

CARACTERIZAÇÃO FISIOPATOLÓGICA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL, RETOCOLITE ULCERATIVA

PHYSIOPATHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF BOWEL INFLAMMATORY DISEASE, ULCERATIVE RETCHOLITE

VANESSA OLIVEIRA DA CUNHA¹, VONIVALDO GONÇALVES LEÃO^{2*}

1. Acadêmico de graduação do curso de Farmácia do Centro Educacional São Lucas Ji-Paraná; 2. Professor Mestre, Disciplina Controle de Qualidade de Fármacos e Insumos farmacêuticos do curso de Farmácia do Centro Educacional São Lucas de Ji-Paraná-RO.

* Rua Mato Grosso, 3274, Parque São Pedro, Ji-Paraná, Rondonia, Brasil. CEP: 76907834 rovannet@hotmail.com

Recebido em 16/09/2019. Aceito para publicação em 18/10/2019

RESUMO

O trato gastrointestinal atua no organismo como uma barreira imunológica contra patógenos e a desregulação desse sistema resulta em doenças como a Doença Inflamatória Intestinal, que correspondem a Retocolite ulcerativa e Doença de Crohn. A RCU é limitada a mucosa e submucosa com presença de inflamações e/ou ulcerações se entendendo ao longo do cólon de maneira contínua, além disso, manifestações extraintestinais também são encontradas. Sua origem ainda é desconhecida, acreditando-se que seja relacionada a resposta imunológica da microbiota além de fatores genéticos, ambientais e estilo de vida. Países desenvolvidos apresentam maior prevalência das DIIs, no Brasil, dados epidemiológicos são pequenos. O diagnóstico é realizado através de sinais e sintomas de análises histológicas e endoscópicas, intervenções cirúrgicas são necessárias em cerca de 30% dos casos. Os tratamentos são realizados de acordo com a gravidade da doença, sendo normalmente empregados sulfasalazina ou em combinação com corticosteroides. Dessa forma, faz-se necessário diagnóstico precoce para evitar o agravamento da doença, além de ser indispensável a realização de mais pesquisas a fim de encontrar novas opções terapêuticas além das já empregadas, para beneficiar a qualidade de vida dos portadores.

PALAVRAS-CHAVE: Colite ulcerosa, doença inflamatória intestinal, retocolite ulcerativa x doença de Crohn

ABSTRACT

The gastrointestinal tract acts in the body as an immunological barrier against pathogens and the deregulation of this system results in diseases such as Bowel Inflammatory Disease, which correspond to Ulcerative Rtoocolitis and Crohn's Disease. The RCU is limited to mucosa and submucosa with the presence of inflammation and/or ulceration and is understood along the colon in a continuous manner, in addition, extraintestinal manifestations are also found. Its origin is still unknown, and it is believed to be related to the immunological response of the microbiota in addition to genetic, environmental and lifestyle factors. Developed countries have a higher prevalence of IBD in Brazil; epidemiological data are small. Diagnosis is made through signs and symptoms of histological and endoscopic analyses; surgical interventions are necessary in about 30%

of cases. The treatments are performed according to the severity of the disease, usually using sulfasalazine or in combination with corticosteroids. Thus, early diagnosis is necessary to avoid the worsening of the disease, in addition to being essential to carry out more research in order to find new therapeutic options in addition to those already employed, to benefit the quality of life of patients.

KEYWORDS: Ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis x Crohn's disease.

1. INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal é um dos principais sistemas responsáveis pela homeostase imunológica, atuando como protetor do organismo contra patógenos, montando uma resposta inflamatória. A quebra dessa homeostase resulta em diversas doenças incluindo a Doença Inflamatória Intestinal (DII)¹.

A DII corresponde a um distúrbio crônico que engloba tanto a Doença de Crohn quanto a Retocolite Ulcerativa, ambas idiopáticas³ São caracterizadas por fases alternadas de reincidências clínicas².

A Doença de Crohn (DC), e a Retocolite Ulcerativa (RCU) apresentam sintomas parecidos, porém possuem algumas características fisiopatológicas fazendo com que se diferenciem entre si³.

A RCU é restrita à mucosa e submucosa, com inflamações que envolvem a mucosa do cólon e reto, levando ao desenvolvimento de úlceras. A doença tem início no reto podendo se estender a todo o cólon de maneira contínua⁴.

A etiologia da doença ainda não foi totalmente esclarecida, acredita-se, no entanto, que a mesma esteja relacionada à resposta imunológica da microbiota, fazendo-se com que ocorra alterações na barreira da mucosa⁵.

Além disso, outros mecanismos como condições genéticas, socioambientais e microbiológicas podem estar incluídos como fatores de risco tanto no início como no tratamento da doença em questão³.

A maior prevalência e incidência das DII, são encontradas em países desenvolvidos. No Brasil, dados

epidemiológicos sobre as doenças inflamatórias intestinais são escassos⁶.

Portadores de DII são mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças malignas, principalmente a RCU, na qual se tem o aumento do cancro coloretal. Além disso, a RCU está relacionada a outras complicações como colangite esclerosante primária⁷.

A necessidade de intervenção cirúrgica acomete cerca de 30% dos portadores de RCU, sendo indicadas nos casos de perfuração colônica, hemorragia gastrointestinal, megacólon tóxico, resistência ao tratamento médico, displasia e câncer de cólon⁸.

Os tratamentos são baseados de acordo com o grau de gravidade da doença, sendo este feito através de exames laboratoriais. O tratamento farmacológico é feito basicamente com utilização de sulfasalazina ou combinado com corticoides, hidrocortisona e em casos graves necessidade de intervenção cirúrgica⁹.

Sendo assim, o trabalho objetiva-se a trazer informações pertinentes sobre a doença inflamatória intestinal, focando na caracterização da retocolite ulcerativa. Visando a diferenciação entre os diferentes tipos de doença inflamatória intestinal, suas manifestações clínicas, diagnóstico, intervenções de tratamento e suas possíveis procedências.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi elaborado em forma de artigo científico, utilizando como referências artigos, monografias e dissertações todos encontrados nos principais bancos de dados online. Foram acatados preferencialmente trabalhos recentes publicados nos últimos cinco anos.

Utilizando como estratégia de busca nas plataformas digitais a combinação de palavras chave dirigindo os idiomas inglês, espanhol e português, conforme a tabela 1.

Tabela 1. Número de trabalhos encontrados por banco de dados online.

Termos	Pubmed	SciELO	Sci-d
Colite Ulcerosa	51 252	2	76 775
Doença inflamatória intestinal	132 873	4	147 291
Retocolite ulcerativa x Doença de Crohn	19 782	11	12 590

Legenda: Pubmed – National Library of Medicine; SciELO – Scientific Electronic Library Online; Sci-D – Science-Direct. **Fonte:** O autor.

Foram usados como critérios de inclusão a relevância da temática, além dos achados clínicos

referentes a doença em questão. Do total geral de trabalhos encontrados foram selecionados 59 para elaboração do artigo.

3. DESENVOLVIMENTO

História da Doença

O primeiro relato de Doença Inflamatória Intestinal se deu por volta de 1761 pelo médico italiano Giovanni Battista Morgagni, no qual descreveu o caso de um jovem, masculino, com enterocolite granulomatosa fatal.¹⁰ A partir daí começaram a surgir inúmeros relatos de caso sobre doenças inflamatórias intestinais.

O médico Samuel Wilks, 1859, em Londres, foi quem descreveu pela primeira vez a RCU, realizado através de um relatório de autópsia de uma mulher. Onde a mesma veio a óbito após um grande período de tempo apresentando quadros de diarreia e febre. Por meio da autópsia pode-se observar o comprometimento do cólon e reto por uma inflamação ulcerosa¹¹.

Um outro relato feito por W. Saundres, descreve um homem com um longo histórico apresentando dores abdominais, no qual a autópsia, evidenciou inflamação e estenose no íleo^{12,13}.

Em 1932, Burrill Bernard Crohn, juntamente com Leon Ginzburg, descrevem as características clínicas e patológicas de uma determinada DII. Onde observaram que a mesma apresentava quadros de inflamações crônicas, além de ulcerações e estenose¹⁰.

Os casos de DIIs são inúmeros, todavia, nos primeiros relatos não se realizavam a diferenciação entre as mesmas. Apenas em 1954, Erick Brooke, avaliou os características fisiopatológicas descritas por Crohn e considerou que essas eram diferentes das apresentadas na RCU, ocasionando então a diferenciação entre as duas patologias. No entanto essa afirmativa não foi acolhida¹².

Em 1959, considerando a importância da diferenciação entre DC e RCU, Lockhart-Mummery, descreveu algumas alterações em determinadas fases da doença, analisando principalmente características histológicas da mucosa intestinal e a formação das úlceras. A partir daí, considerando estudos macro e microscópicos, as duas patologias foram oficialmente admitidas como doenças distintas¹⁴.

Retocolite Ulcerativa X Doença de Crohn

As DIIs que compreendem Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa, são patologias sistêmicas de caráter imunológico, acometendo principalmente o trato gastrointestinal, podendo comprometer outros órgãos e sistemas^{15,16}.

São caracterizadas por desordens que alteram e causam inflamação crônica em todo o trato gastrointestinal (TGI), podendo apresentar quadros agudos seguido por períodos de melhora e reincidência clínica⁴.

Mesmo com diversos estudos, a etiologia de ambas ainda não foram totalmente esclarecidas. Todavia, acredita-se que as mesma originam-se de desordens

imunológicas na microbiota, além de fatores ambientais, genéticos e estilo de vida que também podem estar relacionados ao aparecimento da doença¹⁷.

Os sintomas são semelhantes em ambos os casos, incluindo dor abdominal, quadros de diarreia acompanhados ou não de sangue e muco, perda de peso, cansaço, febre, náuseas e vômitos¹⁸.

A diferenciação entre RCU e DC são fundamentadas através de exames como endoscopia e análises histológicas. Dados de um estudo realizado em 2015, demonstram que em cerca de 20% dos casos não é possível fazer a distinção entre as DIIs¹⁷.

A DC se caracteriza por inflamação crônica, podendo atingir uma ou várias porções do intestino, principalmente íleo e cólon. Além disso podem ocorrer manifestações extraintestinais, afetando principalmente as articulações e pele^{19,20}.

Na primeira fase da DC o intestino sofre hiperplasia da mucosa e submucosa causando perda das pregas intestinais levando ao surgimento de ulceração transformando-se em fístulas. Contudo, a doença ocorre de forma descontínua podendo ter áreas saudáveis entre as porções danificadas²¹.

Já a RCU, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (2002) é marcada por ocorrências periódicas de inflamação que agride preferencialmente a camada mucosa do cólon. Além disso, a doença também afeta o reto e áreas próximas do cólon, avançando de maneira contínua, sem que haja porções intestinais saudáveis entre as afetadas^{22,23}.

Portadores de RCU possuem maior probabilidade de desenvolvimento de câncer colorretal. Normalmente a RCU é marcada por ocorrências de recaídas com um tempo de remissão. Contudo, em alguns casos, a doença pode ser sucessiva, sem períodos de remissão²⁴.

Fisiopatologia – Retocolite Ulcerativa

A RCU é uma doença inflamatória idiopática de característica crônica, no qual apresenta inflamação das mucosas do reto podendo se estender continuamente até o cólon²⁵.

De acordo com a Sociedade de Coloproctologia, a RCU é classificada de acordo com a extensão e área acometida, sendo: proctite - quando apenas o reto é afetado; colite esquerda - a porção esquerda do cólon é afetada; e pancolite ou colite extensa quando atinge todo o cólon²⁶.

Os sintomas compreendem o aumento do peristaltismo, diarreia com presença de sangue ou muco, emergência evacuatória, anemia, dor abdominal, náusea, vômitos e emagrecimento. Os sintomas podem sofrer variações de acordo com o paciente, podendo ocorrer períodos de remissão e reincidência, ou ainda pode seguir de maneira contínua²⁷.

A mucosa intestinal é uma barreira de defesa imunológica contra os microrganismos maléficos do intestino, na RCU há uma diminuição dessa barreira, fazendo com que fique mais suscetível a infecção²⁸.

Os colonócitos - células epiteliais do cólon - também estão relacionados a doença. A expressão de receptores como o receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR-), um regulador negativo da inflamação, é diminuído nas células epiteliais do cólon em pacientes com RCU²⁹.

A defesa de que a disfunção da barreira imunológica como um dos principais motivos da causa da doença é apoiada pelo fato dos portadores da RCU ativa apresentarem células colônicas decaídas e uma barreira permeável ao muco²⁹.

A patogênese das DIIs são complexas e complicadas, porém alguns estudos realizados, evidenciaram demasiada produção de interleucinas do tipo 17 (IL-17), estando ela envolvida no processo da doença³⁰.

Pesquisas realizadas recentemente, focam nas células secretoras de IL-17, que são as células T helper ou Th17. Acredita-se que a inibição dessa célula secretora possa ser a chave para a diminuição da inflamação na colite aguda. Outros linfócitos patogênicos também estão envolvidos na patogênese da RCU, sendo essas chamadas de células linfoides inatas (ILCs)³¹.

Grande parte das pesquisas a respeito da fisiopatologia da DII dirigiu-se a imunologia intestinal. Além disso, outros fatores podem estar coesos ao surgimento e progressão da RCU além dos fatores genéticos e células de resposta imune, como os fatores ambientais e estilo de vida.

Embora a DII seja origem desconhecida, fatores como histórico familiar possui cerca de três a quatro vezes a mais de chances de desenvolver a doença^{27, 28}.

Além de outros fatores, como ambientais, antígenos do microbioma intestinal, dieta, tabagismo, uso de fármacos, principalmente os antiinflamatórios e antibióticos, baixa de vitamina D e etnia³².

Manifestações Extraintestinais

Grande parte dos pacientes apresentam, além dos sintomas locais, manifestações em outras partes do corpo, ou seja, manifestações e/ou complicações extraintestinais³³.

As manifestações extraintestinais (EIM) podem aparecer antes ou juntamente às manifestações intestinais, que podem incluir problemas articulares, oftálmicos, dermatológicos, urológicos, hepáticos e pulmonares³⁴.

Dados de um estudo realizado por Mota (2007)³⁴, demonstrou que cerca de 59,2% dos portadores de RCU possuem algum tipo de manifestação extraintestinal, sendo essas manifestações proporcionais a extensão da doença.

Um estudo realizado na Hungria com 873 pacientes com DII, sendo 619 portadores de RCU, foi evidenciado que histórico familiar aumenta o risco de manifestações articulares, problemas dermatológicos foram demonstrados em cerca de 3,8% e complicações oculares em aproximadamente 3%³⁵.

Grande parte das EIMs seguem o fluxo da manifestação intestinal, porém algumas não dependem da

mesma, como a anemia e a osteoporose, que são resultados da DII ou do seu tratamento. Por isso a necessidade do diagnóstico rápido e diferencial e tratamento apropriado³⁶.

Diagnóstico

Nos últimos anos houve um avanço considerável em relação aos métodos diagnósticos para as DIIs.³⁷ O diagnóstico de RCU é realizado avaliando sinais e sintomas apresentados pelo paciente, além de evidências por endoscopia e exames histopatológicos que revelam a inflamação ao longo do cólon³⁸.

Inicialmente, os sinais e sintomas apresentados no exame clínico são facilmente confundidos com outras patologias, como intoxicação alimentar ou intolerância a lactose, sendo então necessário uma investigação mais concisa para o diagnóstico correto³⁹.

A colonoscopia juntamente com a biópsia é um método primário de diagnóstico da RCU além de estimar a expansão e agravamento da doença⁴⁰.

Novos métodos como ressonância magnética (RM) têm sido empregados em casos de agravamento ou risco de perfuração colônica com a colonoscopia e para medir a avanço a progressão ou remissão da doença⁴¹.

Uma das principais características visualizadas na colonoscopia são eritema, alteração vascular, erosões, hemorragias e úlceras⁴².

A mucosa inflamada apresenta porções mais claras entre a área saudável e a afetada. A colonoscopia é considerada o método mais eficaz para determinação da gravidade e extensão da inflamação, sendo assim classificadas como leve, moderada e grave,⁴³ como mostrado na Figura 1.

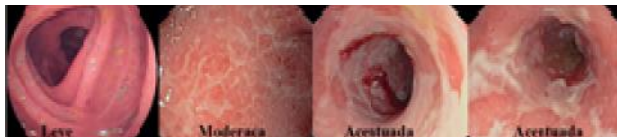


Figura 1. Imagens endoscópicas com a classificação da RCU em: Leve; Moderada e Grave. Adaptado pelo autor. **Fonte:** Severo, 2014⁴⁴

A gravidade da doença é classificada em leve – com perda do padrão vascular; moderada – perda do padrão vascular e erosões; grave – sangramento e ulcerações⁴³

Outros métodos diagnóstico são empregados para as DIIs, como os exames laboratoriais, sendo utilizados para diagnosticar manifestações extraintestinais, e exames radiológicos, usados em casos mais severos^{45,39}.

O diagnóstico precoce dos pacientes com embasamento em parâmetros clínicos, expansão da doença e agravamento da doença é essencial para definir o andamento da terapia.⁴⁰

Tratamento

Sabe-se que a inflamação intestinal é decorrente de uma desregulação imune intestinal, fazendo com que o intestino fique mais susceptível as bactérias levando a indução de uma resposta imune descontrolada⁴⁶.

O tratamento de portadores de RCU ativa varia de acordo com a severidade, local afetado e utilização de medicamentos anteriormente para DII. O tratamento com combinados de ácido 5-aminosalicílico é a primeira opção farmacológica para casos leves a moderados. Corticosteróides, são habituais em pacientes com RCU de moderada a grave⁴⁷.

Os corticosteróides – prednisona - normalmente são usados para indução da remissão podendo ser acompanhados ou não por outra classe terapêutica, como as tiopurinas⁴⁸.

Todavia, em até 15% das ocorrências, pacientes que apresentam alguma falha no tratamento ou que desenvolveram displasia, acabam sendo submetidos a algum procedimento cirúrgico^{38,48}.

As recomendações para cirurgia de situação crítica compreendem megacólon tóxico refratário, perfuração do cólon ou sangramento colorretal grave⁴⁹.

O tratamento convencional para RCU pode apresentar falhas nos resultados ou ainda desencadear reações adversas graves. Assim sendo, alguns agentes biológicos veem sendo averiguados para o tratamento da colite ulcerosa⁴⁶.

Medicamentos como agentes do fator de necrose antitumoral (TNF) foram os primeiros a serem empregados para o tratamento da DII, por exemplo, infliximabe e adalimumabe^{46,50}.

Recentemente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) o golimumab, outro agente anti-TNF, e o vedolizumab, vem sendo utilizado para o tratamento da colite RCU. Novos medicamentos estão surgindo como agentes terapêuticos⁴⁶.

Uma nova opção de tratamento vem sendo um dos principais focos de estudos atualmente - Transplante de Microbiota Fecal (TMF).

Pacientes com RCU possuem o microbioma intestinal prejudicado, com baixos níveis de bactérias benéficas e aumento das bactérias patogênicas⁵¹.

Dessa forma os probióticos vem sendo utilizados frequentemente por conterem quantidades suficientes de *Lactobacillus* e *Enterococcus*. Onde esses microrganismos ajudam a manter a estabilidade intestinal, restaurando a mucosa afetada^{51,52}.

O TMF aponta reparar a função e recompor a microbiota intestinal, podendo assim, beneficiar as doenças intestinais. Ainda não se sabe o mecanismo pelo qual o TMF age frente a DII⁵¹.

Alguns estudos sugerem que Estudos demonstraram que após a TMF, a composição da flora intestinal dos receptores era semelhante com a dos doadores. Dessa forma, acredita-se que o mecanismo de ação da TMF pode estar relacionado a competitividade junto aos patógenos intestinais, levando então a uma melhora na imunidade⁵³.

Após vários ensaios, revelou-se também a eficácia frente ao tratamento de doença inflamatória intestinal, além de doenças hepáticas e hematológicas.

4. DISCUSSÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais representam um grande problema de saúde pública, principalmente por afetar jovens em idade produtiva. Fazendo com que se tenha prejuízos na educação, desenvolvimento profissional, condição de vida e socialização.

Um dos principais problemas relacionados a patogenia das DIIs, são a semelhança entre os sinais e sintomas, o que dificulta e muito o diagnóstico e consequentemente o tratamento. São facilmente confundidas com outras complicações intestinais, como constipação intestinal, intoxicação alimentar, diarreia e intolerância a lactose, por apresentarem sintomas brandos no início,

As principais DIIs, a RCU e DC, apresentam grandes taxas de prevalência e incidência em grandes centros, como Europa e Estados Unidos, Nova Zelândia, Canadá e Austrália, porém é frequente em todos os continentes^{54,55}.

As DIIs acometem homens e mulheres de maneira análoga, atingindo principalmente pessoas entre os 15-30 anos e 60-80 anos.⁵⁶ A diferença nas taxas de incidência entre os continentes pode estar relacionada a fatores ambientais, genéticos e também a forma de notificação epidemiológica de cada país⁵⁵.

Em um estudo publicado por Torres e colaboradores (2015), evidenciou-se um aumento da incidência de DIIs, em todo o mundo, inclusive em países subdesenvolvidos como a América do Sul⁵⁷.

No Brasil, notificações de casos de DIIs são pequenas, porém a busca por consultas e internações causados pela patologia tem aumentado, principalmente nas grandes cidades⁵⁵.

Um estudo realizado por Silva (2018) no ano de 2017, foram coletados dados pacientes portadores de RCU em Botucatu. Demonstrando uma maior taxa de incidência em mulheres (62,99%), grande parte dos portadores eram de raça branca (93,31%), pacientes fumantes (5,53%), pacientes com remissão clínica (45,68%), manifestações extraintestinais foram observados em 52,36%, cerca de 9,45% foram submetidos a cirurgia, o desenvolvimento de câncer colorretal foi identificado em 2,36%.

A possibilidade de desencadear câncer colorretal entre 10-30 anos do diagnóstico foi de 0,4 a 0,6%; e 2,1 a 7,5% respectivamente. Esse risco pode estar relacionado ao tempo da doença, extensão e agravamento do quadro inflamatório⁵⁸.

Sonnerberg (2007) afirma que a mortalidade entre os portadores de RCU está em declínio, acredita-se que seja devido a melhora nos métodos diagnósticos e tratamentos⁵⁹.

A dificuldade de adquirir dados epidemiológicos nos países da América Latina e até mesmo no Brasil atrapalham os estudos sobre a doença, o que pode estar relacionado a não obrigatoriedade de notificação da doença.

5. CONCLUSÃO

Um dos principais problemas relacionados a patogenia das DIIs, são a semelhança entre os sinais e sintomas, o que dificulta e muito o diagnóstico e consequentemente o tratamento. São facilmente confundidas com outras complicações intestinais, por apresentarem sintomas brandos no início, como constipação intestinal, intoxicação alimentar e intolerância a lactose.

O diagnóstico precoce de ambas as DIIs são fundamentais para impedir o agravamento da mesma e gerar mais complicações ao paciente. A dificuldade na obtenção de dados epidemiológicos atinge de maneira negativa na busca do melhor entendimento da patologia.

São poucas as opções e tratamento, fazendo-se imprescindível a realização de pesquisas com o intuito de encontrar opções terapêuticas além das já empregadas. Portanto, há grande empenho científico em ampliar estudos que visem causar resultados positivos na qualidade de vida dos portadores.

REFERÊNCIAS

- [1] Ahluwalia B, Magnusson MK, Ohman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52:1185-1193.
- [2] Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, *et al.* Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2018, vol 53(4):379-389.
- [3] Maranhão DDA, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *J. Bras. Med.* 103(1), mar. 2015.
- [4] Barbosa JPC. Avaliação da anemia dos pacientes com doença inflamatória intestinal. [monografia] Fortaleza: Escola de Saúde Pública do Ceará, 2018
- [5] Corridoni D, Arseneau KO, Cominelli, F. Inflammatory bowel disease. *Immunol. Lett.* 231-5, jun. 2014.
- [6] Kleinubing-Jr H, Pinho MSL, Ferreira RC, *et al.* The profile of outpatients with inflammatory bowel disease. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 24: 200-203, 2011.
- [7] Soares JFS. Doença Inflamatória Intestinal – Será também uma doença psicossomática?. Universidade de Lisboa, Portugal, 2017.
- [8] Nishida A. The efficacy of fecal microbiota transplantation for patients with chronic pouchitis: A case series. *Clinical Case Reports.* 2019; 7(4):782-788.
- [9] Souza ACG, Souza PS, Costa TM, *et al.* Retocolite Ulcerativa associada à Doença de Crohn: um estudo de caso. Salvador, Universidade Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2015.
- [10] Santos SC. Doença de Crohn: Uma Abordagem Geral. [monografia] Curitiba, Universidade Federal do Paraná, 2011.
- [11] Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Banks. *Medical Times and Gazette.* 1859; 2(1):264-269.
- [12] Dickinson GT, Godden JO. Idiopathic Inflammatory Disease of the Intestine. *Canadian Medical Association.* 1964; 91(1):40-41.
- [13] Ribeiro ICT, Doença de Crohn: Etiologia, Patogênese e suas Implicações. [Dissertação de Mestrado] –

- Universidade da Beira Interior. Covilhã, 2009.
- [14] Nunes PMFBB. Contribuição para o conhecimento da cancerigênese na Colite Ulcerosa de longa evolução – Fenótipo aberrante de mucinas e mecanismos relacionada com a expressão. [Dissertação de Doutorado], Universidade de Lisboa. Lisboa, 2009.
- [15] Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2066-78.
- [16] Ordás I, Eckmann L, Talamini M, *et al.* Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012; 380:1606-19.
- [17] Souza ACG, Souza PS, Costa TM, *et al.* Retocolite Ulcerativa associada à Doença de Crohn: um estudo de caso. Salvador, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, 2015.
- [18] Cambui YRS, Natali MRM. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba.* 2015; 17(3):116-119.
- [19] Habr-Gama A, Cerski CTS, Moreira JPT, *et al.* Doença de Crohn intestinal: manejo. Diretrizes em Foco Revista Associação Medicina Brasileira. 2008; 57(1):10-13.
- [20] Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012; 380:1590-1605.
- [21] Stevens A, Lowe JS., *Patologia.* 2ª ed. São Paulo: Manole; 2002.
- [22] Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS nº861, 2002. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_retocolite_ulcerativa.pdf
- [23] Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ* 2000; 320:1119-23
- [24] Mendes RP. Avaliação do perfil evolutivo da retocolite ulcerativa em ambulatório de referência brasileiro para doenças intestinais, no período de 20 anos. [Dissertação] UFMG. Belo Horizonte, MG, 2016
- [25] Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal câncer. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(44):16389-16397.
- [26] Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Retocolite Ulcerativa. Folhetos Informativos – SBCP, 2009. Disponível em: <https://www.sbcop.org.br/pdfs/publico/retocoliteUlcerativa.pdf>
- [27] Oliveira FM, Emerick APC, Soares EG. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. Universidade Federal de Campina Grande, Unidade acadêmica de ciências da vida. Paraíba, 2010; 15(1):1031-1037.
- [28] Ordás J, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, *et al.* Ulcerative Colitis. *The Lancet.* 2012; 380(9853):1606-1619.
- [29] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, *et al.* Ulcerative Colitis. *Lancet.* 2017; 389(10080):1756-1770.
- [30] Leppkes M, Becker C, Ivanov II, *et al.* RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F. *Gastroenterology.* 2009; 136(1):257-67.
- [31] Lee SH, Kwon J, Cho M-L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2018; 16(1):26-42.
- [32] Ananthkrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2015; 12:205-217
- [33] Manser CN, Borovicka J, Seibold F, *et al.* Risk factors for complications in patients with ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J.* 2016; 4(2):281-287.
- [34] Mota ES. Manifestações extraintestinais em Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. [Tese] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, 2007
- [35] Lakatos L, Pandur T, David G, *et al.* Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2003, 9(10):2300-7.
- [36] Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(10):585-95.
- [37] Mohammed N, Subramanian V. Clinical relevance of endoscopic assessment of inflammation in ulcerative colitis: Can endoscopic evaluation predict outcomes?. *World J Gastroenterol.* 2016; 14/11; 22(42):9324-9332.
- [38] Feuerstein J, Moss A, Farraye F. Ulcerative Colitis. *Procedimentos da Clínica Mayo.* 2019; 94(7):1357-1373.
- [39] Silva AS. Comparação dos métodos de avaliação do estado nutricional em pacientes com retocolite ulcerativa. [Dissertação] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015
- [40] Beery RM, Kane S. Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014; 7:111-132
- [41] Ordás I, Rimola J, Garcia-Bosch S, *et al.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance colonography for the evaluation of disease activity and severity in ulcerative colitis: a prospective study. *Gut.* 2013 Nov;62(11):1566-72.
- [42] Magro F, Langner C, Driessen U, *et al.* European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013 Nov;7(10):827-51.
- [43] Passos MAT, Chaves FC, Chaves-Junior N. A importância da colonoscopia nas doenças inflamatórias intestinais. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2018; 31(2):e1374
- [44] Severo A. Retocolite Ulcerativa. UNIJORGE, Salvador, Bahia, 2014. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/sdsant/adulto-42443832>
- [45] Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *GUT.* 2004; 53:1-16.
- [46] Chul PS, Jeon YT. Current and Emerging Biologics for Ulcerative Colitis. *Gut Liver.* 2015; 9(1):18-27.
- [47] Berends SE, Strik AS, Lowenberg M, *et al.* Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58(1):15-37
- [48] Tripathi K, Feuerstein JD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs Context.* 2019; 29(8): 212572
- [49] Gajedran M, Loganathan P, Jimenez G, *et al.* A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease a month.* 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011502919300318?via%3Dihub>
- [50] Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, *et al.* Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008; 117(2):244-79.
- [51] Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, *et al.* Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis:

- Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol.* 2018; 7; 24(1):5–14.
- [51] Dicksved J, Schreiber O, Willing, *et al.* *Lactobacillus reuteri* mantém uma barreira mucosa funcional durante o tratamento com DSS, apesar da disfunção da camada mucosa. *PLoS One.* 2012; 7:e46399
- [52] Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, Kelly C, Khoruts A, Louie T, Martinelli LP, *et al.* Tratamento da infecção por *Clostridium difficile* com transplante de microbiota fecal. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9:1044-1049.
- [53] Gasparini RG. Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo – Brasil. [Tese] Faculdade de Medicina Botucatu. Repositório Institucional UNESP, São Paulo, 2018
- [54] Silva EFC. Preditores de Gravidade na Retocolite Ulcerativa. [Dissertação], Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho – Faculdade de Medicina, Botucatu, UNESP, São Paulo, 2018
- [55] Steidler L, Hans W, Schotte L, *et al.* Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science.* 2000; 289(5483):1352-5.
- [56] Torres J, Santana R, Torres F, *et al.* Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. *Rev Bras Coloproctol.* 2011; 31(2):115-9.
- [57] Fumery M, Singh S, Dulai P, *et al.* Natural History of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and hepatology.* 2017; 542-3565.
- [58] Sonnenberg A. Tendências temporais da mortalidade por doença de Crohn e colite ulcerativa. *Int. J. Epidemiol.* 2007; 36: 890-9.