

Doença de Crohn e suas particularidades: uma revisão de literatura

Crohn's disease and its particularities: a literature review

La enfermedad de Crohn y sus particularidades: una revisión de la literatura

Recebido: 17/05/2023 | Revisado: 22/05/2023 | Aceitado: 22/05/2023 | Publicado: 26/05/2023

Gonçalo da Silva Feitosa Neto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7863-9063>

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: gnsilva2015@icloud.com

Iangla Araújo de Melo Damasceno

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1281-8566>

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: iangla.damasceno@unitpac.edu.br

Resumo

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do trato gastrointestinal com etiologia multifatorial. Com base na gravidade da Doença de Crohn e o efeito que ela ocasiona na qualidade de vida dos pacientes, esse trabalho visa discutir seus principais aspectos clínicos, envolvendo o diagnóstico e melhor manejo profissional. Realizou-se uma revisão literária com coleta de dados por meio de revisão bibliográfica para levantamentos secundários nos bancos de dados online PUBMED, SCIELO e LILACS. A incidência da Doença de Crohn (DC) entre os sexos feminino e masculino é semelhante, ficando entre a faixa etária de 15 a 40 anos. Possui maior número de casos na Europa, Norte da América e América do Sul. Existem diversas classificações para a Doença de Crohn, sendo, portanto, responsabilidade do profissional de saúde em conhecê-las, de maneira a saber distinguir e realizar a prescrição medicamentosa e tratamento correto. Para tanto, é imprescindível que seja de seu conhecimento as principais características, como sintomas, etiologia e métodos preventivos.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Doença inflamatória intestinal; Diarreia.

Abstract

Crohn's disease is an inflammatory disease of the gastrointestinal tract with a multifactorial etiology. Based on the severity of Crohn's Disease and the effect it causes on patients' quality of life, this paper aims to discuss its main clinical aspects, involving diagnosis and better professional management. A literature review was carried out with data collection through a bibliographic review for secondary surveys in the PUBMED, SCIELO and LILACS online databases. The incidence of Crohn's Disease (CD) between females and males is similar, ranging from 15 to 40 years old. It has the highest number of cases in Europe, North America and South America. There are several classifications for Crohn's Disease, and therefore it is the health professional's responsibility to know them, in order to know how to distinguish and carry out the correct drug prescription and treatment. Therefore, it is imperative that you are aware of the main characteristics, such as symptoms, etiology and preventive methods.

Keywords: Crohn's disease; Inflammatory bowel disease; Diarrhea.

Resumen

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del tracto gastrointestinal con una etiología multifactorial. Con base en la severidad de la Enfermedad de Crohn y el efecto que provoca en la calidad de vida de los pacientes, este trabajo tiene como objetivo discutir sus principales aspectos clínicos, envolviendo el diagnóstico y mejor manejo profesional. Se realizó una revisión bibliográfica con recolección de datos a través de una revisión bibliográfica por encuestas secundarias en las bases de datos en línea PUBMED, SCIELO y LILACS. La incidencia de la enfermedad de Crohn (EC) entre mujeres y hombres es similar, variando entre los 15 y los 40 años. Tiene el mayor número de casos en Europa, América del Norte y América del Sur. Existen varias clasificaciones para la Enfermedad de Crohn, por lo que es responsabilidad del profesional de la salud conocerlas, para saber distinguir y realizar la correcta prescripción y tratamiento de los medicamentos. Por lo tanto, es imperativo que conozca las principales características, como los síntomas, la etiología y los métodos preventivos.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn; Enfermedad inflamatoria intestinal; Diarrea.

1. Introdução

A Doença de Crohn é caracterizada como uma doença inflamatória crônica da mucosa do trato gastrointestinal,

ocorrendo com maior frequência na região do intestino delgado e grosso, havendo possibilidade de abranger outros órgãos subjacentes (Matsuoka et al., 2018; Ferreira et al., 2012; Fumery et al., 2018; Thia et al., 2010). Ela pode se apresentar de forma segmentada, com segmentos saudáveis separando segmentos inflamados (Venito et al., 2022).

Trata-se de uma enfermidade com etiologia multifatorial, em que sua prevalência e incidência variam conforme ao meio ambiente, hábitos do indivíduo, genética e microbiota intestinal, que pode predispor ao aparecimento de um possível agente entérico infeccioso. Tais fatores podem ocasionar um desequilíbrio entre os antígenos luminais e a resposta imune da mucosa intestinal, de forma a ampliar e perpetuar a reação inflamatória (Matsuoka et al., 2018; Santos et al., 2021). Fibrose intestinal, estenoses e formação de fistula podem ser consequências dessa doença (Iskandar & Ciorba, 2012).

Como medida terapêutica, são prescritos medicamentos anti-inflamatórios e imunossupressores, visando o alívio dos sintomas, remissão da doença e melhora da qualidade de vida do paciente, evitando ao máximo procedimentos cirúrgicos. E, ainda, pessoas que possuem essa patologia tendem a apresentar desnutrição e distúrbios hidroeletrólíticos (Venito et al., 2022).

O primeiro relato a respeito dessa patologia é datado no ano de 1932, através do trabalho do Dr. Burrill Bernard Crohn, que realizava pesquisas com doenças intestinais (Venito, Santos & Ferraz 2022).

Baseado na gravidade da Doença de Crohn e o efeito que ela ocasiona na qualidade de vida dos pacientes, esse trabalho visa discutir seus principais aspectos clínicos, envolvendo o diagnóstico e melhor manejo profissional (Venito et al., 2022).

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa com abordagem qualitativa, tendo em vista que fará paralelos entre as referências bibliográficas advindas de fontes teóricas de autores respeitados que debatem sobre o tema. O pesquisador qualitativo pauta seus estudos na interpretação do mundo real, preocupando-se com o caráter hermenêutico na tarefa de pesquisar sobre a experiência vivida dos seres humanos. Para Mendes et al., (2008) esse permite que haja aprofundamento do assunto investigado, já que se baseia em buscar dados disponíveis na literatura e compará-los.

A coleta de dados ocorreu por meio de revisão bibliográfica para levantamentos secundários nos bancos de dados online PUBMED, SCIELO e LILACS, utilizando os descritores “Doença de Crohn”, “Doença intestinal”. Essas publicações são consideradas como destaque, sendo de extrema importância para esse estudo.

Considerou-se como critérios de exclusão artigos apresentavam somente o resumo disponível, e, ainda, artigos que não atendiam aos objetivos propostos.

Após a escolha da bibliografia, suas principais características foram agrupadas, dando ênfase as variáveis relacionadas à doença pesquisada.

3. Revisão de Literatura

A portaria SAS/MS número 858/02 do Ministério da Saúde define a Doença de Crohn como “uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus” e seguindo a classificação de CID 10 a subdivide em: K50 – Doença de Crohn [enterite regional], K50.0 – Doença de Crohn do intestino delgado, K50.1 – Doença de Crohn do intestino grosso, K50.8 – Outra forma de doença de Crohn e K50.9 – Doença de Crohn de localização não especificada.

A incidência da Doença de Crohn (DC) entre os sexos feminino e masculino é semelhante, ficando entre a faixa etária de 15 a 40 anos. Possui maior número de casos na Europa, Norte da América e América do Sul (Beaugerie & Sokol, 2012). Há baixa prevalência da patologia na população brasileira, talvez por não se tratar de uma doença de notificação compulsória os

números de casos não sejam notificados corretamente, todavia, quanto aos contabilizados, se encontram mais na região sudeste, com destaque para Minas Gerais e São Paulo (Gaburri, et al., 1998; Oliveira et al., 2010).

O tratamento da doença de Crohn, segundo a portaria SAS/MS número 858/02 do Ministério da Saúde, é realizado levando em consideração a sua localização, grau de atividade e complicações, sendo feita a eleição da media terapêutica da seguinte forma:

3.1 Tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal leve a moderada

Existem estudos que comprovam a eficácia da sulfasalazina (3g por dia ou 1g/15kg/dia) e de corticosteroides no tratamento da fase aguda (Lichtenstein, Hanauer, Sandborn, & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. 2009).

O tratamento da doença leve a moderada deve ser iniciado com sulfasalazina 3-6 g/dia (sulfasalazina 500 mg por dia via oral, aumentando a dose de forma gradual, de acordo com a tolerância do paciente) e da doença ileal com mesalazina 4g/dia. Alternativamente, pode-se usar ciprofloxacina 1g/dia ou metronidazol 800-1000 mg/dia. Para os pacientes que não houve melhora clínica após 6 semanas, deve-se utilizar uma medicação dentre as três alternativas propostas (aminossalicilatos, ciprofloxacina ou metronidazol) ou como tendo doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. Os pacientes com doença colônica ou íleo-colônica que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina (Lichtenstein, Hanauer, Sandborn, & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. 2009; Hanauer, & Strömberg, 2004).

3.2 Tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal moderada a grave

Pesquisas demonstram que prednisona (0,25-0,75 mg/kg/dia) e metilprednisolona (48 mg/dia) foram utilizados de forma eficaz em pacientes com doença ativa (Lichtenstein, Hanauer, Sandborn, & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. 2009; Summers, et al., 1979; Dignass et al., 2010). Contudo, não há trabalhos que avaliaram apropriadamente a dose ideal para a situação. Não foram demonstrados benefício com a associação de aminossalicilatos ao esquema com corticoide. Geralmente, quando constatada a melhora dos sintomas, cerca de 7 a 28 dias depois, a dose é reduzida gradualmente, visando evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal. Por fim, mais da metade dos pacientes se tornarão dependentes de corticoide (Travis et al., 2006), não se conseguindo diminuir a dose sem que haja uma recidiva nos sintomas (Lichtenstein, Hanauer, Sandborn, & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. 2009).

Para pacientes com doença moderada a grave recomenda-se o tratamento com com prednisona 40-60 mg/dia. Havendo melhora clínica, a dose deve ser reduzida 5 a 10 mg por semana até a dose de 20 mg por dia, e, após, reduzida 2,5 a 5 mg por semana até a retirada completa. Pacientes dependentes de corticoide devem iniciar azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia), sendo, após, retirado a prednisona segundo a sintomatologia. Pacientes que não toleram a azatioprina/6-mercaptopurina podem iniciar com metotrexate 25 mg por semana IM até a remissão dos sintomas. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea. Pacientes com doença grave (IADC > 300) e resistentes às outras formas de terapia devem ser avaliados para ser considerado o uso de infliximabe (5 mg/kg IV em dose única). Este tratamento poderá ser repetido, nos pacientes respondedores, se houver nova agudização. Os intervalos entre as administrações de infliximabe não devem ser menores de oito semanas. Para aqueles que não respondem ao infliximabe ou são resistentes, tem-se a talidomida 50-200 mg por dia como alternativa (Sandborn et al., 2007).

3.3 Tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante

Recomenda-se que esses pacientes sejam tratados em hospitais terciários. Eles devem receber terapia de suporte com reidratação, transfusões e suporte nutricional. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea. A avaliação cirúrgica deve ser solicitada se houver suspeita de obstrução (Lichtenstein, Hanauer, Sandborn, & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. 2009).

O início do tratamento se dá com hidrocortisona 100 mg IV de 8 em 8 h se caso não haja contraindicação. Sendo visível que houve melhora das condições clínicas, pode-se trocar o corticoide parenteral por 40-60 mg de prednisona VO, sendo, após, tratado da mesma forma dos pacientes com doença moderada a grave. Pacientes que não responderem ao corticoide parenteral podem ser tratados com ciclosporina IV (início 4mg/kg IV, após titulado pelo nível sérico). Devido à toxicidade, interações medicamentosas, infecções oportunistas e dificuldade de acerto na dose, é fortemente aconselhável que a ciclosporina seja usada apenas em centros com experiência no seu uso. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Pode-se avaliar a necessidade do uso de infliximabe (5 mg/kg IV em dose única) em casos de falha ao corticoide. Este tratamento poderá ser repetido, nos pacientes respondedores, se houver nova agudização. Como alternativa de manutenção após o uso de infliximabe, pode-se utilizar talidomida 50-200 mg por dia (Lichtenstein, Hanauer, Sandborn, & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. 2009).

3.4 Tratamento da doença de Crohn em remissão após tratamento clínico

O tratamento clínico pode ser iniciado com azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia) para a prevenção de recorrências. Uma opção para os dependentes de corticoide, é esperar pelo menos 3 meses de uso de azatioprina/6-mercaptopurina para o início na redução na dosagem do corticoide. Pacientes em remissão induzida por metotrexate podem usar um período adicional de metotrexate 15 mg/kg/semana IM (Akobeng et al., 2002; Ford et al., 2011).

3.5 Tratamento da doença de Crohn em remissão após tratamento cirúrgico

Em situações em que o local da cirurgia foi acessível, o recomendado é que seja realizada uma nova endoscopia e, caso haja sinal de recidiva, deve-se iniciar o uso de azatioprina com a dosagem de 2-2,5 mg/kg/dia (Doherty et al., 2009).

3.6 Tratamento da doença de Crohn complicada por fístulas

Para diversos casos de fístulas internas assintomáticas não há necessidade de terapia (Stein & Lichtenstein, 2001). Os corticoides e aminossalicilatos não apresentam efeito benéfico nessa situação (Lichtenstein, 2000). A drenagem cirúrgica é recomendada em casos com complicações supurativas (Hanauer, et al., 2001; Stein & Lichtenstein, 2001; Bell et al., 2003).

É necessária a avaliação cirúrgica para pacientes com fístulas. Se a eleição for o tratamento clínico, são opções para o tratamento de fístulas perianais o metronidazol (20 mg/kg VO) e a azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia VO) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia VO). Quanto ao tempo de uso, não há uma definição, mas é importante que se faça o uso contínuo para a manutenção do benefício. Indica-se que haja atenção com os efeitos adversos do metronidazol e da azatioprina/6-mercaptopurina quando utilizados de forma contínua (Lichtenstein, Hanauer, Sandborn, & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, 2009). Para aqueles que não houve nenhuma resposta, é necessário que a equipe cirúrgica faça uma reavaliação. Caso mantenha-se o tratamento clínico, pode-se optar, em locais com experiência no seu uso, pela administração de ciclosporina, devendo-se afastar previamente complicações supurativas. Nestas condições não se indica o uso de infliximabe (Vermeire et al., 2010; Bell et al., 2003).

4. Resultados e Discussão

Avaliando os critérios de busca e seleção dos trabalhos, foram selecionados 09 estudos que envolvam a Doença de Crohn para a discussão e comparação dos trabalhos. Na Figura 1 foram descritas as principais características e resultados.

Tabela 1 - Descrição dos estudos debatidos.

TÍTULO	AUTORES	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
<i>The epidemiological profile of patients with inflammatory Bowel disease in the State of Mato Grosso</i>	Souza, M. M. D., Belasco, A. G. S., & Aguilar-Nascimento, J. E. D. (2008).	Portadores de DII, no estado de Mato Grosso, apresentam características epidemiológicas semelhantes aos portadores de outros estados do Brasil.
<i>Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia</i>	Ng, W. K., Wong, S. H., & Ng, S. C. (2016).	A avaliação das diferenças e taxas nas tendências epidemiológicas pode ajudar pesquisadores e médicos a estimar a carga da doença e entender as razões por trás dessas diferenças, o que pode ser a chave para desvendar a etiologia da DII.
<i>The changing face of Crohn's disease: a population-based study of the natural history of Crohn's disease in Örebro, Sweden 1963–2005</i>	Zhulina, Y., Udumyan, R., Tysk, C., Montgomery, S., & Halfvarson, J. (2016).	Houve uma diminuição marcante nos procedimentos cirúrgicos após o diagnóstico de DC, esta última em grande parte devido a uma diminuição na cirurgia precoce. A introdução de novos tratamentos por si só não explica a redução nas taxas de cirurgia, o aumento da proporção de pacientes com doença inflamatória ao diagnóstico também desempenha um papel importante.
<i>Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial</i>	Singleton et al., (1993)	o grupo que recebeu 4g/d de mesalazina apresentou 43% de pacientes com melhora clínica
<i>A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease</i>	Sandborn et al., (2002)	que a azatioprina e a 6-mercaptopurina possuem a capacidade de induzir a remissão na doença de Crohn, principalmente após a 17a semana de uso sugerindo um período de latência no efeito
<i>Methotrexate for the treatment of Crohn's disease</i>	Feagan et al., (1995)	o metotrexate parenteral (25 mg por semana IM), demonstrando superioridade ao placebo em melhorar sintomas de pacientes com sintomas refratários ao corticoide
<i>An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease</i>	Sabate, J. M., Villarejo, J., Lemann, M., Bonnet, J., Allez, M., & Modigliani, R. (2002).	Apesar da pequena amostra da pesquisa, as taxas de remissão obtidas no período de 1 ano chegaram a 83%.
<i>Management of Crohn's disease in adults.</i>	Hanauer, S. B., Sandborn, W., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2001).	Para o tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante o trabalho recomenda corticoide intravenoso em dose equivalente a 40-60 mg de prednisona.
<i>Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine</i>	Egan, L. J., Sandborn, W. J., & Tremaine, W. J. (1998).	complementam que os não respondentes ao corticoide intravenoso podem responder a ciclosporina parenteral. Ainda demonstram não haver benefícios do uso de ciclosporina a longo prazo.

Fonte: Autoria própria.

Os autores Souza et al. (2008) realizaram um estudo no estado do Mato Grosso com pacientes que apresentavam doença inflamatória intestinal, sendo apontado que destes, 21,8% estavam com Doença de Crohn. Esses achados são semelhantes às pesquisas de Ng et al. (2016), que demonstrou um aumento de 5,9 para 21,1 por 100.000 pessoas no período curto de 06 anos na população asiática.

Para Ng et al. (2016), os profissionais de saúde devem ser preparados para realizar o tratamento de forma individualizada, levando em consideração os aspectos genéticos e ambientais de cada paciente. Zhulina et al., (2016). Ainda complementam que diferenças no fenótipo da doença podem influenciar na eleição da medida terapêutica e que, quando diagnosticada precocemente, há maiores chances de não haver necessidade de tratamento cirúrgico.

No trabalho de Singleton, et al. (1993), foram formados três grupos através da divisão de 310 pacientes com doença leve a moderada de íleo e/ou cólon para receberem diferentes doses de mesalazina e um grupo placebo. Observou-se que o grupo que recebeu 4g/d de mesalazina apresentou 43% de pacientes com melhora clínica, versus 18% do grupo placebo (p 300) que tenham sido refratários ou intolerantes a corticoide e a imunomoduladores (azatioprina/6-mercaptopurina ou metotrexate) e para os quais não há possibilidade de cirurgia (ou por terem doença difusa ou pelo risco de síndrome do intestino curto).

Os resultados do trabalho de Sandborn, et al., (2002) com azatioprina e seu metabólito, a 6-mercaptopurina, mostraram que a azatioprina e a 6-mercaptopurina possuem a capacidade de induzir a remissão na doença de Crohn, principalmente após a 17ª semana de uso sugerindo um período de latência no efeito. Como alternativa a esse tratamento, Feagan, et al., (1995) estudou o metotrexate parenteral (25 mg por semana IM), demonstrando superioridade ao placebo em melhorar sintomas de pacientes com sintomas refratários ao corticoide. Já no trabalho de Targan, et al. (1997) foi avaliado o infliximab durante 12 semanas de em 108 pacientes com doença moderada a grave que eram resistentes a outros tratamentos. Considerando o desfecho que se recomenda na atualidade para ensaios clínicos avaliando tratamentos de doença inflamatória ativa, que é índice de remissão clínica, definida com IADC abaixo de 150, segundo Sandborn et al. (2002), não foi possível obter uma diferença estatisticamente significativa ao final das doze semanas entre o infliximabe e o placebo. Já o estudo de Sabate, et al. (2002) realizou a avaliação da eficácia da talidomida na manutenção da remissão em pacientes responsivos à infliximabe. Apesar da pequena amostra da pesquisa, as taxas de remissão obtidas no período de 1 ano chegaram a 83%. Como efeitos adversos, foram apresentados principalmente sonolência e neuropatia periférica, que, contudo, foram leves e transitórias.

Para o tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante o trabalho de Hanauer, et al. (2001) recomenda corticoide intravenoso em dose equivalente a 40-60 mg de prednisona. Egan, Sandborn & Tremaine, (1998) complementam que os não respondentes ao corticoide intravenoso podem responder a ciclosporina parenteral. Ainda demonstram não haver benefícios do uso de ciclosporina a longo prazo.

5. Conclusão

Existem diversas classificações para a Doença de Crohn, sendo, portanto, responsabilidade do profissional de saúde em conhecê-las, de maneira a saber distinguir e realizar a prescrição medicamentosa e tratamento correto. Para tanto, é imprescindível que seja de seu conhecimento as principais características, como sintomas, etiologia e métodos preventivos.

Ainda não há um consenso mundial na literatura sobre a medicação específica. Fica evidente a necessidade do tema ser abordado por estudos futuros abordando medidas preventivas e terapêuticas indicadas para casos em que a doença já está instalada.

Referências

- Akobeng, A. K., Steinhart, A. H., & Gardener, E. (2002). Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Beaugerie, L., & Sokol, H. (2012). Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(29), 3806.
- Bell, S. J., Williams, A. B., Wiesel, P., Wilkinson, K., Cohen, R. C. G., & Kamm, M. A. (2003). The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17(9), 1145-1151.
- Dignass, A., Van Assche, G., Lindsay, J. O., Lémann, M., Söderholm, J., Colombel, J. F., ... & Travis, S. P. L. (2010). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(1), 28-62.

- Doherty, G., Bennett, G., Patil, S., Cheifetz, A., & Moss, A. C. (2009). Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- Egan, L. J., Sandborn, W. J., & Tremaine, W. J. (1998). Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *The American journal of gastroenterology*, 93(3), 442-448.
- Ferreira, G. S., de Deus, M. H. A., & Junior, E. A. (2021). Fisiopatologia e etiologias das doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática de literatura Pathophysiology and etiologies of the inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(4), 17061-17076.
- Feagan, B. G., Rochon, J., Fedorak, R. N., Irvine, E. J., Wild, G., Sutherland, L., ... & McDonald, J. W. (1995). Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 332(5), 292-297.
- Ford, A. C., Kane, S. V., Khan, K. J., Achkar, J. P., Talley, N. J., Marshall, J. K., & Moayyedi, P. (2011). Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 106(4), 617-629.
- Fumery, M., Singh, S., Dulai, P. S., Gower-Rousseau, C., Peyrin-Biroulet, L., & Sandborn, W. J. (2018). Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(3), 343-356.
- Gaburri, P. D., Castro, L. E. V. D., Ferreira, J. O. D., Lopes, M. H. M., Ribeiro, A. M. B., Alves, R. A., ... & Chelbi, J. M. F. (1998). Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: um estudo de 60 casos. *Arq. gastroenterol*, 240-6.
- Hanauer, S. B., Sandborn, W., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2001). Management of Crohn's disease in adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 96(3), 635-643.
- Hanauer, S. B., & Strömberg, U. (2004). Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(5), 379-388.
- Iskandar, H. N., & Ciorba, M. A. (2012). Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Translational Research*, 159(4), 313-325.
- Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2009). Management of Crohn's disease in adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 104(2), 465-483.
- Ng, W. K., Wong, S. H., & Ng, S. C. (2016). Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intestinal research*, 14(2), 111.
- Matsuoka, K., Kobayashi, T., Ueno, F., Matsui, T., Hirai, F., Inoue, N., ... & Shimosegawa, T. (2018). Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*, 53(3), 305-353.
- Malchow, H., Ewe, K., Brandes, J. W., Goebell, H., Ehms, H., Sommer, H., & Jesdinsky, H. (1984). European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 86(2), 249-266.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. D. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 17, 758-764.
- Oliveira, F. M., do Carmo Emerick, A. P., & Soares, E. G. (2010). Epidemiology aspects of inflammatory bowel disease in the east region of Minas Gerais State. *Ciência & saúde coletiva*, 15, 1031.
- Sabate, J. M., Villarejo, J., Lemann, M., Bonnet, J., Allez, M., & Modigliani, R. (2002). An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16(6), 1117-1124.
- Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Hanauer, S. B., Lochs, H., Löfberg, R., Modigliani, R., ... & Sutherland, L. R. (2002). A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 122(2), 512-530.
- Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., Hanauer, S. B., Colombel, J. F., Panaccione, R., ... & Pollack, P. F. (2007). Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 146(12), 829-838.
- Santos, A. L. C., Oliveira Dias, B. C., Silva, K. A., & Sales Ferreira, J. C. (2021). Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa. *Research, Society and Development*, 10(7), e11410716660-e11410716660.
- Singleton, J. W., Hanauer, S. B., Gitnick, G. L., Peppercorn, M. A., Robinson, M. G., Wruble, L. D., ... & Pentasa Crohn's Disease Study Group. (1993). Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology*, 104(5), 1293-1301.
- Souza, M. H. L., Troncon, L. E. D. A., Rodrigues, C. M., Viana, C. F., Onofre, P. H., Monteiro, R. A., ... & Meneghelli, U. G. (2002). Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 39, 98-105.
- Souza, M. M. D., Belasco, A. G. S., & Aguilar-Nascimento, J. E. D. (2008). The epidemiological profile of patients with inflammatory Bowel disease in the State of Mato Grosso. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, 28, 324-328.
- Stein, R. B., & Lichtenstein, G. R. (2001). Medical therapy for Crohn's disease: the state of the art. *Surgical Clinics of North America*, 81(1), 71-101.
- Summers, R. W., Switz, D. M., Sessions Jr, J. T., Becketl, J. M., Best, W. R., Kern Jr, F., & Singleton, J. W. (1979). National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 77(4), 847-869.
- Targan, S. R., Hanauer, S. B., Van Deventer, S. J., Mayer, L., Present, D. H., Braakman, T., ... & Rutgeerts, P. J. (1997). A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 337(15), 1029-1036.

Thia, K. T., Sandborn, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Loftus Jr, E. V. (2010). Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*, 139(4), 1147-1155.

Travis, S. P. L., Stange, E. F., Lémann, M., Öresland, T., Chowers, Y., Forbes, A., ... & Mortensen, N. J. (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*, 55(suppl 1), i16-i35.

Venito, L., Santos, M. S. B., & Ferraz, A. R. (2022). Doença de Crohn e retocolite ulcerativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 15(7), e10667-e10667.

Vermeire, S., Schreiber, S., Sandborn, W. J., Dubois, C., & Rutgeerts, P. (2010). Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey–Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(4), 357-363.

Zhulina, Y., Udumyan, R., Tysk, C., Montgomery, S., & Halfvarson, J. (2016). The changing face of Crohn's disease: a population-based study of the natural history of Crohn's disease in Örebro, Sweden 1963–2005. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51(3), 304-313.