva AP. Avaliação imunoquimiluminescente e imunoistoquímica da calprotectina em doenças inflamatórias intestinais [dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2017.
15. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh KL, *et al*. Diretrizes Práticas da Organização Mundial de Gastroenterologia para o diagnóstico e tratamento de DII em 2010. *Doenças inflamatórias do intestino*. 2015; 16(1), 1-38.
16. Romano TK. Tratamento farmacológico e não farmacológico da doença de Crohn: uma revisão [monografia]. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande; 2018.
17. Veloz MF, Morón JM, Jimenéz MB, Marinque HP, Delgado TV, Laria LC, *et al*. Mudança do infliximabe de referência para CT-P13 em pacientes com doença inflamatória intestinal: resultados de um estudo multicêntrico após 12 meses. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018; 110 (9): 564-570.
18. Macaluso FS, Orlando R, Fries W, Scolaro M, Magnano A, Pluchino A, *et al*. A eficácia do vedolizumabe no mundo real nos resultados intestinais e articulares em doenças inflamatórias intestinais. *Dig Liver Dis*. 2018; 50 (7): 675-681.

19. Perin RL, Damião AO, Flores C, Ludvig JC, Magro DO, Miranda EF, *et al.* Vedolizumab no manejo de doenças inflamatórias de tintas: um estudo multicêntrico observacional brasileiro. *Arq Gastroenterol.* 2019; 56 (3): 312-317.
20. Rodríguez IL, Poceiro JC, Clotet AF, Mesonero F, Sanromán AL, Garcia AL, *et al.* O tacrolimo induz uma resposta clínica de curto prazo, mas não de longo prazo, na doença inflamatória intestinal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51 (9): 870-879.
21. Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip JM, Tedesco Ed, Berger AE, *et al.* Adição de azatioprina à troca de anti-TNF em pacientes com DII em recidiva clínica com níveis mínimos de anti-TNF indetectáveis e anticorpos antidrogas: um estudo prospectivo randomizado. *Intestino.* 2020; 69 (7): 1206-1212.
22. Brito RCV, Peres CL, Silveira KAF, Arruda EL, Almeida Junior MP. Doenças inflamatórias intestinais no Brasil: perfil das internações, entre os anos de 2009 a 2019. *Rev Educ Saúde.* 2020; 8 (1): 127-135.
23. Menezes AB, Santos IS. Curso de epidemiologia básica para pneumologistas: estudos de intervenção. *J. Pneumologia.* 1999; 25 (5).
24. Romanowski FA, Castro MB, Neris NW. Manual de Tipos de Estudo [produção técnica]. Anápolis: Centro Universitário de Anápolis; 2019.