

Joana Delfim Bandeira Pinto

## DOENÇA DE CROHN

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Delfim Bandeira Pinto

# DOENÇA DE CROHN

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**A Tutora da Faculdade**

---

(Professora Doutora Angelina Pena)

**A Aluna**

---

(Joana Delfim Bandeira Pinto)

## **DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE**

Eu, Joana Delfim Bandeira Pinto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2011116290, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular.

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, 10 de Setembro de 2015.

Assinatura: \_\_\_\_\_

(Joana Delfim Bandeira Pinto)

## **AGRADECIMENTOS**

No final desta etapa tão importante da minha vida, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que a tornaram possível e tão enriquecedora.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os meus professores, que sempre me acompanharam e por todos os conhecimentos transmitidos.

À Dra. Angelina Pena, expresso o meu agradecimento por ter aceitado e conduzido esta orientação, pela disponibilidade, amizade e confiança sempre demonstradas.

Aos meus pais, pelo amor, pelo apoio incondicional e pela força para suportar todas as adversidades.

A toda a minha família, por todo o apoio e por me terem acompanhado ao longo deste percurso.

Aos meus amigos, por todo o apoio e carinho e por todos os momentos partilhados ao longo destes anos.

À D. Fátima e à Eliana, pela amabilidade de terem partilhado a sua história permitindo enriquecer este projeto, inspirando-me pela coragem de quem vive o dia-a-dia com a Doença de Crohn.

# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| SIGLAS E ACRÓNIMOS .....                     | 6  |
| RESUMO .....                                 | 7  |
| ABSTRACT .....                               | 8  |
| 1. - INTRODUÇÃO .....                        | 9  |
| 2. - DOENÇA DE CROHN .....                   | 10 |
| 2.1. - Epidemiologia .....                   | 10 |
| 2.2. - Etiologia .....                       | 12 |
| 2.3. - Sintomas e causas .....               | 13 |
| 2.4. - Diagnostico.....                      | 14 |
| 2.5. - Tratamento.....                       | 16 |
| 2.6. - Complicações da Doença de Crohn ..... | 17 |
| 2.7. - Nutrição e Doença de Crohn .....      | 18 |
| 2.8. - A dieta é importante?.....            | 19 |
| 2.9. - Prevenção .....                       | 19 |
| 2.10. - Prognóstico .....                    | 20 |
| 3. - CASO CLINICO .....                      | 21 |
| 4. - CONSIDERAÇÕES FINAIS .....              | 26 |
| 5. - REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFIA .....          | 28 |

## **SIGLAS E ACRÓNIMOS**

**CHEDV** - Centro Hospital de Entre o Douro e Vouga

**CU** - Colite Ulcerativa

**DC** - Doença de Crohn

**DII** - Doença Intestinal Inflamatória

**Hb** - Concentração de Hemoglobina

**Ht** - Hematócrito

**IgA** - Imunoglobulinas A

**IgE** - Imunoglobulinas E

**NF-κB** - Fator Nuclear kappa B

**SCI - CMIN** - Serviços de Cuidados Intensivos do Centro Materno Infantil do Norte

**VGM** - Volume Globular Médio

**VS** - Velocidade de Sedimentação

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

## RESUMO

Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento do número de casos diagnosticados de Doença Inflamatória Intestinal (DII), aumento este que tem sido acompanhado por grandes progressos a nível da investigação da sua fisiopatologia e pelo constante aparecimento de novos fármacos, que têm revolucionado a terapêutica desta doença.

As terapêuticas clássicas, baseadas nos aminossalicilatos e corticosteróides, estão longe de responder a todas as necessidades destes doentes e, por isso, as novas terapêuticas estão a ganhar espaço. Os mais promissores são os agentes biológicos, dirigidos a mecanismos específicos das Novas Terapêuticas da Doença Inflamatória Intestinal.

A nutrição é um dos principais fatores modificáveis das do DC. Para além da sua indispensável função como veículo de nutrientes para o organismo, desempenha também um efeito fisiológico primordial ao ser parte integrante de muitas reações ao nível celular.

Este trabalho tem como objetivo, caracterizar a Doença de Crohn quanto a sua epidemiologia, etiologia, sintomatologia, diagnóstico e descrever as terapêuticas utilizadas para o tratamento da doença. Fazendo referência aos agentes biológicos de dispensa hospitalar e às respetivas recomendações, através do acompanhamento de um caso clínico.

## **ABSTRACT**

In the recent years, has been a huge increase of the diagnosed cases of inflammatory bowel disease (IBD). This has been accompanied by a major progress on the investigation of their pathophysiology. Therefore, a constant emergence of new drugs has revolutionized the therapy of this disease.

The classical therapies, based on aminosalicylates and corticosteroids, are far from answering all the needs of these patients. So new therapies are gaining space. The most promising therapies are the biological agents that targeting specific mechanisms of the New therapies of IBD.

The aim of this paper is characterized the Crohn's disease. This characterization is going to be based on the epidemiology, etiology, symptoms and diagnosis. It will also be describe the therapies used to treat the disease.

One of the main factors that interferes with Crohn Disease is nutrition. The nutrients are essential for the humans body and they represent the primordial phisiological effect by being the integrant par of cells reactions.

Also, in this paper a clinical case is going to be followed, in order to understand the biological agents for the hospital dismissal and the pharmacological recommendations.

## **I. - INTRODUÇÃO**

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas por uma inflamação crônica, de caráter recidivante, que resultam de uma resposta imunológica inapropriada, em indivíduos geneticamente suscetíveis. Estas, englobam essencialmente duas formas de apresentação: a Colite Ulcerativa (CU) e a Doença de Crohn (DC).

A DC caracteriza-se por uma inflamação transmural crônica do tubo digestivo, que pode acometer da boca ao ânus de forma segmentar ou salteada, com frequente comprometimento da região ileal ou ileocecal. Tem elevada incidência e tendência para crescer sobretudo nos países industrializados<sup>(1,4)</sup>.

Com a presente monografia, além de caracterizar a DC é também objetivo fazer o acompanhamento de um caso clínico de um indivíduo com DC de forma a compreender a evolução da doença desde o diagnóstico, tratamento a mudanças dos hábitos diários dos indivíduos.

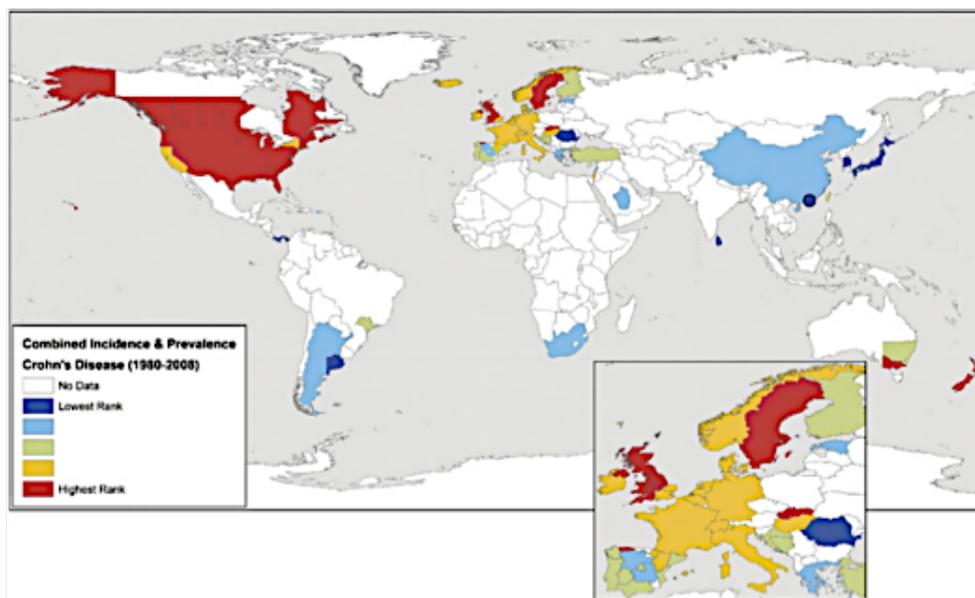
## 2. - DOENÇA DE CROHN

A doença de Crohn (DC) é a doença inflamatória do trato gastrointestinal mais prevalente, com elevada incidência e com tendência para crescer sobretudo nos países industrializados<sup>(1,2)</sup>. É uma doença crónica, autoimune que afeta todas as partes do tubo digestivo, da boca ao ânus e, embora, frequentemente se localize no segmento ileocólico, todas as camadas do intestino poderão estar envolvidas<sup>(3-5)</sup>. Esta patologia começa tipicamente entre os 15 e os 30 anos de idade.

### 2.1. - Epidemiologia

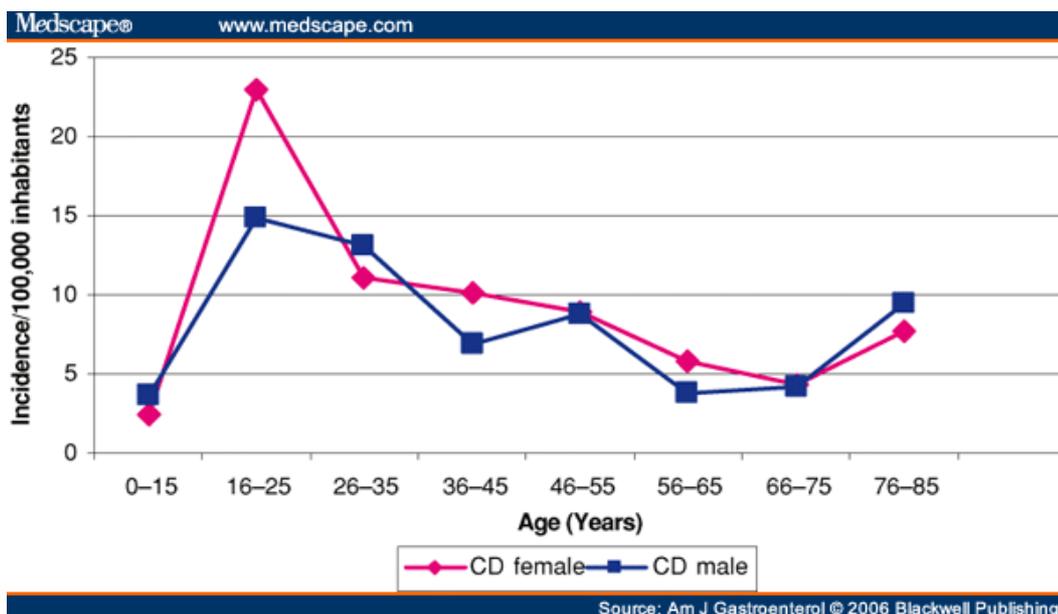
Nas últimas décadas, a incidência da DC aumentou tanto nos países ocidentais como nos países em vias de desenvolvimento<sup>(11)</sup>.

Apesar de incongruências nos diferentes estudos epidemiológicos na Europa<sup>(10)</sup>, estudos comparativos demonstram uma maior incidência da DC neste continente, comparativamente com a América do Norte.<sup>(18)</sup> Não obstante os estudos epidemiológicos em países em vias de desenvolvimento serem escassos, a incidência e a prevalência de DC está a aumentar ao longo do tempo e em diferentes regiões à volta do globo. Estes estudos, não só demonstram um surgimento de DC como uma epidemia global, como também chamam a atenção para o aumento de incidência em países que estão a sofrer uma ocidentalização<sup>(18)</sup> chamando atenção, assim, para possíveis fatores etiológicos do DII.



**Fig. I** - Dados Epidemiológicos Mundiais<sup>(22)</sup>.

Embora esta doença possa ocorrer em qualquer idade, quase todos os casos surgem antes dos 30 anos, e a maioria começa entre os 14 e os 24 anos<sup>(11)</sup>.

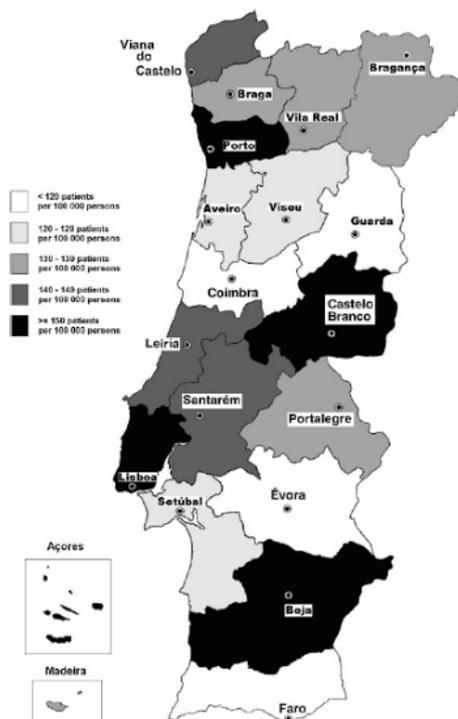


**Fig 2** - Incidência da DC com a idade e sexo<sup>(23)</sup>.

Em Portugal, a prevalência de DII foi estimada por um estudo baseado no consumo de anti-inflamatórios para tratamento de DII entre 2003 e 2007. Dele, foram tiradas quatro principais conclusões<sup>(10)</sup>:

- 1) A prevalência de DII quase duplicou de 2003 para 2007. A DC teve um aumento de 43/100 000 em 2003 para 73/100 000 em 2007.
- 2) A prevalência de DC teve o seu pico na faixa dos 17-39 anos.
- 3) Este aumento foi consistente em todos os distritos de Portugal, sendo que nenhum padrão de distribuição (gradiente norte-sul) foi demonstrado.
- 4) Os distritos com maior incidência de DC foram Lisboa e Porto (163).

Este estudo demonstra que Portugal se encontra no meio da tabela entre os países de alta e baixa incidência. Esta doença encontra-se também, em franca expansão, provavelmente devido, entre outros fatores, a modificações no estilo de vida e perda da tradicional dieta mediterrânea.



**Fig. 3** - Prevalência de DII em Portugal por distrito<sup>(10)</sup>.

## 2.2. - Etiologia

A causa da DC é desconhecida. No entanto, pensa-se que a etiologia é multifatorial; fatores de ordem genética, imunológica e ambientais assumem um papel preponderante no início da DC e na perpetuação da lesão tecidual imunomediada<sup>(4)</sup>. Embora ainda se desconheça a sequência de eventos que desencadeiam a doença inflamatória do intestino, as células epiteliais, as bactérias e a resposta imunológica parecem estar intrincadamente envolvidas<sup>(4)</sup>.

### Fatores Genéticos

O risco de desenvolver a doença aumenta quando há um membro da família acometido. A taxa de concordância em gêmeos monozigóticos é de, aproximadamente 50%<sup>(6,7)</sup>. Os genes relacionados com o reconhecimento e a resposta a agentes patogénicos intracelulares são: *NOD2/CARD15*, *ATG16LI* e *IRGM*:

Relativamente aos genes:

#### *NOD2 / CARD15*

- ✓ O Gene está localizado no cromossoma 16q12;
- ✓ A doença desenvolve-se em menos de 10% das pessoas portadoras da mutação de *NOD2*, esta mutação não é comum em doentes africanos e asiáticos com DC;
- ✓ Normalmente codifica uma proteína que se liga a peptídeos bacterianos intracelulares e subsequentemente ativa NF-κB e regula as respostas imunes para evitar excesso de ativação por micróbios luminais.

#### *ATG16LI*

- ✓ Relacionado com autofagia;
- ✓ Gene interveniente na via do autofagossoma, essencial para as respostas das células contra as bactérias intracelulares.

#### *IRGM*

- ✓ GTPaseM relacionada com a imunidade;
- ✓ Também está envolvido na autofagia e eliminação de bactérias intracelulares.

## Fatores Ambientais

O tabagismo e a dieta estão claramente envolvidos na DC. O tabagismo duplica o risco tanto da DC inicial como da DC recorrente.

A melhoria das condições de armazenamento dos alimentos e a diminuição da contaminação alimentar também podem contribuir para o aumento da incidência da DC<sup>(17)</sup>.

## Microbiota Intestinal

A grande quantidade de organismos microbianos no lúmen gastrointestinal (até  $10^{12}$  microrganismos/ml de material fecal no cólon) interferem com a gênese e propagação da DC. A patogênese ainda está mal explicada, mas em concordância com alguns antibióticos, por exemplo metronidazole, podem ser úteis na manutenção da remissão da DC; misturas mal definidas que contêm bactérias probióticas também poderão combater a doença, tanto em modelos experimentais como em alguns doentes com DII.

## Defeitos Eiteliais

Polimorfismos específicos de *NOD2*, associados à doença, causam defeitos na função da barreira de *tight junctions* em doentes com DC; o subconjunto celular, derivado da primeira replicação celular será saudável, levando à ativação da imunidade inata e adaptativa da mucosa e sensibilização dos indivíduos à doença.

## Respostas Imunes das Mucosas

- ✓ Provável combinação de disfunções que ativam a imunidade da mucosa e suprimem a imunorregulação;
- ✓ Polarização de células T auxiliares:

Th1 – D.Crohn e Th17 – D.Crohn e Colite Ulcerosa;

Comprovado por: Proteção conferida por polimorfismos do receptor de IL-23.

### **2.3. - Sintomas e causas**

A causa da DC é desconhecida, no entanto pensa-se que a etiologia é multifatorial resultando da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, microflora intestinal e resposta imune.

O sintoma mais comum da DC é a diarreia, embora também são vulgares dores abdominais (cólicas), febre, perda de apetite, perda de peso, emagrecimento, e sinais de malnutrição, astenia, anorexia, náuseas, vômitos, manifestações fistulizantes, oclusão intestinal e manifestações extra-intestinais (oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas)<sup>(4)</sup>. A febre está frequentemente associada a doença ativa, mas pode constituir por vezes o sintoma inicial de apresentação<sup>(4)</sup>.

### **2.4. - Diagnostico**

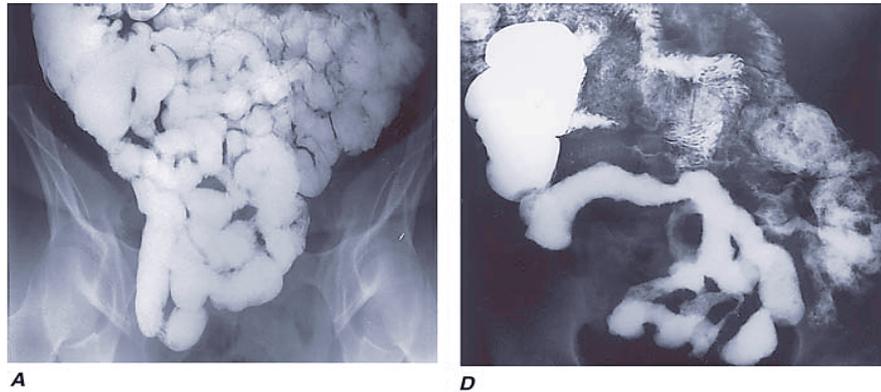
Não existe um exame diagnóstico definitivo para a DC. Quando um indivíduo sofre desta doença, os sintomas e os resultados de vários exames irão ajustar-se ao longo do tempo a um padrão que será mais adequadamente explicado pela DC.

Podem ser necessários meses até que o médico consiga diagnosticar uma DC com segurança. O médico irá procurar evidência de inflamação intestinal e irá tentar distingui-la de outras causas de problemas intestinais, tais como infeção ou colite ulcerosa.

Os exames que podem revelar evidência de uma DC incluem:<sup>(1,4)</sup>

- Análises de sangue: Revelam uma contagem elevada de glóbulos brancos ou outros sinais de inflamação e podem igualmente demonstrar a presença de anemia;
- Pesquisa de auto-anticorpos: Revela a presença de anticorpos no sangue das pessoas com DC, ajudando a distingui-la da colite ulcerosa;
- Análises às fezes: Incluem a pesquisa de sangue oculto nas fezes, as coproculturas (culturas de fezes) e a pesquisa de ovos, quistos e parasitas. Estas análises permitem detetar a presença de pequenas quantidades de sangue devido à irritação do intestino e asseguram que os sintomas não são causados por uma infeção;
- Radiografia do esófago, estômago e intestino delgado: Neste exame obtêm-se radiografias do abdómen depois de o doente ingerir uma solução com bário, que é opaca aos raios X. À medida que o líquido desce, permite observar o contorno dos intestinos com os

raios X. Este exame pode revelar locais no intestino que se encontram estreitados e pode igualmente evidenciar úlceras e fístulas.



**Fig. 4** - Exame radiológico do intestino delgado, com contraste de bório. A – Exame normal, D – Exame com DC<sup>(14)</sup>.

- Enteroscopia por Capsula e Endoscopia: A endoscopia é usada para confirmar o diagnóstico da DC, determinar o local de afeção ou obter material para exame anatomopatológico. Contudo, a aparência endoscópica não se correlaciona com a atividade clínica da doença. Os exames endoscópicos são importantes para confirmar a presença de alterações inflamatórias ou avaliar aspetos radiológicos de inflamação ou estenoses.



**Fig. 5** - Detecção de estenose no íleo por cápsula endoscópica num doente com Doença de Crohn<sup>(15)</sup>.

- Colonoscopia e ileoscopia: Estes exames utilizam um tubo flexível com uma câmara acoplada e uma luz. O tubo é introduzido no recto e empurrado até ao íleo terminal, o que permite ao médico visualizar o interior do intestino e colher biópsias se necessário;
- Biópsia: Há remoção de uma pequena amostra de tecido do revestimento do intestino o material é examinado num laboratório para identificar a presença de sinais de inflamação. A realização de uma biópsia é muito útil para confirmar uma DC e para excluir outras doenças.

## 2.5. - Tratamento

Como a DC é uma doença crónica, os medicamentos disponíveis atualmente, visam reduzir a inflamação e, habitualmente, controlar os sintomas; mas não curam. <sup>(4)</sup> O tratamento da DC visa, aliviar sintomas, induzir ou manter a remissão nos casos de doença ativa, evitar ou reduzir as complicações; designadamente, curar fístulas e evitar cirurgias de emergência, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados. O sucesso dos tratamentos depende do diagnóstico preciso, da natureza e extensão da doença, do seu subtipo, localização e severidade<sup>(2)</sup>. Para além disso, a terapêutica da DC tem que ter em conta a heterogeneidade dos segmentos intestinais envolvidos e a gravidade.

A terapêutica farmacológica da DC dicotomizou-se em duas estratégias: a tradicional, designada de *step-up*, que se baseia no acréscimo progressivo de medicamentos cada vez mais potentes e com maior possibilidade de efeitos colaterais conforme a não resposta ao tratamento; e a *top-down*, baseada no uso inicial de imunossuppressores e/ou biológicos. Atualmente também se defende a atitude intermédia, o *step-up* acelerado, que se traduz no uso precoce de imunossuppressores e/ou biológicos (Infliximab<sup>®</sup> e Adalimumab<sup>®</sup>) nos doentes com doença inflamatória com fatores de risco de doença estenosante e/ou fistulizante. Na Gastrenterologia, os agentes biológicos estão indicados para o tratamento de doentes com DC em atividade moderada ou grave, que não tenham respondido à terapêutica convencional (imunossuppressores e/ou corticosteroides) ou que tenham sido intolerantes ou apresentem contra-indicação a estes fármacos<sup>(4)</sup>.

A terapia cirúrgica para a realização de procedimentos como drenagens de abscessos, fistulotomias e curetagens<sup>(4)</sup>. Cerca de 50% dos doentes são submetidos a cirurgia no intervalo de dez anos pós-diagnóstico<sup>(3)</sup>.

A terapêutica nutricional tem como objetivo corrigir a deficiência de nutrientes e reverter as suas consequências metabólicas e patológicas. De acordo com a fase em que a

patologia se encontra podem ser utilizadas, a nutrição Entérica (NE) (oral ou por sonda) ou a nutrição Parentérica (NP).

#### Nutrição Entérica (NE) (oral ou por sonda)

A NE consiste na terapêutica efetiva para a prevenção de crises de agudização e manutenção da remissão da DC em adultos. Em crianças com DC leve a moderada, a NE deve ser a indicada para evitar atrasos no crescimento, bem como para melhorar a qualidade de vida das crianças. Parece ter a mesma eficácia que a NP com a vantagem de lhe estarem associados menores efeitos colaterais e registar menores custos.

#### Nutrição Parentérica (NP)

A NP contribui para a cicatrização de fístulas, redução do índice de atividade da doença, havendo um ganho de peso e aumento dos níveis plasmáticos de albumina sérica. Está restrita à má nutrição severa e suporte nutricional no pré e pós-operatório em pacientes com história de perda de peso e albumina baixa.

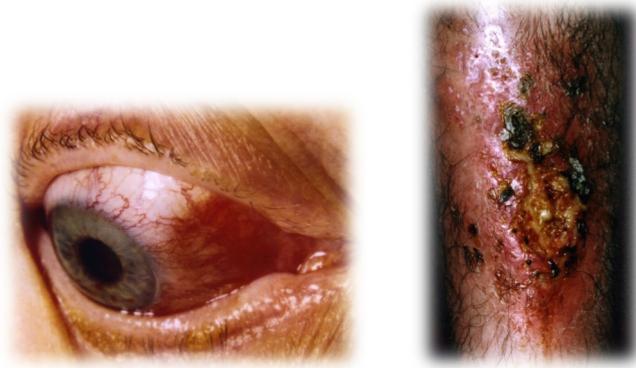
### **2.6. - Complicações da Doença de Crohn<sup>9,11</sup>**

Uma das complicações mais comum da DC são as fístulas, ligações anormais entre órgãos do aparelho digestivo, geralmente entre duas partes do intestino<sup>(11)</sup>. As fístulas podem surgir depois da inflamação se ter tornado muito acentuada e penetrar profundamente, atingindo a parede de órgãos adjacentes.

A região terminal do intestino delgado, é especialmente propensa a ser lesada pela DC. O íleo encontra-se localizado no quadrante inferior direito do abdómen. No entanto, as úlceras e a inflamação podem ocorrer em todas as áreas do aparelho digestivo, desde a boca até ao ânus<sup>(9)</sup>.

A perfuração do intestino delgado é uma complicação rara<sup>(11)</sup>.

Algumas outras zonas do corpo, tais como os olhos e as articulações, podem igualmente ser afetadas pela DC.



**Fig. 6** - Exemplos de complicações da DC.

## **2.7. - Nutrição e Doença de Crohn**

A relação entre nutrição e DC é complexa pois para além de veículo de nutrientes que podem influenciar o risco de doença, a nutrição também apresenta um importante papel no suporte nutricional de indivíduos desnutridos e poderá mesmo atuar como terapia primária na doença ativa e na manutenção da remissão<sup>(12,13)</sup>.

Dependendo da atividade da doença, da sintomatologia associada (dor abdominal, náuseas, vômitos, anorexia) e da natureza dos parâmetros nutricionais analisados, a desnutrição calórico proteica é referenciada em 20-85% dos pacientes com DC<sup>(21)</sup>. São diversos os mecanismos que podem promover a desnutrição no doente com DC; os de maior impacto são provavelmente a redução da ingestão, a presença de inflamação e a perda entérica de nutrientes<sup>(13)</sup>. A redução da ingestão surge na consequência de múltiplos fatores: como o receio da alimentação provocar agravamento da sintomatologia (dor abdominal ou diarreia) ou o inadequado aconselhamento alimentar feito por profissionais de saúde, que determinam desnecessárias restrições alimentares<sup>(13)</sup>. São ainda fatores agravantes a anorexia secundária ao aumento de citocinas pro-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL6) e de adipocinas (leptina, adiponectina, resistina)<sup>(19)</sup>, e a toma de múltiplos fármacos que podem conduzir ao aparecimento de náuseas, vômitos e dispepsia<sup>(12)</sup>. A inflamação da parede intestinal e a eventual presença de fístulas e/ou oclusões intestinais contribuem igualmente para a diminuição da ingestão e absorção de nutrientes<sup>(12)</sup>. Como consequência destes fatores, a perda de peso surge em aproximadamente 65-75% dos doentes, especialmente se com doença ativa<sup>(20)</sup>. Aqueles que se encontram hospitalizados apresentam uma maior percentagem de perda de peso (70-80%) quando comparados com doentes em ambulatório (20-40%)<sup>(13)</sup>. Nos que apresentam períodos mais prolongados de doença ativa verifica-se

maior perda de massa muscular, diminuição da imunidade celular, aumento do risco de infeções e maior dificuldade de cicatrização.

## **2.8. - A dieta é importante?**

A maioria dos doentes pode e deve fazer uma alimentação normal, ou seja, sem restrições dietéticas. Na doença ativa, deve optar-se por alimentos suaves, tenros e uma dieta com pouca fibra pode ser benéfica no controlo da diarreia e da dor abdominal. Alguns doentes devem evitar o leite, uma vez que, não conseguem digerir corretamente a lactose, devido à falta da enzima lactase no intestino delgado. Deve ser também, evitado o consumo de álcool e cafeína pois podem intensificar a diarreia. Uma dieta com poucos resíduos ou mesmo líquida, pode ser, temporariamente, necessária nos doentes com estreitamentos no intestino delgado. Nos doentes com má-absorção pode ser necessário administrar vitaminas e sais minerais. A vitamina B12 é absorvida no íleo terminal, pelo que é necessário a sua administração, por via intramuscular, nos doentes com ileíte ou submetidos a ressecção cirúrgica.

## **2.9 - Prevenção**

Forma de prevenir a DC não existe. Contudo, o doente pode evitar que esta doença cause numerosos prejuízos ao seu corpo.

Deve ser mantida uma dieta nutritiva e equilibrada para armazenar vitaminas e nutrientes entre os episódios ou exacerbações. Desta forma, podem ser reduzidas as complicações associadas à desnutrição, assim como a perda de peso e a anemia. O doente deve também deixar de fumar.

No contexto da DC quando, a área inflamada é o intestino grosso, pode estar aumentado o risco de cancro do cólon; pelo que o doente deve ser regularmente vigiado no sentido de identificar a presença de alterações cancerosas ou pré-cancerosas<sup>(9)</sup>. Se a DC tiver afetado todo o cólon durante oito anos ou mais (ou, nos casos de doença mais localizada, doze a quinze anos ou mais), o doente deve começar a realizar colonoscopias regulares, com intervalos de um a dois anos.

## **2.10. - Prognóstico**

A DC pode afetar diferentes indivíduos de forma diversificada. A maioria apresenta apenas sintomas ligeiros e não requerem um tratamento contínuo com medicamentos. Outros, requerem uma terapêutica com múltiplos medicamentos e estão predispostos a desenvolver complicações graves. A DC melhora com o tratamento e não é uma doença fatal, contudo não pode ser curada.

Esta, requer que as pessoas tenham especial atenção às suas necessidades de saúde e procurem cuidados médicos com frequência. Contudo não impede a maior parte das pessoas de terem empregos normais e uma vida familiar produtiva<sup>(9)</sup>.

Vários grupos de apoio, formados por outras pessoas com esta doença, pode ser uma mais valia para um indivíduo com um diagnóstico recente de DC, de forma a obter aconselhamento.

### 3. - CASO CLINICO

A intervenção farmacêutica na DC, apesar de ser essencialmente nos serviços de farmácia hospitalar, alarga-se a outras áreas. Desta forma, é essencial compreender esta doença e sua evolução, proporcionando um acompanhamento farmacoterapêutico e aconselhamento de excelência. Neste sentido, segue-se um caso clínico sobre a DC que acompanhei ao longo a realização da minha Monografia.

**9/02/2015**

Indivíduo do sexo feminino, 16 anos, foi a uma consulta de Gastro Pediatria no SCI-CMIN por:

- Quadro de astenia e perda ponderal (6kg), com seis meses de evolução;
- Anemia microcítica e hipocrômica (Hb 9,4g/dl / Hct 31,5 % / VGM>78,9fl) sem resposta ao ferro oral;
- Alterações no transito intestinal com aumento do número de dejeções diárias (para 3-4 por dia) com menor consistência que o habitual.



Realizou o estudo endoscópico



**internamento** para estabilização clínica e estudo

Exames realizados:

- Ecografia: "vesícula biliar moderadamente distendida, com calibre conservado."
- EDB (videocolonoscopia): "Válvula ileocecal congestionada, friável, rígida, que não permite a passagem do endoscópio. No recto observa-se pequeno pólipó sésil com cerca de 8mm, de características inflamatórias, junto à margem anal. Inflamação da válvula ileo-cecal."
- EDA (endoscopia digestiva alta): "Esófago: medio e inferior com mucosa de aspeto eritematoso, com algumas erosões; Estômago: com morfologia mantida, mucosa do

fundo, corpo e antro congestionada com erosões dispersas; Duodeno: Bulbo com mucosa congestionada."

- Biópsia (fragmento duodenal): preservação da arquitetura e mucosecreção, de *corion* expandido por edema e ligeiro infiltrado inflamatório linfoplasmocitário; Identificam-se linfócitos intra epiteliais.
- Entero-TAC: "Observa-se espessamento concêntrico da última ansa ileal numa extensão de cerca de 15cm, com realce mucoso exuberante, e engorgitamento dos vasos retos, sugerindo alterações de carácter inflamatório. Visualiza-se no restante intestino delgado vários outros segmentos com alterações semelhantes. No flanco direito e estendendo-se ao hipogastro e segmento do íleo com cerca de 12cm de extensão. No hipogastro dois segmentos de íleo com 35mm e 31mm. Na região peri-umbilical longo segmento espessado de delgado com pelo menos 20cm de extensão".

**Tabela I** - Dados Analíticos.

| <b>ESTUDO ANALÍTICO</b> | <b>09/02/15</b>                  | <b>17/02/15</b>                 |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Leucócitos              | 5460ul (N - 3550UL / L - 1030UL) | 10009ul (N - 8100ul L - 1300ul) |
| VS                      | 62mm/h                           | 32mm/h                          |
| Hb                      | 9.4g/dl                          | 11.3g/dl                        |
| VGM                     |                                  | 76,3fl                          |
| PCR                     | 108.96mg/L                       | 2.73mg/L                        |
| Transaminases           | Normais                          | Normais                         |

Diagnóstico



**Doença de Corhn** com atingimento gástrico / duodeno / ileal

Terapêutica:

- Dieta Polimérica (completou 2 semanas);
- Corticoterapia 40mg/dia (IV);
- Esomeprazol 40mg /dia.

**19/02/15: Alta**

Proposta de Monitorização e Tratamento:

- Dieta Polimérica (até 8 embalagens por dia);
- Manter Prednisolona 20mg (12h/12h);
- Esomeprazol 40mg/dia.

**01/04/15:** Recorreu ao Hospital São Sebastião - CHEDV com quadro de:

- Vômitos (3 episódios), inicialmente de conteúdo alimentar e posteriormente aquoso, não hemático;
- Dor abdominal intensa tipo cólica intensa com 24h de evolução.

Na manhã da admissão

- Novo vômito associado ao agravamento do estado geral com dificuldade em falar, lábios roxos e sensação de formiguelo nas extremidades;
- É descrito mau aspeto geral, má perfusão, pulso filiforme, palidez cutânea, mucosa labial seca, extremidades frias;
- Abdómen distendido, doloroso à palpação difusa com defesa.

TAC abdominal: "sem quadro oclusivo e/ou perfuração, apresenta liquido livre e pequena coleção pélvica"



laparotomia por choque séptico em contexto de peritonite purulenta a *E.coli*



transferida para SCIP-CMIN - cuidados intensivos

**1/04/15 - 8/04/15:** Coma induzido

Terapêutica:

Antibioterapia

- Metronidazol (30mg/kg/dia)
- Imipenem (75mg/kg/dia)
- Vancomicina (40mg/kg/dia)
- Fluconazol (6mg/Kg/dia)

## Corticoterapia

- Metilprednisolona (40mg/dia)

## Perfusão de Insulina (0.045U/kg/h)

**14/04/15:** Transferida para SCIP-CMIN em ventilação espontânea, pausa alimentar e sob nutrição parentérica com o seguinte diagnóstico:

- Choque séptico/hipovolêmico
- Insuficiência renal aguda
- Ventilação mecânica
- Acidose metabólica
- Hiperglicemia
- Peritonite purulenta a *E.coli*
- Pós-operatório de laparotomia exploradora
- ITU a *Candida albicans*

**Tabela 2 - Dados Analíticos.**

| <b>ESTUDO ANÁLITICO</b> | <b>01/04/15</b>                   | <b>14/04/15</b>            |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Leucócitos              | 16800/mm <sup>3</sup> (N - 78.2%) | 12100ul (N - 92% L - 3.4%) |
| Creatinina              | 1.4mg/dl                          | 0.25mg/dl                  |
| Hb                      | -                                 | 9.1g/dl                    |
| Plaquetas               | -                                 | 478000/ul                  |
| PCR                     | 22.95mg/dl                        | 2.83mg/L                   |
| Ureia                   | 66mg/dl                           | 36mg/dl                    |

## Terapêutica:

- Azatioprina 75mg
- Dieta polimérica
- Nutrição parentérica
- Perfusão de Insulina
- Metilprednisolona e Prednisolona em esquema de redução
- Imipenem em (30 dias)
- Metronidazol (47dias)
- Ceftazidima ev (18dias)
- Vancomicina ev (15dias)

- Fluconazol
- Nistatina oral

Completou 12 semanas de corticoterapia 40mg/dia, iniciou esquema de redução progressiva

Iniciou terapêutica biológica com Infliximab® 5mg/kg, a primeira no dia 18/5/15 e a segunda a 01/06/15.

### **5/06/15: Alta**

Peso: 42,4 kg (aumento ponderal 5,2 kg durante o internamento)

Diagnóstico de Saída:

Enterite Regional (Doença de Crohn)

Choque Séptico

Peritonite purulenta a *E.coli*

Candidiase oral

Candidiase vaginal

ITU a *Candida albicans*

Hiperglicemia

Défice de Vitamina D

Anemia Normocítica Normocrômica

Alopécia

### Terapêutica Prescrita para Ambulatório

- Azatioprina (Imurou®) 75mg/dia
- Prednisolona oral 5mg (até 12/06)
- Dieta polimérica (200ml x 8)
- Fluconazol 200mg 1x/dia (até 12/06)
- Esomeprazol 20mg 1x/dia (até 12/06)
- Colecalciferol (Vigantio®) 3333 UI/dia

**29/06/15:** Terapêutica biológica com Infliximab® 5mg/kg

**01/08/15:**

Terapêutica Prescrita para Ambulatório

- Azatioprina (Imurou®) 100mg/dia
- Dieta polimérica (200ml x 8)

**Fig. 7 - Dieta hiperpolimérica (Vigantio®) 3333 UI/dia**

**10/08/15:** Terapêutica biológica com Infliximab® 5mg/kg

**25/08/15:** Peso - 46,4kg

Acompanhar a adolescente diagnosticada com DC, foi, sem dúvida um desafio enorme. Observar como a sua evolução foi positiva, depois de um prognóstico tão delicado, é gratificante.

Hoje, com todo o esforço da adolescente, família e equipa de profissionais de saúde, já recuperou 10kg com uma dieta à base de iogurtes hipercalóricos, chá e água. Está agora a aguardar que a inflamação diminua o mais possível para ser sujeita a cirurgia.

No dia 22 de setembro vai ser submetida a nova terapêutica biológica e fazer uma ressonância para visualização do estado da inflamação.



#### **4. - CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Na última década, a introdução de agentes biológicos no tratamento da DC tornou-se um dos pilares da terapia para pacientes que não respondem ao tratamento convencional. A introdução desta terapêutica traduzindo-se em melhorias substanciais na qualidade de vida destes pacientes.

Em Portugal, os fármacos autorizados e dispensados em contexto hospitalar para o tratamento da DC são o Infliximab® e o Adalimumab®, comparticipados a 100% desde que prescritos por um médico especialista em gastroenterologia. Contudo, e, apesar do uso de produtos biológicos há mais de uma década, questões sobre a verdadeira eficácia e os melhores regimes de tratamento, ainda permanecem, para além de existir a necessidade de otimizar o tratamento dispendioso, uma vez que existe uma percentagem significativa de doentes com DC que não têm qualquer resposta relevante para os atuais agentes biológicos. Recentemente surgiu uma nova linha de investigação centrada no uso de probióticos; sobretudo no tratamento de manutenção da DC, sobre a qual, ainda, existem muitas dúvidas acerca da sua eficácia terapêutica. Em suma, a contextualização da componente teórica da Doença de Crohn aliada ao acompanhamento do caso clínico, permitiu alcançar os objetivos inicialmente propostos, como discernir qual o papel interventivo do farmacêutico em diferentes graus de gravidade da DC.

## 5. - REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFIA

- (1). VAN ASSCHE, G.; DIGNASS, A.; PANES, J., et al.; (2010). - European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidencebased consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns and Colitis*.
- (2). MAGRO, F., CORREIA, L.; LAGO, P., MACEDO, G.; PEIXE, P.; PORTELA, F. et al. (2012). - Decisões clínicas na doença de Crohn. *GE J Port Gastreterol*, 20(2):93-94, 2013.
- (3). Portugal. Direção Geral da Saúde. Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. (2009). - *Rede de Referenciação Hospitalar de Gastreterologia*. - Lisboa: ACSS - 64 p. ISBN 978-989-96226-0-9
- (4). GOMES, C.; SANTOS, F.; FERREIRA, V. (2010). - Vivências de Pessoas Ostomizadas com Doença de Crohn. *Revista Referência*, 2 (12).
- (5). KVIST, N.; JACOBSEN, P.; NORGAARD, H., et al. (1986). - Malignancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*, 21: 82-86.
- (6) Site consultado a 9/08/15:  
[http://www.spg.pt/wpcontent/uploads/2013/02/oquee\\_crohn\\_12.pdf](http://www.spg.pt/wpcontent/uploads/2013/02/oquee_crohn_12.pdf)--
- (7) FARMER RG, MICHENER WM, MORTIMER EA. - Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol*. 1980 May. 9(2):271-7.
- (8) SATSANGI J, PARKES M, JEWELL DP. - Molecular genetics of Crohn's disease: recent advances. *Eur J Surg*. 1998 Dec. 164(12):887-91.
- (9) Site consultado a 19/08/15:  
<http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/harvard/Doen%C3%A7as/doenca+crohn.htm>
- (10) AZEVEDO L, MAGRO F, PORTELA F. - Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach.(2010).
- (11) Aulas Professora Maria Dulce Cortin - Fisiopatologia do Aparelho Digestivo.
- (12) CAMPOS F, WAITZBERG D, TEIXEIRA M, MUCERINO DR, HABR-GAMA A, KISS DR. - Inflammatory bowel diseases. Principles of nutritional therapy. *Revista Hospital Clinicas Faculdade Medicina S. Paulo* 2002;57 (4):187-98.

- (13) Hartman C, Eliakim R, Shamir R. - Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15 (21):2570-78.
- (14) KASPER, D. L., & HARRISON, T. R. (2005). - Harrison's principles of internal medicine. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division, p. 2467.
- (15) Site consultado a 17/08/2015:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212097113700943>.
- (16) HUGOT J, ZACCARIA I, CAVANAUGH J, YANG H, VERMEIRE S, LAPPALAINEN M, et al. - Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in Caucasian healthy people. *Am J Gastroenterol* 2007;102 (6):1259- 67.
- (17) COOPER JG, PURCELL GP. - Data mining for correlations between diet and Crohn's disease activity. *AMIA Annu Symp Proc.* 2006. 897.
- (18) PONDER A, LONG MD. - A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology.* 2013 Jan;5:237-47.
- (19) KARMIRIS K, KOUTROBAKIS IE, XIDAKIS C, POLYCHRONAKI M, VOUDOURI T, KOUROUMALIS EA. - Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 (2):100-5.
- (20) YAMAMOTO T, NAKAHIGASHI M, SANIABADI A. REVIEW - Article: diet and inflammatory bowel disease-epidemiology and treatment. *Alimen Pharmacol Ther* 2009;30 (2):99-112.
- (21) ARMADA P, GARCÍA-MAYOR M, LARRAÑAGA A, - Seguí P, Pérez-Méndez LF. Tasa de desnutrición y respuesta al tratamiento nutricional específico en la enfermedad de Crohn. *Nut Hosp* 2009;24 (2):161-66.
- (22) MOLODECKY, N. A., I. S. SOON, D. M. RABI, W. A. GHALI, M. FERRIS, G. CHERNOFF, E. I. Benchimol, R. Panaccione, S. Ghosh, H. W. Barkema, and G. G. Kaplan. 2012. - Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 1:46-54
- (23) Evidence-Based Systematic Review on Medical Therapies for Inflammatory Bowel Disease Nicholas J Talley, et al 2011, *American Journal Gastroenterology.*
- (24) Site consultado a 17/08/2015: <http://www.apdi.org.pt/index.php?id=28>