Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.7, 2023
ISSN 2178-6925

DOENÇA DE CROHN E O TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: USO E PERSPECTIVAS

CROHN'S DISEASE AND TREATMENT WITH BIOLOGICAL DRUGS: USE AND PERSPECTIVES

Gabriela Cristina Coelho
Graduanda em Farmácia, Alfa Unipac Aimorés, Brasil.
Email: gabyhcoelhoo@hotmail.com

Mikaella Ketlen Lopes dos Reis
Graduanda em Farmácia, Alfa Unipac Aimorés, Brasil.
Email: mikaellaketlen51175@gmail.com

Patrícia Espanhol Cabral
Enfermeira, professora e coordenadora; Alfa Unipac Aimorés,Brasil.
Email: patyespanholmaria@gmail.com

RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória grave e crônica dos intestinos delgado e grosso. Os sintomas incluem dor abdominal, diarréia, sangramento e perda de peso. A presente pesquisa buscou analisar doença de Crohn (DC) e o tratamento com medicamentos biológicos. Sabe que é caracterizada principalmente por inflamação crônica do trato gastrointestinal com etiologia ainda não totalmente esclarecida. Questiona-se como os medicamentos biológicos têm sido utilizados para o tratamento de diversas doenças, e seus efeitos colaterais são geralmente leves. Entende-se que os efeitos colaterais mais frequentes são desconforto no local da punção, cansaço no mesmo dia ou nos dias seguintes, dor de cabeça, dor abdominal, náusea e febre. O tratamento de um paciente diagnosticado com doença de Crohn será definido pela localização inflamatória e pela gravidade do surto da doença. Por esse motivo, tenta-se classificar a gravidade das manifestações clínicas na forma de índices de atividade, uma vez que a doença alterna períodos de surtos com períodos de remissão em que o paciente é assintomático.
Palavras-chave: Tratamento; Cuidado; Farmácia, Doença de Crohn.

ABSTRACT

Crohn's disease is a severe, chronic inflammatory disease of the small and large intestines. Symptoms include abdominal pain, diarrhea, bleeding, and weight loss. The present research sought to analyze Crohn's disease (CD) and treatment with biological drugs. It is known that it is mainly characterized by chronic inflammation of the gastrointestinal tract with an etiology not yet fully understood. It is questioned how biological drugs have been used to treat various diseases, and their side effects are generally mild. It is understood that the most frequent side effects are discomfort at the puncture site, tiredness on the same day or in the following days, headache, abdominal pain, nausea and fever. The treatment of a patient diagnosed with Crohn's disease will be defined by the inflammatory location and the severity of the disease outbreak. For this reason, an attempt has been made to classify the severity of clinical manifestations in the form of activity indices, since the disease alternates periods of outbreaks with periods of remission in which the patient is asymptomatic.
Keywords: Treatment; Caution; Pharmacy.

1. INTRODUÇÃO

A presente pesquisa buscou analisar doença de Crohn (DC) e o tratamento com medicamentos biológicos. Sabe que é caracterizada principalmente por inflamação crônica do trato gastrointestinal com etiologia ainda não totalmente esclarecida. No entanto, novos conhecimentos sobre o sistema imunológico da mucosa intestinal, principalmente aqueles dependentes de alterações genéticas e relacionados à atividade pró-inflamatória do TNF-α no mecanismo de lesões teciduais, levaram ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-TNFα. Anticorpos monoclonais anti-TNFα, como infliximab (IFX), adalimumab (ADA) e certolizumab (CZP), têm sido considerados drogas eficazes na indução e manutenção da remissão na DC (PEREIRA e FINCO, 2020).

Outra classe de medicamentos biológicos conhecidos como anticorpos anti-integrina (vedolizumab) foi introduzida na prática clínica. O vedolizumab é um inibidor da integrina α4β7 e bloqueia a migração de leucócitos através do endotélio intestinal. Ustekinumab (UTQ) é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra a subunidade p40 comum da interleucina (IL) -12 e IL23, duas importantes citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia da DC (SANTOS *et al*, 2021).

Questiona-se como os medicamentos biológicos têm sido utilizados para o tratamento de diversas doenças, e seus efeitos colaterais são geralmente leves. Entende-se que os efeitos colaterais mais frequentes são desconforto no local da punção, cansaço no mesmo dia ou nos dias seguintes, dor de cabeça, dor abdominal, náusea e febre. Às vezes, durante a administração intravenosa, podem aparecer urticária, falta de ar e/ou rubor, que geralmente desaparecem interrompendo a passagem da medicação e reiniciando-a mais tarde em um ritmo mais lento (PEREIRA e FINCO, 2020).

Tratamento com medicamentos biológicos é tratamento com medicamentos derivados de substâncias presentes no organismo vivo. Esta nova classe de medicamentos datada de 2000 para os produtos mais antigos revolucionou o manejo da DII, permitindo que as remissões fossem alcançadas em pacientes graves. Hoje existem várias classes terapêuticas: anti-TNF, anti-integrina e anti-interleucina. A primeira classe terapêutica desenvolvida foi a dos

anti-TNFs, sendo o infliximab o primeiro fármaco em 1999. Hoje existem vários anti-TNFs indicados na DII: infliximab, adalimumab, golimumab. A bibliografia é rica em informações clínicas sobre a Doença de Crohn (DC) e nos fala sobre uma doença crônica associada à inflamação gastrointestinal de etiopatogenia desconhecida. Devido à sua natureza autoimune e seu início insidioso, seu diagnóstico pode ser retardado ao longo do tempo (NASCIMENTO, 2018).

Os sintomas da DC são flutuantes e imprevisíveis, sendo os mais característicos diarreia crônica, sangramento retal, dor abdominal com cólicas, febre, alternância de movimentos intestinais normais com diarreia, perda de apetite, perda de peso, náuseas e vômitos, com períodos de remissão e recaídas e, em muitos casos, requerem internações frequentes e intervenções cirúrgicas que podem levar a estomias com as implicações psicológicas e sociais que isso acarreta para o indivíduo, tais como: distúrbio de imagem, desvalorização, ruptura com seu modo de vida , depressão (SILVA, 2020).

Consequentemente, as pessoas acometidas pela doença não só sofrem com os sintomas derivados da própria doença, conforme indicado pela literatura clínica publicada, mas também quando estão em períodos de remissão, devem enfrentar inúmeros efeitos secundários causados pelos tratamentos atualmente instituídos. nesse tipo de patologia, como corticosteroides e terapias biológicas (PEREIRA e FINCO, 2020).

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa adotou a metodologia de revisão bibliográfica, onde trabalhou-se, em específico, o levantamento bibliográfico e documental, de acordo com os objetivos da pesquisa, visando identificar a relação da síndrome investigada com a vacinação. Então, a pesquisa foi:

> […] elaborada a partir de material já publicado, constituído principalmente de: livros, revistas, publicações em periódicos e artigos científicos, jornais, boletins, monografias, dissertações, teses, material cartográfico, internet, com o objetivo de colocar o pesquisador em contato direto com todo material já escrito sobre o assunto da pesquisa. Na pesquisa bibliográfica, é importante que o pesquisador verifique a veracidade dos dados obtidos, observando as possíveis incoerências ou contradições que as obras possam apresentar (PRODANOV; FREITAS, 2013, p. 54).

A metodologia utilizada é caracterizada como qualitativa exploratória que, segundo Gil e Vergara (2015, p. 3), “é uma abordagem de pesquisa que estuda aspectos subjetivos de fenômenos sociais e do comportamento humano. Os objetos de uma pesquisa qualitativa são fenômenos que ocorrem em determinado tempo, local e cultura”.

Já a pesquisa exploratória, segundo Silva *et al.* (2018), é uma abordagem metodológica que investiga questões de pesquisa que não foram previamente estudadas em profundidade. É, muitas vezes, de natureza qualitativa. No entanto, um estudo com uma grande amostra conduzida de forma exploratória, também, pode ser quantitativo.

3. A DOENÇA DE CROHN

Os produtos biológicos são uma grande classe de tratamentos que assumem uma variedade de formas. Suas características comuns são que eles são grandes moléculas criadas por seres vivos. Eles geralmente são compostos de moléculas complexas que nossos corpos usam – açúcares, ácidos nucléicos e proteínas. Alguns biológicos são até células inteiras. Como tratamentos médicos, esses medicamentos são criados em laboratório – células cultivadas em um prato, animais ou até mesmo isoladas de sangue humano (NASCIMENTO, 2018).

A causa exata da doença de Crohn permanece desconhecida. Anteriormente, suspeitava-se que a dieta e o estresse fossem a causa, mas os médicos agora sabem que esses fatores podem exacerbar a doença de Crohn sem causá-la. Vários fatores, como genética e função anormal do sistema imunológico, podem desempenhar um papel no desenvolvimento desta doença (RIBEIRO e MORGADO, 2018).

- sistema imunológico. Vírus ou bactérias podem causar a doença de Crohn. No entanto, os cientistas ainda não identificaram esse gatilho. Uma resposta imune anormal também faz com que o sistema imunológico ataque as células do trato digestivo enquanto seu sistema imunológico tenta derrotar os micróbios invasores.
- hereditário. A doença de Crohn é mais comum em pessoas com familiares afetados, portanto, os genes podem desempenhar um papel em tornar as

pessoas mais suscetíveis. No entanto, a maioria das pessoas com doença de Crohn não tem histórico familiar da doença.

As drogas tradicionais são classificadas como “moléculas pequenas” porque são pequenas em tamanho. Esses medicamentos geralmente podem ser tomados por via oral e são fabricados usando reações químicas. Em contraste, os biológicos são geralmente muito maiores do que as pequenas moléculas. Eles geralmente são feitos para se assemelhar a proteínas que ocorrem naturalmente em nossos corpos, mas podem ter algumas pequenas modificações (SANTOS *et al,* 2021).

Devido ao seu tamanho e complexidade, os biológicos geralmente precisam ser injetados diretamente em uma veia ou sob a pele para funcionar. Eles não são os tipos de drogas que você pode tomar como pílula. Existem muitos tipos diferentes de biológicos. Uma das maiores categorias para o tratamento da doença de Crohn é o anticorpo monoclonal. Os anticorpos são proteínas grandes que são produzidas naturalmente em nossos corpos pelo nosso sistema imunológico. Monoclonal significa que os anticorpos se ligam apenas a uma substância (MENDONÇA, 2021).

Os anticorpos têm braços personalizáveis especiais que funcionam como peças de quebra-cabeça para ajudá-los a encontrar e anexar peças muito específicas de proteínas. Essas proteínas podem estar em vírus, bactérias ou outros germes que podem nos deixar doentes. O anticorpo se liga ao germe e age como uma bandeira, acenando para as defesas do corpo para destruí-lo (PEREIRA, 2014).

A doença de Crohn é uma doença inflamatória grave e crônica dos intestinos delgado e grosso. Os sintomas incluem dor abdominal, diarréia, sangramento e perda de peso. Quando as pessoas com doença de Crohn apresentam sintomas, a doença está "ativa". Quando os sintomas param, é chamado de "remissão". Quando uma pessoa em remissão desenvolve sintomas, isso é chamado de "recaída". Imunossupressores e biológicos, geralmente isolados ou usados em combinação para tratar a doença de Crohn. Embora esses medicamentos sejam eficazes no controle inicial da doença (ou seja, induzindo a remissão), existem preocupações de segurança e custo com o uso a longo prazo desses medicamentos para prevenir a recaída em pacientes com doença de Crohn em remissão (PEREIRA, 2014).

A doença de Crohn pode causar inflamação de qualquer parte do trato digestivo, da boca ao ânus, mas é polidispersa nas partes distais dos intestinos delgado e grosso (por exemplo, inchaço, úlceras). A doença de Crohn é caracterizada pela tendência de formar úlceras longitudinais longas (úlceras longitudinais) ao longo do eixo do intestino e desenvolver estenoses durante o tratamento. A doença de Crohn ocorre frequentemente em jovens por volta dos 20 anos, mas recentemente tem havido uma tendência para a idade mais jovem - os alunos do ensino fundamental também são afetados. Como os sintomas da doença de Crohn são difíceis de detectar, é difícil diagnosticar, e há casos em que o diagnóstico demora muito (MENDONÇA, 2021).

Pessoas com genes genéticos sofrem com a carga da função imunológica devido à fadiga excessiva, falta de sono, antígenos alimentares, sintomas de infecção, etc., e vários estados se sobrepõem, mas a causa exata da doença é desconhecida. Os sintomas comuns da doença de Crohn incluem dor abdominal, pus nas fezes, febre alta e sangue ocasional nas fezes (puxar sangue), que são semelhantes aos sintomas usuais de enterite infecciosa e são difíceis de distinguir. Se os sintomas acima persistirem ou se repetirem por muito tempo, pode-se presumir (suspeitar) ser a doença de Crohn. A doença de Crohn geralmente se apresenta com sintomas como fístulas e abscessos ao redor do ânus, além de inflamação oral, inflamação da pele e dor nas articulações (PEREIRA, 2014).

Como a inflamação pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal, use um endoscópio gastrointestinal superior para observar o esôfago, estômago e duodeno e use um endoscópio gastrointestinal inferior para observar a vizinhança da saída dos intestinos grosso e delgado para confirmar se há erosões e úlceras longitudinais ou testes patológicos para descobrir se você tem doença de Crohn (SANTOS *et al,* 2021).

No passado, o contraste de bário era usado para examinar o intestino delgado. Recentemente, alguns hospitais usaram a endoscopia de cápsula do intestino delgado, a endoscopia do intestino delgado assistida por balão, complementada por TC e RM para o diagnóstico. De acordo com o principal local de inflamação, ela é dividida em intestino delgado tipo doença de Crohn principalmente no intestino delgado, intestino delgado e intestino grosso tipo doença de Crohn abrangendo o intestino delgado e intestino grosso e intestino

grosso tipo doença de Crohn principalmente no intestino grosso (MENDONÇA, 2021).

4. AÇÃO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Falamos de medicamentos biológicos quando nos referimos a princípios ativos que são obtidos de material biológico, como fluidos, tecidos humanos ou animais, ou microrganismos. Quando esses medicamentos são obtidos de sistemas vivos nos quais o material genético foi implantado usando a tecnologia do DNA recombinante, eles são chamados de medicamentos biotecnológicos. Atualmente essas drogas estão totalmente incorporadas ao arsenal terapêutico. Fármacos como epoetina, análogos de insulina, hormônio do crescimento e anticorpos monoclonais foram introduzidos na terapia e substituíram, em alguns casos, os de síntese química (RIBEIRO e MORGADO, 2018).

O arsenal terapêutico para as doenças inflamatórias intestinais crônicas – doença de Crohn e colite ulcerativa – está se expandindo rapidamente, mas a falha do tratamento continua comum, com impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes e nos custos de saúde, incluindo hospitalização e cirurgia. 1 Há uma ênfase crescente na obtenção de remissão profunda com cicatrização da mucosa na esperança de melhorar os resultados, levando a uma mudança no paradigma de tratamento para a terapia de cima para baixo, com o uso precoce da terapia biológica cada vez mais favorecido em relação à terapia convencional (corticosteróides e imunomoduladores) (PEREIRA e FINCO, 2020).

> Existem diversas linhas de tratamento para a DC, mas a terapia biológica vem se tornando, dentro do espectro de doenças autoimunes, uma das principais classes utilizadas. Ela é, com frequência, indicada para pacientes com doença moderada a grave que não responderam a outros tratamentos. Porém, não está claro quando ela deve ser iniciada ou em que momento a própria doença deve ser considerada moderada ou grave. Sua forma de apresentação, por ser muito heterogênea, dificulta a divisão sistemática dos pacientes em grandes grupos, sendo necessária uma particularização na caracterização da doença e de sua apresentação clínica, que, muitas vezes, é dissociada de sua apresentação radiológica e tecidual (MENDONÇA, 2021, p6).

Atualmente, três classes de terapia biológica são amplamente utilizadas na doença de Crohn, todas visando vias inflamatórias distintas: as terapias

antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) infliximabe e adalimumabe; o inibidor de interleucina-12/23 ustekinumab; e o inibidor de integrina vedolizumab, que apresentam perfis de eficácia e segurança variáveis. Embora o posicionamento ideal dessas terapias seja de grande importância, os ensaios head-to-head são escassos e houve confiança em estudos retrospectivos e comparações indiretas por meio de metanálises de rede(NASCIMENTO, 2018).

> Embora apresentem resultados satisfatórios no controle da doença e na manutenção do tempo de remissão da atividade da doença, existem reservas quanto aos grupos de pacientes que devam ser selecionados para iniciar o uso de imunoterapia. As principais reservas são os efeitos indesejados de imunossupressão, que podem desencadear quadros infecciosos, oportunistas ou não, e sua relação com o possível desenvolvimento de neoplasias. Nesse sentido, é fundamental o adequado conhecimento das indicações da terapia biológica, bem como quando iniciar seu uso (TRINDADE; MORCERF e ESPASANDIN, 2019, p3).

Como afirma Nascimento *et al* (2018), até 80% dos pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) apresentam recidiva no curso da doença em algum momento durante o acompanhamento de longo prazo. As terapias biológicas têm um papel bem estabelecido no tratamento da DII moderada a grave. O tratamento da DII visa a remissão clínica, cicatrização da mucosa, melhora da qualidade de vida e redução da necessidade de cirurgia.

Fernandes *et al* (2017), entende que apesar da evolução das terapias biológicas e de pequenas moléculas, alguns pacientes permanecem refratários ao tratamento, e uma parcela significativa perde resposta ao longo do tempo. Na doença de Crohn (DC), a cirurgia raramente é curativa e a doença se repete em muitos pacientes durante o seguimento. A maioria dos pacientes com colite ulcerativa (CU) refratária ao tratamento pode ficar assintomática após o tratamento cirúrgico, mas muitos pacientes não desejam se submeter à cirurgia. Manifestações extraintestinais (MEI) são observadas em até 50% dos pacientes com DII. Em alguns casos, a EIM pode ser sintomática apesar de uma boa resposta à DII com o tratamento contínuo.

4.1 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-FATOR DE NECROSE TUMORAL

O TNF-α é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica e uma citocina central na resposta imune das células epiteliais intestinais, que desempenha um

papel fundamental no desenvolvimento da DC. O anticorpo monoclonal anti-TNF-α pode bloquear o TNF-α, exercer efeito anti-inflamatório, aumentar o efeito curativo de induzir a remissão e manter a remissão, melhorar significativamente a taxa de remissão clínica de pacientes com DC, promover a cicatrização da mucosa e o fechamento da fístula e melhorar a o desempenho parenteral do paciente, alterar o curso da doença, reduzir as taxas de hospitalização e cirurgia e melhorar a qualidade de vida do paciente (ALVES *et al,* 2021).

Atualmente, as preparações anti-TNF-α aprovadas para o tratamento da DC no mundo incluem o anticorpo monoclonal IgG1 quimérico humano-camundongo IFX, o anticorpo monoclonal ADA totalmente humanizado e o fragmento de ligação ao antígeno CZP do anticorpo monoclonal humanizado de polietilenoglicol (NASCIMENTO, 2018).

O IFX é um inibidor de TNF-α aprovado pelo FDA em 1998. É o primeiro agente biológico usado oficialmente para o tratamento da DC e é eficaz para a maioria dos pacientes com DC. Portanto, o IFX pode induzir o fechamento completo dos tratos fistulosos em alguns pacientes com DC, induzir e manter a remissão da doença em alguns pacientes com DC que são ineficazes no tratamento tradicional e promover a cicatrização da mucosa da lesão. Quanto mais curto o curso da DC em pacientes com DC, menos lesões acumuladas, como estenose fibrótica e fístula antiga, e melhor o efeito do tratamento com IFX (SANTOS *et al,* 2021).

As reações adversas associadas às preparações de anti-TNF-α incluem reações à infusão de drogas, reações alérgicas do tipo retardado (reações semelhantes à doença do soro), autoanticorpos e lúpus eritematoso induzido por drogas, infecções (infecções oportunistas podem envolver todo o corpo, mais comumente as vias respiratórias). e urinário) infecção), tumor maligno (como linfoma, etc.), reação cutânea (como eczema, reação psoriática, etc.), danos no sistema nervoso (incluindo esclerose múltipla, doença desmielinizante e neurite óptica, etc.), função hepática anormal, exceções do sistema sanguíneo, etc.

Entre eles, as infecções e as malignidades devem ser enfocadas. Além disso, as preparações anti-TNF-α têm o risco de ativar o potencial

Mycobacterium tuberculosis e infectar a hepatite B. Devemos estar altamente alertas para a ocorrência de infecção por Mycobacterium tuberculosis. A triagem da tuberculose deve ser realizada antes da administração e acompanhamento regular durante a administração (ALVES *et al,* 2021).

4.2 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-INTEGRINA

A integrina é uma molécula de adesão seletiva composta por múltiplas subunidades (subunidades α ou β), que tem o efeito de auxiliar a quimiotaxia de leucócitos aos locais de inflamação sistêmica. Anticorpos anti-integrina, como natalizumab e VDZ, desempenham um papel na prevenção da infiltração de linfócitos intestinais e na redução da inflamação intestinal crônica, direcionando as integrinas que controlam o retorno dos linfócitos ao intestino. O natalizumabe e o VDZ foram aprovados para o tratamento da DC e são eficazes em pacientes com DC que não respondem à terapia com mAb anti-TNF-α (PEREIRA e FINCO, 2020).

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-integrina α4 quimera humano-camundongo IgG4. É o primeiro anticorpo direcionado contra a integrina. Ao inibir e bloquear a subunidade α4 da integrina, impede que as células inflamatórias migrem do sangue para o local da inflamação (TRINDADE; MORCERF e ESPASANDIN, 2019).

Originalmente aprovado pelo FDA para o tratamento da esclerose múltipla, foi aprovado em 2008 para o tratamento da DC. O estudo ENCORE avaliou a eficácia do natalizumabe no tratamento da DC, no qual 509 pacientes com DC ativa moderada a grave foram randomizados para tratamento com natalizumabe (300 mg de natalizumabe injetados nas semanas 0, 4 e 8, respectivamente) (ALVES *et al*, 2021).

As reações adversas comuns durante o tratamento da DC com natalizumabe incluem dor de cabeça, náusea, dor abdominal, nasofaringite, tontura, fadiga, etc. Devemos estar atentos aos problemas associados a infecções graves durante o curso da medicação, como o vírus John Cunningham

(JCV), também conhecido como vírus JC, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) relacionada à infecção) (SILVA, 2020).

4.3 ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-IL-12/23

A Interleucina 12 (IL-12) e a Interleucina 23 (IL-23) são membros da família IL-12. Na patogênese da DC, micróbios intestinais estimulam macrófagos e células dendríticas a produzirem IL-12/23 em excesso, e IL-12/23 pode estimular a proliferação e diferenciação de várias células T efetoras como Th1, Th17 e Th22, produzindo pró- fatores inflamatórios como IFN-γ, IL-17, IL-22 e TNF, que desempenham um papel importante na resposta inflamatória crônica da (SILVA, 2020).

> O ustekinumab, um inibidor da subunidade p40 compartilhada pela IL-12/23, inibe a resposta inflamatória crônica na DC, bloqueando os papéis da IL-12 e IL-23 nas vias inflamatórias. A droga é um anticorpo monoclonal totalmente humano com baixa imunogenicidade. O ustekinumab foi aprovado pela FDA em 2008 para o tratamento da psoríase e em 2016 pela FDA e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento da DC (PEREIRA e FINCO, 2020, P12).

Um ensaio clínico internacional multicêntrico de fase III de ustekinumab na DC, incluindo dois ensaios de administração intravenosa de 8 semanas de indução de remissão, em pacientes que falharam ou foram intolerantes à terapia anti-TNF-α (UNITI-1) e em pacientes com falha ou intolerância à terapia tradicional (UNITI-2), ambos os ensaios e seu ensaio de manutenção de acompanhamento (IM-UNITI, 44w) mostraram que o ustequinumabe foi eficaz e seguro no tratamento da DC (TRINDADE; MORCERF e ESPASANDIN, 2019).

As reações adversas comuns do ustequinumabe incluem reações locais no local da injeção, dor de cabeça, artralgia e infecção. Os dados de acompanhamento de dois anos coletados por Sandborn et al mostraram que a incidência de eventos adversos graves (19,24% vs. 18,82%) e infecções graves (4,09% vs. 4,02%) por 100 pacientes-ano no grupo ustekinumab foi significativamente maior do que no grupo placebo (FERNANDES, *et al,* 2017).

A diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa, e nenhuma reação adversa relacionada à dose foi encontrada. Outros dados de acompanhamento de 3 anos também mostraram que a incidência de eventos

adversos graves (18,97% vs. 19,54%) e a incidência de infecções graves (4,21% vs. 3,97%) por 100 pacientes-ano no grupo ustekinumab foram significativamente superiores aos do grupo placebo, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (BATISTA *et al*, 2018).

5. DOENÇA DE CROHN E MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Em doenças autoimunes como a doença de Crohn, o sistema imunológico fica confuso e produz anticorpos personalizados para as próprias proteínas normais do corpo. Estes são chamados de autoanticorpos e são a principal causa dos sintomas de doenças autoimunes como a doença de Crohn. Como a doença de Crohn é uma disfunção do sistema imunológico, os próprios anticorpos desempenharam um grande papel no desenvolvimento de novas abordagens de tratamento (FERNANDES, *et al*, 2017).

Esses tratamentos com anticorpos geralmente são personalizados para reconhecer partes do sistema imunológico que acabam ficando fora de controle quando você tem um distúrbio autoimune. Eles podem então ser usados para diminuir essas reações autoimunes exageradas (CORTIÇADA, 2015).

Os produtos biológicos têm sido usados para tratar a doença de Crohn há cerca de duas décadas e se tornaram a primeira linha de defesa contra doenças moderadas a graves. Eles ajudam as pessoas a reduzir os sintomas, evitar complicações e efeitos colaterais de outras drogas e ajudam a colocar as pessoas em remissão – diminuindo o risco de surtos (TRINDADE; MORCERF e ESPASANDIN, 2019).

A terapia tradicional para a doença de Crohn inclui medicamentos anti-inflamatórios (incluindo medicamentos imunossupressores, anti-inflamatórios não esteróides ou AINEs e corticosteróides), medicamentos antidiarreicos, cirurgia e um procedimento conhecido como repouso intestinal no qual você para de comer por um período prolongado para deixar seu intestino curar (FERNANDES, *et al* 2017).

Seus médicos podem sugerir tentar um biológico se o seu Crohn não for bem controlado com esses medicamentos. Eles podem ajudar os pacientes de Crohn a alcançar a remissão e permanecer sem sintomas e sem surtos com menos efeitos colaterais. Os benefícios desses tratamentos geralmente superam

o risco para a maioria dos pacientes de Crohn. Produtos biológicos como anticorpos monoclonais são direcionados diretamente para uma via no sistema imunológico. Isso significa que outras partes do sistema imunológico são deixadas sozinhas quando você está tomando esse tratamento – levando a menos efeitos colaterais indesejados da medicação (BATISTA *et al*, 2018).

Vários produtos biológicos foram aprovados para uso contra a doença de Crohn. São todas terapias de anticorpos monoclonais, mas funcionam de algumas maneiras diferentes. Algumas dessas terapias têm versões “genéricas” chamadas biossimilares. Esses medicamentos demonstraram ser “biossimilares ou intercambiáveis com um produto biológico aprovado pela FDA”. 7 Eles funcionam pelos mesmos caminhos, mas são fabricados por empresas diferentes e podem ser fabricados de maneira diferente, mas mantidos nos padrões rigorosos de outros medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA).

5.1 ANTI INFLAMATÓRIOS

Estes são os tratamentos de primeira linha prescritos para acalmar a inflamação em caso de ataque. A escolha do fármaco e sua via de administração dependem da intensidade dos sintomas e sua localização no sistema digestivo (CORTIÇADA, 2015).

Aminosalicilatos (ou salicilatos), incluindo sulfassalazina e mesalazina ou mesalamina (Rowasa®, Canasa®, Asacol® Pentasa®, Apriso™, Lialda®, Mezavant®) são administrados por via oral, retal (supositórios) ou por enema. Eles são usados tanto para acalmar surtos quanto para manter a remissão. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos e dor de cabeça (SILVA, 2020).

Se os aminossalicilatos intestinais não forem suficientes para aliviar os sintomas, o médico sugere anti-inflamatórios mais potentes, como os corticosteróides orais, que têm efeito anti-inflamatório geral. Os corticosteróides mais comumente prescritos para tratar a doença de Crohn são a prednisona e a prednisolona. Eles geralmente são usados por algumas semanas, até que a remissão seja alcançada (FERNANDES, *et al,* 2017).

A dose é então gradualmente reduzida. Em alguns casos em que a doença é localizada e moderadamente ativa, pode-se oferecer budesonida, um corticosteroide que atua localmente no trato digestivo, portanto com menos efeitos colaterais. Os corticosteróides orais com efeito sistêmico, no entanto, carregam o risco de efeitos adversos mais acentuados, o que limita seu uso a longo prazo. Estes incluem ganho de peso, acne, aumento de pelos no corpo, distúrbios de humor e insônia. A longo prazo, os corticosteróides também podem induzir a osteoporose (CORTIÇADA, 2015).

5.2 IMUNOMODULADORES E BIOTERAPIAS

Os imunomoduladores (incluindo os imunossupressores) atuam de maneira muito direcionada em certos jogadores do sistema imunológico para acalmar as reações inflamatórias. Esses medicamentos são geralmente usados para manter a remissão após o tratamento de "ataque" com aminosalicilatos ou corticosteróides. Eles também contribuem para a cicatrização de fístulas. 6-mercaptopurina (6-MP, Purinethol®) e azatioprina (Imuran®) são os imunomoduladores mais frequentemente prescritos para pessoas com doença de Crohn. O metotrexato (Rheumatrex®) também pode ser usado. Esses medicamentos podem causar efeitos colaterais (náuseas, vômitos, diarreia) e reduzir a resistência a infecções se a dose for ajustada incorretamente (TRINDADE; MORCERF e ESPASANDIN, 2019).

Agentes anti-TNF alfa, como infliximab (Remicade®) ou adalimumab (Humira®), são drogas mais recentes que têm como alvo o fator de necrose tumoral (TNF), uma substância que desempenha um papel na inflamação. Esses medicamentos são reservados para pacientes que apresentam sintomas moderados a graves e nos quais outros medicamentos são ineficazes ou causam muitos efeitos colaterais. Eles também podem ser usados como tratamentos de manutenção (BATISTA *et al*, 2018) (SILVA, 2020).

5.3 OUTRAS DROGAS

Antibióticos de amplo espectro são frequentemente eficazes contra uma variedade de infecções bacterianas. O metronidazol é o fármaco mais

comumente usado para tratar abscessos e fístulas perianais e também é eficaz para sintomas não infecciosos da doença de Crohn, como diarreia e dor abdominal. O metronidazol também é eficaz para sintomas não infecciosos da doença de Crohn, como diarreia e dor abdominal. No entanto, o uso prolongado de metronidazol pode causar danos nos nervos, causando sensações semelhantes a agulhas nos membros superiores e inferiores. Esse efeito adverso geralmente desaparece quando o medicamento é interrompido, mas a doença de Crohn geralmente se repete (TRINDADE; MORCERF e ESPASANDIN, 2019).

Os pacientes devem evitar bebidas alcoólicas ou alimentos que contenham propilenoglicol enquanto estiverem tomando metronidazol e devem continuar a evitar essas substâncias por pelo menos 3 dias após o término do tratamento com metronidazol. Outros antibióticos, como ciprofloxacina e levofloxacina, podem ser usados no lugar ou em combinação com o metronidazol. A rifaximina, um antibiótico não absorvível, às vezes também é usada para tratar a doença de Crohn ativa.

Algumas bactérias estão normalmente presentes no corpo e promovem o crescimento de boas bactérias. A ingestão diária de probióticos, como o Lactobacillus, comumente encontrado no iogurte, é eficaz na prevenção da bolsite (inflamação da bolsa feita durante a remoção cirúrgica do intestino grosso e do reto).

Antibióticos podem ser prescritos se os sintomas piorarem repentinamente devido a uma infecção intestinal. Os antibióticos também podem tratar abscessos e feridas localizadas na região anal. Em alguns casos, os antidiarreicos podem ajudar a reduzir a diarreia. O psyllium ou a metilcelulose permitem, em particular, regular o trânsito. No entanto, antidiarreicos ou laxantes também podem irritar o trato digestivo e causar sérias complicações em pessoas com doença inflamatória intestinal. É imperativo consultar o seu médico antes de tomar qualquer antidiarreico, antiespasmódico ou laxante (TRINDADE; MORCERF e ESPASANDIN, 2019).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada vez mais biológicos estão sendo usados clinicamente, oferecendo mais opções para o tratamento de pacientes com DC. A seleção de agentes biológicos precisa considerar de forma abrangente as diretrizes e recomendações de consenso, as características clínicas dos pacientes com DC, a eficácia dos agentes biológicos, a segurança da medicação, a farmacoeconomia e os desejos dos pacientes. Desenvolver um plano de tratamento individualizado. Ensaios clínicos em larga escala ainda são necessários no futuro para estudar o equilíbrio entre a concentração mínima de medicamentos biológicos e o benefício máximo para os pacientes.

O tratamento de um paciente diagnosticado com doença de Crohn será definido pela localização inflamatória e pela gravidade do surto da doença. Por esse motivo, tenta-se classificar a gravidade das manifestações clínicas na forma de índices de atividade, uma vez que a doença alterna períodos de surtos com períodos de remissão em que o paciente é assintomático. Essas taxas de exacerbação da doença são obtidas a partir de escores de uma série de variáveis como número de evacuações, estado geral, existência de complicações, resultados de exames laboratoriais. Um dos objetivos terapêuticos é manter a remissão clínica e o controle dos sintomas associados à doença ativa. O tratamento ideal de produtos biológicos em pacientes com doença de Crohn inclui principalmente três aspectos. Primeiro, selecionar pacientes apropriados para uso precoce de agentes biológicos; segundo, ao decidir dar tratamento com agentes biológicos, é necessário considerar o plano de otimização antes e durante o tratamento para melhorar a eficácia e segurança; finalmente, ainda faltam informações sobre quando os agentes biológicos podem ser descontinuados. opinião unânime.

REFERÊNCIAS

ALVES, C. L. et al. Aspergilose Pulmonar Invasiva em Paciente com Doença de Crohn Grave: Relato de Caso. **Journal of Coloproctology**, v. 41, n. S 01, p. A360, 2021.

BATISTA, J. G. et al. Doença de Crohn de Difícil Controle com Necessidade de Associação de Biológicos. **Journal of Coloproctology**, v. 41, n. S 01, p. A370, 2021.

CORTIÇADA, Patrícia Gonçalves Moreira de Abreu. **Medicamentos Biológicos e Doença Inflamatória Intestinal**. 2015. Tese de Doutorado.

Crohn em Portugal". 2018. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

FERNANDES, Fátima Sofia Anjos Silva Vaz et al. **Medicamentos Biológicos na Doença de Crohn**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

GIL, Antonio Carlos; VERGARA, Sylvia Constant. **Tipo de pesquisa.** Universidade Federal de Pelotas**.** Rio Grande do Sul, 2015

MENDONÇA, Tânia Sofia Alves Pinto. **Doença de Crohn, terapêutica e perspetivas futuras**. 2021. Tese de Doutorado.

NASCIMENTO, Ana Irene Comprido. **Relatório de Estágio e Monografia intitulada" Revisão de Segurança dos Medicamentos Biológicos aprovados para o tratamento da Doença de Crohn em Portugal"**. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

PEREIRA, Fernando Augusto. Modificação do tratamento com infliximab na doença de Crohn: experiência de um centro. **GE Jornal Português de Gastrenterologia**, v. 21, n. 2, p. 43, 2014.

PEREIRA, Lucas Carneiro Nascimento; DE SOUZA FINCO, Jonas. Estudo farmacoeconômico no tratamento de doença de crohn de moderada a grave Pharmacoeconomic study in the treatment of moderate to severe crohn's.2020

PRODANOV, Cleber Cristiano; FREITAS, Ernani Cesar de. **Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico.** Novo Hamburgo, RS: Feevale, 2013.

RIBEIRO, Maria Isabel; MORGADO, Manuel. Doença de Crohn: terapêuticas e recomendações. **XI Colóquio de Farmácia da ESTSP**, 2015.

SANTOS, Monique Costa De Assunção et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com Doença de Crohn em uso de terapia biológica de um centro de referência em Salvador, Bahia. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 32489-32502, 2021.

SILVA, Raimunda Magalhães da. *et al.* Estudos Qualitativos: Enfoques Teóricos e Técnicas de Coleta de Informações. Sobral: Edições UVA, 2018.

SILVA, Wesley Kobeni Tomaz da. Fármacos biológicos: novos rumos para o tratamento de doenças?. 2020.

TRINDADE, Marcel; MORCERF, Cely Carolyne Pontes; ESPASANDIN, Viviane Lozano. Terapia biológica na doença de Crohn: quando iniciar?. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 17, n. 1, p. 41-46, 2019.