

IMUNOMODULADORES UTILIZADOS COMO TRATAMENTO PARA A DOENÇA DE CROHN EM UBÁ, MINAS GERAIS

IMMUNOMODULATORS USED AS TREATMENT FOR CROHN'S DISEASE IN UBÁ, MINAS GERAIS

Letícia Vieira da Silva ^{1*}

Bárbara Alves Gandra ¹

Amanda Botelho Franco ¹

Nádia Vieira Alves Alvarenga ¹

Hiara Lopes Pinheiro Teixeira ¹

Natália de Paula Furtado de Carvalho ¹

Lívia Beatriz Almeida Fontes ²

Rodrigo de Barros Freitas ¹

¹ Discente do Curso de Medicina da FAGOC

² Docente do Curso de Medicina da FAGOC

RESUMO

Introdução: A doença de Crohn é uma doença inflamatória do aparelho gastrointestinal, para a qual não há cura, portanto deve-se priorizar o melhor tratamento, dentre estes, encontram-se os imunomoduladores. **Objetivo:** Apresentar uma visão sobre a abordagem terapêutica e seus aspectos epidemiológicos, contrapondo uma microrregião e seu município-sede. **Metodologia:** Estudo transversal, feito com base nos dados coletados nos bancos disponíveis da Secretaria Regional de Saúde de Ubá, Minas Gerais. **Resultados:** Foram analisados dados disponíveis da Região de Saúde de Ubá, a qual abrange 20 municípios. Foram analisados 60 prontuários, dos quais 29 utilizavam Adalimumabe, 26 seguiam tratamento com Infliximabe e 6 com Azatioprina. **Conclusão:** Dois panoramas foram abordados – como microrregião e como cidade –, o que reforça o fato de que mais pesquisas devam ser feitas levando-se em conta as individualidades de cada região.

* E-mail: leticiavieiradasilva@gmail.com



Palavras-chave: Tratamento. Doença de Crohn. Azatioprina. Infliximabe. Adalimumabe.

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease is an inflammatory disease of the gastrointestinal tract to which there is no cure, therefore priority should be given to the best treatment, among which are immunomodulators. **Objective:** To present a vision about the therapeutic approach and its epidemiological aspects, opposing a micro-region and its host municipality. **Methodology:** Cross-sectional study, based on the data collected in the available banks of the Regional Health Secretariat of Uba, Minas Gerais. **Results:** Data were analyzed from the Ubá Health Region, which covers 20 municipalities. A total of 60 medical records were analysed, of which 29 used Adalimumab, 26 followed treatment with Infliximab and 6 with Azathioprine. **Conclusion:** Two scenarios were approached – as a microregion and as a city –, which reinforces the fact that more research should be done taking into account the individualities of each region.

Keywords: Treatment. Crohn's disease. Azathioprine. Infliximab. Adalimumab.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais pertencem a um grupo que envolve o aparelho digestivo e engloba principalmente duas doenças: a retocolite ulcerativa e a Doença

de Crohn (DC). Embora sua etiologia seja ainda desconhecida, evidências apontam que indivíduos susceptíveis podem possuir fatores genéticos prodrômicos, alterações imunológicas, como um desequilíbrio entre micróbios residentes no intestino e a resposta imune na mucosa intestinal, ou alterações ambientais desencadeantes (Santos; Silva; Santana, 2014).

Dentre as conhecidas, a DC é protagonista entre as doenças inflamatórias intestinais, e sua prevalência vem aumentando desde a segunda metade do século XX (Velasquez, 2014; Santos, 2015). Nos Estados Unidos, por exemplo, a incidência e prevalência de DC está subindo, semelhante ao que ocorre em outros países do Ocidente, e estima-se que seja de 5/100.000 hab e 50/100.000 hab, respectivamente (Lichtenstein, 2009).

Não existe cura para DC, os tratamentos atualmente disponíveis têm como objetivo retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos portadores, visando abordagens terapêuticas para instigar e manter sintomática controlada, melhorar a qualidade de vida e reduzir a curto e longo prazo as toxicidades e complicações (Lichtenstein et al., 2009).

Dentre estes existem os biológicos Adalimumabe (ADA) e Infiximabe (AZA), os quais agem sobre uma citocina inflamatória importante, o Fator de Necrose Tumoral (TNF), evitando que esta se ligue a receptores celulares; dessa forma, reduz os efeitos da doença (Zenlea; Peppercorn, 2014), e os análogos das tiopurinas, Azatioprina (AZA) (Bressan, et al. 2010), que também exercem um papel anti-inflamatório; entretanto, este é mediado pela redução da funcionalidade dos linfócitos citotóxicos (T) (Zenlea; Peppercorn, 2014).

O objetivo do presente artigo é apresentar uma visão sobre a abordagem terapêutica com AZA, ADA e IFX, principalmente em seus aspectos epidemiológicos, a fim de contribuir para a análise da prevalência do tratamento da doença, contrapondo uma

microrregião e seu principal município-sede.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, feito com base nos dados coletados nos bancos disponíveis da Secretaria Regional de Saúde de Ubá, Minas Gerais, uma vez que esta é a responsável por categorizar os medicamentos de sua Região de Saúde, por ser o município-sede. Foram selecionados 60 pacientes, que fizeram uso de pelo menos um dos fármacos, no período de 2011 a 2017, e provinham de 22 locais.

O critério de inclusão consistia em atender todas as variáveis definidas pelos pesquisadores, tais como: local de origem, idade, sexo e fármaco utilizado para o tratamento. Os pacientes que não disponibilizaram tais dados à Secretaria Regional de Saúde de Ubá ou não tinham Doença de Crohn não fizeram parte dessa amostra. Foram avaliadas 60 pessoas cujo tratamento para a doença provém do Sistema Único de Saúde; logo, aqueles que obtêm seus medicamentos por outra forma não foram contemplados.

Os dados foram tabulados utilizando-se o programa Microsoft Excel 2016, através do qual foram calculadas as estatísticas descritivas (média e porcentagem) utilizadas. As variáveis foram categorizadas e organizadas em tabelas, as quais foram avaliadas quantitativa e comparativamente.

RESULTADOS

Foram analisados dados disponíveis da Região de Saúde de Ubá, a qual abrange 20 municípios, ofertando serviços a aproximadamente 313,515 habitantes, dentre os quais 112,186 são da cidade de Ubá (Secretaria Estadual de Saúde, 2016). Destes, uma pequena parte recebeu o diagnóstico de DC e recorreu ao Sistema Único de Saúde, buscando tratamento. A Tabela 1 relaciona o

fármaco à população que o utiliza, segundo a variável sexo.

Tabela 1: Tratamento utilizado e sua relação com o sexo do indivíduo

	ADA	IFX	AZA	Total
Feminino	13	11	1	25
Masculino	16	14	5	35
Total	29	25	6	60

Legenda: ADA – Adalimumabe; IFX – Infliximabe; AZA- Azatioprina

Fonte: Autores, 2017.

Dentre os 60 pacientes acometidos pela Doença de Crohn, 23,33% (n=14) possuíam entre 21 e 30 anos, e destes 64,29% (n=9) eram do sexo masculino. O tratamento escolhido para essa faixa etária foi Infliximabe, com uma taxa de 50,00% (n=7), e Adalimumabe, 35,71% (n=5).

Entre 31 e 40 anos, foram encontrados 17 indivíduos (28,33%), dos quais 7 (41,17%) são homens; logo, nessa faixa etária, há uma maior prevalência entre as mulheres. Houve predomínio no uso do Adalimumabe – 70,59% (n=12) dentro dessa faixa etária, sendo que também a maior parte das mulheres usava este fármaco, 70% (n=7).

Entre 41 e 50 anos, estavam 16,67% (n=10) dos pacientes, dos quais 80% (n=8) eram homens. Adalimumabe e Infliximabe obtiveram proporções próximas: 50% (n=5) para o primeiro e 40% (n=4) para o segundo. A porcentagem de mulheres nessa faixa etária usando tais fármacos foi a mesma, 10% (n=1).

Entre 51 e 60 anos, encontravam-se 26,67% (n=16) dos que recebiam tratamento; destes, 68,75% (n=11) eram do sexo masculino e a maioria das pessoas nessa faixa etária recebeu tratamento com Infliximabe, 50% (n=8). Outro fato interessante foi que a porcentagem de homens e mulheres tratados com Adalimumabe, para essa faixa etária, foi de 18,75% (n=3).

Para os idosos, acima de 60 anos, a prevalência foi de 5% (n=3); destes, 100% (n=3) eram do sexo feminino, cuja maior parte foi tratada com Infliximabe, 66,67% (n=2).

Nenhuma pessoa nessa faixa etária recebeu tratamento com Azatioprina, enquanto para todas as outras faixas etárias a prevalência de seu uso foi de 33,33% (n=2). Ressalta-se que a média de idade total de todos os pacientes foi de aproximadamente 41,32 anos de idade, sendo que a média feminina foi de 39,76 e a masculina, de 41,29 anos.

Observa-se que, dentre os usuários de Adalimumabe, a maioria possui entre 31 e 40 anos, 41,38% (n=12); além disso, percebe-se que ele é mais utilizado na faixa etária abaixo de 41 anos: 58,62% (n=17). Acima dessa faixa etária, Infliximabe foi o tratamento escolhido, tendo sido receitado para 56% (n=14) dos pacientes. Outro fato interessante sobre o Infliximabe é que sua prevalência foi maior para os extremos das faixas etárias.

Quanto ao local de moradia, os usuários de ADA têm a sua maioria provinda da cidade de Ubá: 41,38% (n=12). Em segundo lugar, o município vizinho a este, Visconde do Rio Branco, com 13,79% (n=4), padrão diferente do que se observa naqueles que fazem tratamento com Infliximabe, uma vez que a maioria destes é procedente da cidade de Muriaé, 24% (n=6);, imediatamente seguida pelos residentes de Ubá, os quais somam 20% (n=5). Novamente, a Azatioprina não segue nenhum padrão, sendo prescrita para pacientes de Muriaé, Visconde do Rio Branco, Piraúba, Mirai, Ubá e Rio Pomba na mesma proporção, 16,67% (n=1).

No âmbito geral, os ubaenses somam 30% (n=18) dos que utilizam os tratamentos citados para a DC; o sexo feminino ocupa

aproximadamente 55,56% (n=10) do total correspondente a ubaenses em tratamento e 16,67% (n= 10) dentre os portadores totais. Quanto à faixa etária, aqueles entre 20 e 30 anos abrangem 11,11% (n=2) dos pacientes; entre 31 e 40 estão 22,22% (n=4); na faixa de 41 a 50, 33,33% (n=6); de 51 a 60, 22,22% (n=4); e aqueles acima de 60 correspondem a 11,11% (n=2).

Na faixa etária mais jovem (20 a 30 anos), há predomínio masculino, com 100% (n=2), e, destes, Adalimumabe e Azatioprina têm as mesmas porcentagens de escolha de tratamento 50% (n=1). Dentre os 4 contidos na faixa etária de 31 a 40 anos, houve maior número de mulheres, 75% (n=3), e somente Adalimumabe foi utilizado para essa faixa etária, 100% (n=4). Para os adultos de 41 a 50 anos, houve predomínio dos homens, 83,33%

(n=5), e ainda sobre essa faixa etária, houve predomínio do uso de Adalimumabe, com 66,67% (n=4) dos usuários. Dentre aqueles entre 51 e 60 anos, houve total predomínio feminino, 100% (n=4), as quais utilizavam Infliximabe e Adalimumabe na mesma proporção, 50% (n=2). Acima dos 60, o quadro se repetiu, 100% (n=2) eram do sexo feminino, e novamente IFX e ADA foram utilizados com 50% (n=1) de prevalência.

Ressalta-se que a média de idade masculina foi de 39,13 anos, enquanto a feminina foi de 50,80 anos, dado paradoxal quando comparado à média de todos os pacientes.

A prevalência das demais regiões que utilizam o serviço de saúde de Ubá e sua relação com o uso dos três fármacos abordados está representada na Tabela 2.

Tabela 2: Procedência dos pacientes e tratamento utilizado

Local \ Fármaco	ADA	IFX	AZA	Total
Brás Pires	0	0	0	0
Coimbra	0	0	0	0
Divinésia	0	0	0	0
Dores do Turvo	1	1	0	2
Ervália	2	3	0	5
Guarani	1	0	0	1
Guidoval	1	0	0	1
Guiricema	1	2	0	3
Mercês	0	1	0	1
Piraúba	1	2	1	4
Presidente Bernardes	0	0	0	0
Rio Pomba	1	0	1	2
Rodeiro	1	1	0	2
São Geraldo	0	0	0	0
Senador Firmino	1	1	0	2
Silverânia	0	0	0	0
Tabuleiro	0	1	0	1
Tocantins	1	0	0	1
Ubá	12	5	1	18
Visconde do Rio Branco	4	2	1	7
Mirai*	1	0	1	2
Muriaé*	1	6	1	8
Total	29	25	6	60

Mirai e Muriaé não fazem parte da Microrregião de Ubá, logo não foram contabilizadas na população desta segundo o SUS. ADA – Adalimumabe; IFX – Infliximabe; AZA – Azatioprina.

DISCUSSÃO

Tratamento Medicamentoso com Imunomoduladores

Azatioprina (AZA)

É um imunossupressor que possui um mecanismo complexo, o qual envolve diversas enzimas, como a tiopurina. A azatioprina é um pró-fármaco que é convertido em 6-mercaptopurina (6-MP), em seguida na 6-tioguanina, sendo logo inserido em nucleotídeos celulares (Bressan et al. 2010). O mecanismo de ação exato ainda é desconhecido (Portela, 2009), embora seja de concordância que ele atua inibindo a síntese de purina, DNA, RNA e proteínas (Neto et al. 2008), tendo como ação principal reduzir a produção de interleucinas ao impedir a proliferação e migração de linfócitos, supressão de linfócitos T e células natural killer, além de diminuir a apresentação de antígenos, tendo assim ação anti-inflamatória (Zenlea; Peppercorn, 2014).

A principal indicação para o uso do medicamento são os enfermos corticodependentes, principalmente os que dependem de dois ou mais ciclos de corticoesteróides por ano e no fechamento de fistulas (Portela, 2009). A azatioprina é uma droga de ação lenta que pode levar aproximadamente seis meses para obter efeitos terapêuticos; com isso, não são sugeridas como monoterapia para iniciar uma remissão da doença; sendo assim, é recomendada a associação com um corticosteroide até alcançar o efeito do imunossupressor (Martínez-Montiel et al., 2015).

É uma droga com boa tolerância, mas que pode apresentar expressiva toxicidade como: supressão da medula óssea (leucopenia, linfopenia, trombocitopenia), pneumonite, artrite, rash cutâneo, febre, pancreatite, náuseas, vômito, dor abdominal, mialgias, infecções e hepatotoxicidade (Colli et al. 2008), a qual pode provocar um Linfoma de células T hepatoesplênicas (Zenlea; Peppercorn, 2014),

além de aumentar os riscos de Melanoma (Martínez-Montiel et al., 2015).

Mostraram-se capazes de inibir a proliferação linfocitária através da incorporação da droga nos nucleotídeos celulares, o que resulta em efeitos anti-inflamatórios através da supressão da função das células T e da atividade das naturais killer. Pode ser utilizada em combinação com um medicamento anti-TNF. Alguns efeitos colaterais podem incluir: hepatite, pneumonia e febre; além disso, há uma preocupação com uma relação entre o uso do medicamento e o desenvolvimento de um linfoma de células T hepatoesplênicas (Zenlea; Peppercorn, 2014).

Biológicos

Infliximab (IFX)

É um anticorpo monoclonal que se liga ao TNF-alfa, uma citocina pró-inflamatória que parece desempenhar um papel na inflamação intestinal. É eficaz no tratamento das fístulas deixadas no intestino pela DC e na estabilização da doença, um estágio em que não haja manifestação da doença ou piora (Zenlea; Peppercorn, 2014). O componente murínico desse fármaco pode ser o responsável por causar efeitos colaterais, pois induz a formação de anticorpos anti-IFX (Kampa et al., 2017).

Adalimumab (ADA)

É um anticorpo monoclonal que age contra o anti-TNF-alfa. Mostrou-se eficaz na remissão da doença, ou seja, na indução de um estágio onde a doença não se manifeste, na substituição do IFX, para aqueles pacientes com perda de resposta a ele e em pacientes que já apresentem fístulas intestinais, embora tenha uma cura menor do que o IFX e forme menos anticorpos (Zenlea; Peppercorn, 2014).

IFX e ADA, por serem biológicos, compartilham como efeitos colaterais: lúpus induzido por medicação, mau funcionamento

cardíaco, linfomas (incluindo os raros, como os de células T hepatosplênicas), reativação de infecções latentes (Hart, 2015) e tuberculose (Hart, 2015; Bau et al., 2017), dores de cabeça, lesões de pele, sinusite, infecção do trato urinário e do trato respiratório alto (Bau et al., 2017), além de reação à infusão (Zenlea; Peppercorn, 2014; Bau et al., 2017), principalmente para IFX (Bau et al., 2017).

Características da população usuária

A maioria dos pacientes do estudo foi do sexo masculino 58,33% (n=35), o que corrobora com estudos realizados na Ásia (Coreia do Sul, Taiwan, China, Japão, Sri Lanka, Hong Kong, Indonésia, Macau, Malásia, Singapura e Tailândia), cujas proporções eram ainda maiores do que a encontrada no presente estudo. Entretanto, contradiz estudos realizados na América do Norte (Canadá) (Wei et al., 2017; Lee & Lee, 2014), na Nova Zelândia (Gearry et al., 2006; Wei et al., 2017; Lee & Lee, 2014), na Austrália (Ng et al., 2013), na Espanha (Gallego et al., 2015), na Irlanda (Kiat et al., 2015) e no Rio de Janeiro (Brasil), os quais observaram prevalência maior em mulheres (Santos et al., 2017; Wei et al., 2017; Lee & Lee, 2014).

Dentre o uso de biológicos (ADA e IFX), os homens foram mais prevalentes em ambos, totalizando 55,56% (n=30) dentre os usuários da terapia. A prevalência maior entre os homens também é descrita por Hardt et al. (2012), mas esse fato contradiz o encontrado em outro estudo com a população brasileira do Rio de Janeiro, o qual demonstrou que as mulheres eram as maiores usuárias dos imunomoduladores (Santos et al., 2017). Levando em conta somente o uso do Adalimumabe, os homens totalizaram 55,17% (n=16) dos usuários da terapia, o que também é contrário ao encontrado por um estudo paranaense (Kotze et al., 2011).

Quanto à idade, a média desta população foi de (41,32 anos), sendo superior à descrita para a Austrália (40,12 anos), a Ásia

(39,97 anos) (Ng et al., 2013), a Nova Zelândia (37 anos) (Gearry et al., 2006), a Romênia (36 anos) (Fulger et al., 2015) e a Espanha (36,6 anos) (Gallego et al., 2015), porém inferior à população estudada na Irlanda (45 anos) (Kiat et al., 2015). Dentre os que utilizaram biológicos (ADA e IFX), a média de idade foi de 32,83 anos, enquanto, em outro estudo brasileiro, a média foi de 35,5 anos (Hardt et al., 2012) a 35,6 anos (Bau et al., 2017). Já quanto aos usuários de AZA, a média de idade foi de 40,67 anos, enquanto para outro estudo com este análogo das tiopurinas, a média encontrada, na China, foi de 29,33 anos (Qiu et al., 2015). Quanto às características da população, a feminina foi mais jovem do que a masculina, o que corrobora com o encontrado por Gearry et al. (2006). A maior parte da população masculina estava contida na faixa etária de 51 a 60 anos, diferentemente do que foi encontrado por Ng et al. (2013). Enfatiza-se que no presente estudo a menor idade encontrada foi 22 anos.

Quanto ao uso de fármacos

Neste estudo, o mais utilizado foi Adalimumabe com 48,33% (n=29), seguido de Infliximabe, 41,67% (n=25), e de Azatioprina, 10% (n=6), o que contrapõe os estudos de Bau et al. (2017), Kiat et al. (2015) e Hardt et al. (2012), visto que o mais utilizado nestes foi Infliximabe, com taxas superiores a 50%; entretanto, corrobora com um estudo Romeno, no qual o uso de ADA foi de 51% (Fulger et al., 2015).

Quando considerados somente os usuários de Ubá, percebe-se que estes seguem o sentido contrário dos resultados da amostra total do presente estudo, uma vez que o município possui predominância feminina se comparado à microrregião, seguindo o padrão visto nas áreas mais próximas da América (Wei et al., 2017; Lee & Lee, 2014). Em contrapartida, a média da idade da população feminina de Ubá tinha 11 anos a mais do que a da Região de Saúde, o que demonstra que

a população de maior idade são mulheres ubaenses em tratamento para DC.

Apesar disso, pode-se observar que, de uma forma geral, os pacientes de Ubá são mais jovens, se comparados ao total da atual pesquisa, uma vez que a maior porcentagem está entre 41 e 50 anos, enquanto a amostra do estudo está entre 51 e 60. Quanto ao fármaco utilizado, os ubaenses foram, em sua maioria, tratados com Adalimumabe, 66,67% (n=12), assim como na Região de Saúde, corroborando também com Fulger et al. (2015).

O baixo uso da AZA pode ser devido ao fato de que esta não pode ser utilizada como monoterapia, sendo indicado seu uso com a associação de corticoides, segundo Martínez-Montiel et al. (2015). Segundo Marcum e Gellad (2013), o uso de mais de uma droga representa um fator de não aderência (ou não permanência) ao tratamento, além das interações ou efeito colateral das drogas. Logo, a escolha desse fármaco deve ter sido feita para pacientes capazes de compreender a multiterapia e os efeitos adversos.

Para este fármaco, pode-se ainda ressaltar que demora cerca de 6 meses para apresentar efeitos benéficos (Martínez-Montiel et al., 2015); entretanto, outros estudos mostram que o pico de seus efeitos só se dá após 4 meses (Neunert et al., 2011). Assim sendo, a menor indicação pode dever-se ao rápido efeito de ação exigido pelo estado do paciente. AZA também não demonstra efeitos satisfatórios em estágios avançados da DC (Terdiman et al., 2013); assim, os pacientes dessa região de saúde podem apresentar-se nessas manifestações severas e necessitarem da terapia Anti-TNF.

ADA e IFX, assim como outros anti-TNF, são indicados principalmente a jovens homens e aos portadores da DC em forma moderada a grave (Ford et al., 2011). Observou-se neste estudo eu a maioria masculina utilizava mais os biológicos do que o AZA, além da idade média da população ser próxima aos 40 anos, justificando os resultados encontrados.

É possível ainda que a população estudada tenha formas mais avançadas da DC.

A escolha do tratamento deve ser feita tanto pelo médico quanto pelo paciente, sendo escolhido individualmente (Marcum; Gellad, 2013). A maior escolha por Adalimumabe pode se relacionar com o efeito colateral do IFX em formar anticorpos, os quais reduzem a sua ação. Além disso, o modo de aplicação de ADA e IFX pode contribuir para a sua escolha nos pacientes, visto que o IFX depende da aplicação de um profissional de saúde por dever ser administrado em forma de infusão intravenosa, enquanto ADA pode ser auto-administrado por via subcutânea (ECCO, 2017), como a insulina, desde que o paciente seja treinado antes pelo próprio médico ou outro profissional de saúde.

CONCLUSÃO

Embora tenha-se conhecimento de grande parte dos sintomas da doença de Crohn, pouco se sabe sobre os tratamentos e suas prevalências, que são variadas, dependendo da área do globo, não havendo, portanto, qualquer protocolo ou convenção.

Dois panoramas foram abordados, como microrregião e como cidade, a fim de demonstrar que as diferenças podem ser grandes e, por vezes, a análise ser paradoxal, o que reforça o fato de que mais pesquisas devam ser feitas, levando-se em conta as individualidades de cada região. Sugere-se a realização de estudos que possam buscar as formas da doença mais prevalentes na população, para fazer-se uma comparação efetiva com os achados descritos.

REFERÊNCIAS

Bau M, Zacharias P, Ribeiro DA, Boaron L, Filho AS, Kotze PG. Safety profile og anti-TNF therapy in Crohn's disease management: A brazilian single-center direct retrospective comparison between infliximab and adalimumab. Arquivos

de Gastroenterologia, set 2017; 54(4):328-32.

Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. The Lancet, nov. 2012; 380(9853):1590-605.

Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na Dermatologia. Anais Brasileiros de Dermatologia, jan/fev. 2010; 85(1): 9-22.

Colli MV, Amaro TA, Pinto ALT, Gaburri PD, Chebli JMF. Toxicidade da azatioprina na doença de Crohn: incidência, abordagem e evolução. Revista da Associação Médica Brasileira, out 2008; 54(5): 415-21, out. 2008.

ECCO – European Crohn's and Colitis Organisation. ECCO EFCCA Patient Guidelines on Crohn's Disease (CD) [online]. Barcelona: United We Stand/ European Crohn's and Colitis Organisation; 2017. Available from: <<http://www.gamedii.com.br/docs/patient-guidelines-doenca-de-crohn.pdf>>.

Fulger LE, Preda CM, Gheorghe L, Gheorghe C, Golds A, Trifan A et al. UEG Week 2015 Poster Presentations: P0971 Infliximab and Adalimumab in Crohn's disease: A Comparativa analysis of efficacy, safety and management of secondary loss of response in cohort romanian study. United European Gastroenterology Journal, out 2015; 3(5):146-687.

Gallego JC, Echarri A, Porta A, Bencheikh SE, Ollero V, Castro J. UEG Week 2015 Poster Presentations: P0318 Ileal Crohn's disease: Magnetic resonance enterography as a predictor of relapse after anti-TNF discontinuation. United European Gastroenterology Journal, out. 2015; 3(5):146-687.

Geary RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JÁ, Burt MJ, Chapman BA et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: Results of an epidemiologic study. Inflammatory Bowel Diseases, out 2006; 12(10):936-43.

Geboes K, Collins S. Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. Neurogastroenterology Motility, jun 1998; 10(3): 189-202. Haas SL, Ruether A, Singer MV, Schreiber S, Böcker U. Functional P2X7Receptor Polymorphisms (His155Tyr, Arg307Gln, Glu496Ala) in Patients with Crohn's Disease. Scandinavian Journal Of Immunology, fev. 2007; 65(2): 166-70.

Hardt MR, Kotze PG, Teixeira FV, Ludvig JC, Malluta EF, Junior HK et al. Epidemiological profile of 175 patients with Crohn's disease submitted to biological therapy. Journal Of Coloproctology, out. 2012; 32(4):395-401.

Hart AL, Ng CS. Crohn's Disease. Journal of Inflammatory Bowel Diseases. 2015; 43(5):282-90.

Kampa KC, Morsoletto DBG, Lourdes MR, Pissaia A, Nones RB, Ivantes CAP. Importance of measuring levels of Infliximab in patients treating inflammatory bowel disease

in a brazilian cohort. Arquivos de Gastroenterologia, set. 2017; 54(4): 333-37.

Kiat C, Abdelhaq R, Malik A, Bailey Y, Breslin N, McNamara D et al. UEG Week 2015 Poster Presentations: P0360 Maintenance anti-TNF therapy has a beneficial effect on bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. United European Gastroenterology Journal, out. 2015; 3(5): 146-687.

Kotze PG, Vieira A, Sobrado CW Jr, Salem JB, Kotze LMS. Adalimumab in the induction of Crohn's disease remission: results of a Brazilian multicenter case series. Journal Of Coloproctology, set 2011; 31(3): 233-40.

Lee K, Lee JM. Crohn's disease in Korea: past, present, and future. The Korean Journal Of Internal Medicine, set. 2014; 29(5): 558-70.

Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, American College of Gastroenterology PPC. Management of Crohn's Disease in Adults. The American Journal Of Gastroenterology, jan 2009; 104(2):465-83.

Lomax AE, Fernandez E, Sharkey KA. Plasticity of the enteric nervous system during intestinal inflammation. Neurogastroenterology And Motility, fev. 2005; 17(1): 4-15.

Marcum ZA, Gellad WF. Medication Adherence to Multi-Drug Regimens. Clinics in Geriatric Medicine, mai. 2012; 28(2): 287-300.

Martínez-Montiel MP, Casis-Herce B, Gómez-Gómez GJ, Masedo-González A, Bernardino CY, Piedracoba C et al. Pharmacologic therapy for inflammatory bowel disease refractory to steroids. Clinical and Experimental Gastroenterology, ago 2017; 8: 257-69.

Neto MP, Alves ANL, Fortini AS, Burattini MN, Sumita NM, Srougi M et al. Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, jun. 2008; 44(3):161-67.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood, abr. 2011; 117(16): 4190-207.

Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ et al. Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results From the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. Gastroenterology, jul 2013; 145(1):158-65.

Portela F. Terapêutica Farmacológica da Doença de Crohn. Jornal Português de Gastreterologia, mar 2009;16(2): 1-4.

Qiu Y, Mao R, Zhang SH, Li MY, Guo J, Chen BL et al. Safety Profile of Thiopurines in Crohn Disease. Medicine, out 2015; 94(41):1-8.

Santos GM, Silva LR, Santana GO. Repercussões nutricionais em crianças e adolescentes na presença de doenças inflamatórias intestinais. Revista Paulista de Pediatria, abr.

2014; 32(4):403-11.

Santos RMD, Carvalho ATP, Silva KDS, Sá SPC, Santos AHD, Sandinha MR. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: OUTPATIENT TREATMENT PROFILE. Arquivos de Gastroenterologia, jun. 2017; 54(2):96-100.

Secretaria Estadual de Saúde – Minas Gerais. Governo do Estado de Minas Gerais. Plano Diretor Regional. Adscrição e população dos municípios por macrorregiões e microrregiões de saúde [Internet]. Belo Horizonte. 2016 [acesso em: 20 out. 2017]. Disponível em: <<http://www.saude.mg.gov.br/images/anexos/PDR/23-03-Adscricao-e-populacao-dos-municipios-por-microrregiao-e-macrorregiao-de-saudePDF.pdf>>.

Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck-Ytter YT, AGA Institute Clinical Practice and Quality Management Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. Gastroenterology, dez. 2013; 145(6):1459-63.

Wei SC, Chang TA, Chao TH, Chen JS, Chou JW, Chou YH et al. Management of Crohn's disease in Taiwan: consensus guideline of the Taiwan Society of Inflammatory Bowel Disease. Intestinal Research, jul. 2017; 15(3): 285-310.

Zenlea T, Peppercorn MA. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology, mar 2014; 20(12): 3146-52.