

TERAPIA BIOLÓGICA

ANA TERESA P. CARVALHO

RESUMO

A terapia biológica surgiu após estudos que identificaram a presença de citocinas pró-inflamatórias na lâmina própria intestinal de pacientes com DII. Essas citocinas, em especial o TNF α , têm papel crucial na perpetuação da inflamação crônica da mucosa intestinal.¹

Atualmente duas drogas são utilizadas no tratamento de pacientes com DII refratários à terapia convencional: o infliximabe e o adalimumabe. Ambos administrados por via parenteral e com melhores resultados descritos na DC. O objetivo do uso dessas drogas é induzir a remissão clínica, laboratorial e a cicatrização da mucosa, levando os pacientes a menores chances de internação e procedimentos cirúrgicos. No entanto, pela imunossupressão induzida pela terapia biológica, devemos ficar atentos aos efeitos colaterais, principalmente as infecções oportunistas.

PALAVRAS-CHAVE: TNF α ; *Infliximabe*; *Adalimumabe*; *Terapia biológica*; *Doença de Crohn*; *Retocolite ulcerativa idiopática*.

INTRODUÇÃO

Durante anos as medicações utilizadas para o tratamento das DII se mantinham as mesmas. São elas as mesalazinas, corticosteroides e imunossuppressores, principalmente a azatioprina e o metotrexate. Para os pacientes que apresentavam recaídas frequentes da doença eram oferecidos re-tratamentos com os corticosteroides, que são drogas excelentes para induzir remissão, mas que a longo prazo, provocam complicações tão ou mais graves do que a própria doença.¹

À medida que a fisiopatologia envolvida nas DII foi melhor esclarecida, surgiu a possibilidade de novas drogas com o objetivo de diminuir a resposta imune da mucosa intestinal, culminando na diminuição da inflamação crônica.

Sabe-se que o grande maestro da desregulação imune nas DII é o linfócito T ativado presente na lâmina própria intestinal. Ele é ativado principalmente por células apresentadoras de antígeno como os macrófagos e monócitos, oriundos recentemente da circulação. Uma vez ativado, o linfócito T libera uma série de media-

dores inflamatórios chamados de citocinas, que por sua vez, ativam mais linfócitos, estimulam a produção de leucotrienos, imunoglobulinas, reduzem a apoptose de linfócitos, levando à perpetuação e amplificação da resposta inflamatória da mucosa intestinal.¹

Uma das citocinas que é liberada por monócitos e linfócitos T ativados é o fator de necrose tumoral alfa (TNF α). O bloqueio desta citocina inflamatória foi uma das primeiras vitórias das pesquisas que visam um tratamento mais duradouro para as DII. No entanto, apesar dos resultados promissores com a terapia biológica, que inibe o TNF α presente na inflamação da mucosa intestinal, ainda estamos longe da cura, pois outras citocinas estão envolvidas neste processo e precisamos identificar qual ou quais são os “gatilhos” que disparam a desregulação imune ou nos familiarizar com os tratamentos focados nas mutações genéticas envolvidas na gênese da DC e da RCUI.

As principais drogas utilizadas no tratamento da DC e RCUI vêm da experiência da sua utilização com a reumatologia (artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática) e a dermatologia (psoríase) que inibem o TNF α : o Infliximabe (IFX), Adalimumabe (ADA) e o Certolizumabe Pegol (CER). Outra droga biológica utilizada nos EUA é o Natalizumabe (NATA) que age inibindo a integrina alfa-4, importante célula de adesão, presente no epitélio intestinal e responsável pelo influxo de células inflamatórias para a lâmina própria intestinal. Como o CER e o NATA não são drogas aprovadas para o uso no Brasil, faremos uma revisão apenas do IFX e do ADA neste capítulo.²

INFLIXIMABE

O INX é um anti TNF α , composto pela junção das regiões variáveis de ligação do anticorpo monoclonal murino específico para o fator de necrose tumoral humano (A2) com as regiões constantes da imunoglobulina humana IgG1. É apresentado como pó estéril, liofilizado para infusão endovenosa. Cada frasco contém 100mg de IFX (REMICADE – Laboratório JANSSEN),

que se liga às formas solúveis e trans-membrana do TNF α com alta afinidade, bloqueando a ação desta citocina com seus receptores, levando à apoptose dos linfócitos T ativados.² O componente murino da droga e a produção de anticorpos anti-IFX confere maior chance de reação de hipersensibilidade nos pacientes após a infusão.

O primeiro artigo publicado com IFX na Gastroenterologia foi em pacientes com DC em 1997, por Targan e cols.¹, e mostrou que a droga foi eficaz, quando comparada ao placebo em infusão única na dose de 5mg, 10mg ou 20mg/kg, sem diferença de resultados entre essas doses. A partir desta publicação, novos estudos surgiram demonstrando a eficácia do IFX no tratamento de indução e manutenção da remissão em pacientes portadores de DC.

Em 1999, Present e cols.⁴ demonstraram que as infusões de IFX na semana 0, 2 e 6 foram superiores ao placebo no fechamento de fístulas em um segmento de 18 semanas. Este trabalho, estabeleceu a dose de indução de IFX utilizada até hoje: 5mg/kg dose nas semanas 0, 2 e 6.

Após esta publicação, surgiu em 2002, um dos principais trabalhos utilizando o IFX como droga eficaz na manutenção da remissão: o estudo ACCENT I foi um estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego que avaliou a resposta de 573 pacientes com DC luminal após a primeira infusão de IFX 5mg/kg.⁵ Os pacientes foram randomizados para o tratamento com placebo, IFX 5mg/kg e IFX 10mg/kg nas semanas 2 e 6, e a cada 8 semanas. Após a semana 54, 40% do grupo IFX obtiveram remissão clínica e retirada do corticoide contra 15% do grupo placebo, sem diferenças significativas entre as duas doses de 5 ou 10mg/kg. Este resultado foi um marco para o manejo dos pacientes com DC refratária ou corticodependentes, que até então só utilizavam o tratamento em dose única ou dose de indução. O tratamento contínuo a cada 8 semanas se mostrou mais eficaz e seguro em relação à manutenção da resposta do que o tratamento episódico.

Posteriormente o ACCENT II demonstrou a eficácia do IFX em pacientes com DC fistuli-

zante.⁶ Apesar de misturar pacientes com fístulas perianais e abdominais, este estudo multicêntrico demonstrou que pacientes que conseguiram fechar ou reduzir em 50% a drenagem das suas fístulas na dose indução, se beneficiaram com o tratamento de manutenção com IFX, mostrando permanência de resposta em 46% dos pacientes na semana 54 contra 23% do placebo. Além do mais, o risco do desenvolvimento de anticorpos anti-IFX foi menor para o tratamento contínuo do que para o tratamento sob demanda.

Em 2003 surgiram os primeiros trabalhos do uso de IFX em pacientes com RCUI e posteriormente, em 2005, os dois principais estudos⁷ relacionados à eficácia do IFX na RCUI moderada a grave (ACT I e ACT II) demonstraram remissão clínica na semana 54 em 35% dos pacientes com IFX 5 ou 10mg/kg contra 17% do placebo ($p < 0.001$) para o ACT I e 36% de remissão na semana 30 contra 11% do placebo no ACT II.

Apesar do IFX não ter apresentado respostas comparáveis nos pacientes com RCUI em relação aos pacientes com DC, é uma droga que deve ser tentada nos pacientes com RCUI grave ou moderada, corticorefratária ou corticodependente, na tentativa de reduzir os índices de colectomias e as taxas de hospitalização. Além do mais, o IFX tem resultados comparáveis à ciclosporina no tratamento de “resgate” em pacientes com colite aguda grave ou megacólon tóxico, livrando os pacientes da colectomia de urgência, que tem mortalidade elevada.

ADALIMUMABE

É um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga com alta afinidade ao TNF solúvel. Foi o segundo anticorpo monoclonal liberado para o tratamento da DC, e ainda não foi liberado para o tratamento da RCUI e nem da DC pediátrica.²

É uma proteína IgG1 com as porções das suas extremidades com capacidade de ligação ao TNF α semelhante ao IFX, mas sem a fração quimérica, o que teoricamente confere a esta droga menor chance de reação de hipersensibilidade.

Também é uma droga de aplicação parenteral, só que pela via subcutânea. Viabilizada em seringas pré-preenchidas de ADA (Humira-Laboratório ABBOTT do Brasil) contendo 0,8ml do anticorpo com 40mg do medicamento ativo em cada ampola. A dose de indução preconizada de ADA é de 160mg (4 ampolas) na semana 0; 80mg (2 ampolas) na semana 2; e manutenção de 40mg (01 ampola) a cada 15 dias.³

O primeiro trabalho randomizado, duplo cego controlado com placebo publicado com ADA para pacientes com DC foi o CLASSIC I em 2006.⁸ Duzentos e noventa e nove pacientes foram randomizados em 4 grupos de tratamento e acompanhados por 4 semanas: grupo placebo, grupo com ADA 40mg na semana 0 e 20mg na semana 2; grupo ADA 80mg na semana 0 e 40mg na semana 2; e grupo com ADA 160mg na semana 0 e 80mg na semana 2. Resumidamente o estudo mostrou que a dose de 160/80mg de ADA apresentou maiores índices de remissão clínica (36%) e melhora dos sintomas quando comparado com as outras doses (18 e 24%) e com o placebo (12%). A partir deste estudo ficou estabelecido, principalmente para os EUA e Brasil, a dose de indução com ADA em pacientes com DC.

Para estabelecer a eficácia deste biológico na manutenção do tratamento de pacientes com DC, foi conduzido o estudo CLASSIC II² com 55 pacientes do estudo anterior. Após randomização em 3 grupos: placebo, ADA a cada 2 semanas e ADA semanalmente, foi identificado que, após 56 semanas de acompanhamento, 79% dos pacientes com ADA a cada 2 semanas continuavam em remissão, contra 44% do grupo placebo.

Um estudo com maior número de pacientes, multicêntrico, randomizado e duplo cego,⁹ estabeleceu a eficácia do ADA na indução e manutenção da remissão em pacientes com DC luminal e fistulizante, nas doses de 160/80mg e 40mg em semanas alternadas, quando comparados com o grupo placebo, após 56 semanas de análise. Foi constatado que pacientes virgens de terapia biológica responderam melhor do que

aqueles com uso prévio de IFX. No entanto, o subgrupo de pacientes do estudo CHARM que tiveram falha prévia ao IFX, obtiveram melhor resposta quando usaram ADA, do que o grupo placebo.

O efeito de resgate do ADA em pacientes com falha ou efeitos colaterais ao IFX foi demonstrado no estudo GAIN,¹⁰ publicado em 2007. Trezentos e vinte e cinco pacientes com uso prévio com IFX foram randomizados para o tratamento de ADA ou placebo e acompanhados por apenas 4 semanas. Dos pacientes com falha terapêutica prévia com IFX, 21% obtiveram remissão clínica ao final do estudo, contra 7% do placebo.

Estudos como EXTEND,¹¹ que utilizou ADA para avaliar cicatrização da mucosa após 52 semanas, demonstrou menores taxas de hospitalização em pacientes que mantiveram a mucosa cicatrizada no período de acompanhamento.

Após todos esses trabalhos publicados na literatura, o papel do IFX e do ADA no tratamento das DII, principalmente em pacientes com DC, ficou estabelecido para certos grupos selecionados de pacientes. No entanto, analisando estes estudos de forma crítica, precisamos comparar, em um único trabalho, as 2 drogas e analisar pacientes com diversas formas de doença fistulizante separadamente, com o objetivo de obter conclusões menos tendenciosas sobre cada droga.

Certamente um grupo selecionado de pacientes com DII vem se beneficiando do uso dos biológicos com maiores períodos livres de corticoides, menores taxas de hospitalização e cirurgia e melhora na qualidade de vida. A grande discussão atual é que perfil de pacientes melhor se beneficiaria com a introdução precoce deste tratamento, após o diagnóstico (top down). Aqueles em que a estratégia “step up” foi preferida, devem realizá-la de forma acelerada, introduzindo a terapia biológica assim que as primeiras drogas não demonstrarem remissão completa ou cicatrização da mucosa, evitando assim cursos prolongados de corticoides.

Em relação a qual droga biológica escolher nos pacientes com DC, isso ainda é um ponto controverso, mas deve ser levado em consideração a gravidade da doença, a acessibilidade à aplicação do medicamento e também a preferência do paciente. Importante ressaltar que pacientes com DC e RCUI graves continuam com taxas altas de indicação cirúrgica, mesmo após o advento da terapia biológica, e a indicação cirúrgica não pode ser evitada em certos pacientes em prol dos novos tratamentos. Estes podem ser utilizados, como profilaxia pós-operatória, em pacientes de alto risco de recorrência pós-operatória da DC.

INDICAÇÃO DA TERAPIA BIOLÓGICA³

- 1-Pacientes com DC ou RCUI que são dependentes ou refratários aos corticosteroides.
 - 2-Pacientes com DC fistulizante.
 - 3-Pacientes com fístulas perianais complexas após colocação de sedenho.
 - 4-Pacientes com manifestações extra-intestinais não responsivas aos tratamentos “standards” como artropatia enteropática, espondilite anquilosante, pioderma gangrenoso.
 - 5-Pacientes com RCUI aguda grave ou fulminante.
 - 6-Pós-operatório de pacientes com DC que apresentem alto risco de recidivas pós-operatórias: doença penetrante, abscessos prévios, mais de 2 cirurgias prévias, idade jovem.
 - 7-Pacientes com DC que apresentem os seguintes critérios de maior gravidade e que podem se beneficiar da estratégia “top down”:
- idade menor que 40 anos ao diagnóstico
 - tabagismo
 - DC penetrante

- úlceras profundas no cólon
- DC jejunal difusa

CONTRAINDICAÇÃO DA TERAPIA BIOLÓGICA¹

- 1- Infecção ativa de qualquer natureza.
- 2- Insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV pelos critérios da American Heart Association.
- 3- Doenças desmielinizantes como esclerose múltipla.
- 4- Linfomas ou outras neoplasias.
- 5- Hepatite B ativa.
- 6- Neurite óptica.
- 7- Alergia conhecida às drogas biológicas.

PREPARO PARA INICIAR A TERAPIA BIOLÓGICA³

- 1- Afastar tuberculose pulmonar com PPD e RX de tórax. Vide figura 1.
- 2- Sorologia para Hepatite B, C e HIV (esses

dois últimos positivos não contraindicam o início do tratamento, mas requerem cuidados especiais). Pacientes com Hepatite B ativa devem usar lamivudina, antes do início da terapia biológica.

3- Vacinar os pacientes para Varicela Zoster, Hepatite B, Meningite, H. Influenzae B, Pneumococo e HPV nas mulheres jovens.

PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS DA TERAPIA BIOLÓGICA³

1- Infecções oportunistas como CMV, *Clostridium difficile*, exacerbação de Herpes Zoster, reativação de tuberculose, alguns casos chegando à tuberculose disseminada (dois casos registrados do nosso ambulatório). Estudos apontam incidência anual de infecções graves e mortalidade de 2,1% e 1,3%, respectivamente. No entanto, apesar da maior chance de infecção com o uso da terapia biológica, as estatísticas são relacionadas a pacientes com DC grave e em tratamento prolongado com corticosteroides e imunossupressores. Outras

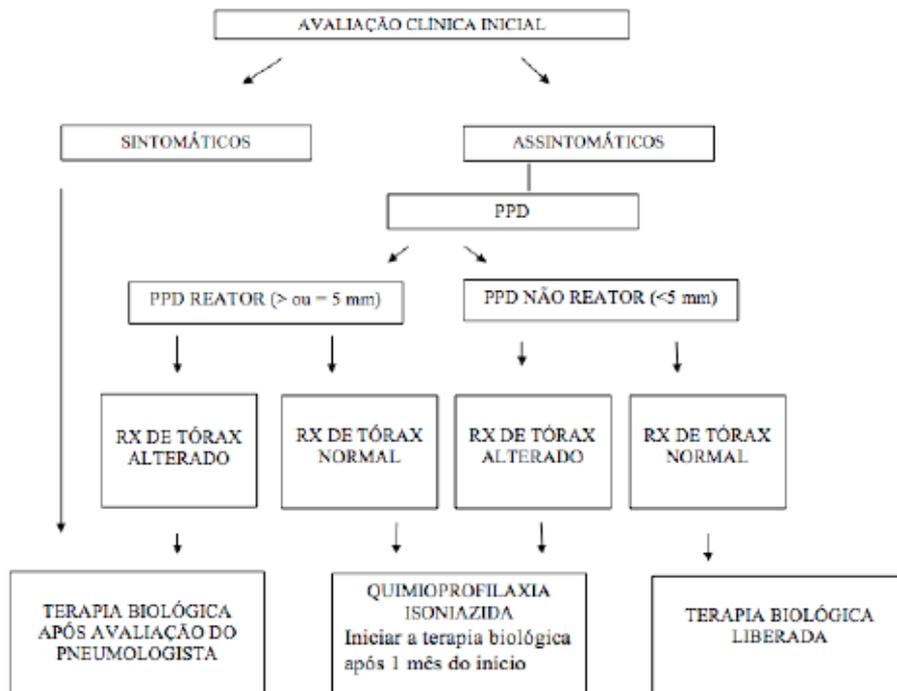


Figura 1: Cuidados específicos com tuberculose antes da terapia biológica.

infecções descritas: sinusite, pneumonia, meningoencefalites, infecção urinária.

2-Linfoma hepatoesplênico de células T: descrito na literatura com raros casos, principalmente em pacientes do sexo masculino e quando associados ao uso de imunossuppressores.

3-Doenças desmielinizantes: neuropatia multifocal motora com sequelas irreversíveis da força muscular.

4-Reações infusionais (em torno de 17%) são descritas como qualquer evento durante ou após a infusão, num período de 2 horas: desde pruridos autolimitados até choque anafilático, dor torácica, febre e calafrios. Pequenas reações de hipersensibilidade podem ser minimizadas com a aplicação de 100mg de hidrocortisona minutos antes da infusão do IFX. Outras reações: lúpus induzido por drogas, anemia hemolítica.

Sintomas podem ocorrer de 2 a 12 dias da infusão como prurido, mialgia, cefaleia, urticária, etc, e estão relacionados à presença de anticorpos anti-IFX. O uso concomitante de imunossuppressores diminui o desenvolvimento dos auto-anticorpos.

5-Dermatite psoriática: apesar da psoríase ser uma das indicações do uso de anti-TNF α , alguns pacientes paradoxalmente podem desenvolver dermatite psoriática com o uso de qualquer das drogas anti-TNF α . Isso provavelmente acontece por um estímulo à liberação de interferon γ . Casos localizados não necessitam interromper o tratamento, mas na psoríase disseminada é importante suspender a terapia biológica.

6-Dermatites, disseminação de dermatite herpetiforme.

7-Neoplasias: pele, colo útero, linfomas. Achados controversos.

Tabela 1.

| Estudo | Droga | Ano | Foco |
|----------------|-------|------|---|
| Targan et al. | IFX | 1997 | Indução da remissão na DC em dose única |
| Present et al. | IFX | 1999 | Indução de remissão em DC fistulizante nas semanas 0, 2 e 6 |
| ACCENT I | IFX | 2002 | Indução e manutenção da remissão em 54 semanas na DC luminal |
| ACCENT II | IFX | 2004 | Indução e manutenção da remissão em 54 semanas na DC fistulizante |
| ACT I e II | IFX | 2005 | Indução e manutenção da remissão na RCUI em 54 semanas |
| CLASSIC I | ADA | 2006 | Indução da remissão na DC em 4 semanas |
| CLASSIC II | ADA | 2007 | Indução e manutenção da remissão na DC em 56 semanas |
| CHARM | ADA | 2007 | Indução e manutenção da remissão na DC luminal e fistulizante em 56 semanas |
| GAIN | ADA | 2007 | Indução da remissão na DC em 4 semanas na falha ou intolerância ao IFX |
| REACH | IFX | 2007 | Indução e manutenção da remissão na DC na faixa etária pediátrica em 54 semanas |

Principais estudos controlados com IFX e ADA

Adaptado de:

Kotze PG, Vieira A. Introdução e histórico. In: Kotze PG, Vieira A. Guia Prático de Terapia Biológica nas Doenças Inflamatórias Intestinais. São Paulo: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.9-16

CONTROVÉRSIAS E ESTRATÉGIAS DE OTIMIZAÇÃO DA TERAPIA BIOLÓGICA

1- Uso concomitante de imunossupressores: apesar do risco de infecções oportunistas e linfomas aumentarem com o tratamento combinado, essas complicações continuam pouco frequentes. O estudo SONIC,¹² publicado em 2010, demonstrou que 508 pacientes com DC que fizeram a terapia combinada com IFX e azatioprina tiveram índices de remissão da doença e cicatrização da mucosa maiores (57%) do que aqueles que fizeram apenas azatioprina (31%) ou IFX (44%) isoladamente, sem acréscimo nas taxas de efeitos colaterais. Resta saber qual é o período ideal para manter este tratamento combinado. A literatura ainda não tem esta resposta, mas preconiza-se de 6 meses a 2 anos.

2- Pacientes que estão em uso de IFX e não estão alcançando remissão clínica ou os sintomas retornam antes do período da próxima aplicação, podem se beneficiar da redução do intervalo da aplicação para 6 semanas ou do aumento da dose do IFX para 10mg/kg. Esta estratégia pode ser utilizada por curtos períodos, até alcançar a remissão. Da mesma forma, o ADA pode ser otimizado para doses semanais.

3- Seleção de pacientes que devem iniciar o tratamento para a DC com a estratégia “top down”. Identificar pacientes mais graves, tabagistas, com doenças jejunais difusas e com fenótipos penetrantes da doença.

4- Quando parar a terapia biológica? Esta resposta ainda não temos na literatura, mas, talvez um subgrupo de pacientes com fenótipo inflamatório exclusivo, que venha em tratamento por, no mínimo, 2 anos.

al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis-factor for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(15):1029-35.

2. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56:1232-9.
3. Kotze PG, Vieira A. Introdução e histórico. In: Kotze PG, Vieira A. Guia Prático de Terapia Biológica nas Doenças Inflamatórias Intestinais. São Paulo: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.9-16.
4. Present DH, Rutgeerts P, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1398-1405.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised Trial. *Lancet.* 2002;359:1541-9.
6. Sands BE, Anderson FH, Berstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350:876-885.
7. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.
8. Hanauer SB, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Human-anti tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130(2):323-33.
9. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132(10):52-65.
10. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:829-38.
11. Rutgeerts P, D'Haens GR, Van Assche G, et al. Extend The safety and efficacy of adalimumab through endoscopic healing - The EXTEND trial. *Gastroenterology.* 2009;5(1):A-116.
12. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W. Infliximab, azathioprin or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95.

REFERÊNCIAS

1. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJH, et

ABSTRACT

Biological therapy emerged after studies

that identified the presence of pro inflammatory cytokines in intestinal lamina propria of IBD patients. These cytokines, TNF α in particular, have been pivotal in the perpetuation of chronic inflammation of the intestinal mucosa.

Currently 2 drugs are used to treat IBD patients refractory to conventional therapy: the infliximab and adalimumab. Both administered parenteral and with best results described in CD. The goal of the use of such drugs is to induce

clinical and laboratory remission and mucosa healing, leading patients to lower chances of hospitalization and surgical procedures. However, the immunosuppression induced by biological therapy, we must be aware of the sides effects, mainly oportunistic infections

KEY WORDS: *TNF α ; Infliximab; Adalimumab; Biologic therapy; Crohn's disease; Ulcerative colitis.*

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL

ANA TERESA PUGAS CARVALHO

Professora Associada da Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva - HUPE-UERJ;

Chefe do ambulatório de DII - HUPE-UERJ;

Doutora em Clínica Médica - PGCM-FCM-UERJ.

Endereço para correspondência:

Av. Nossa Senhora de Copacabana 540-sala 808

Rio de Janeiro - RJ. CEP 22020-001

Telefone: 21 2255-1968; 21 2257-9208.

Email: atpugas@yahoo.com.br

ARTIGO 1: ETIOPATOGENIA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

BARBARA C. ESBERARD

Médica da Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva - HUPE-UERJ;

Mestranda - PGCM-FCM-UERJ.

Endereço para correspondência:

R. Mariz e Barros, 288 - Niterói - RJ

Telefone: 55 21 2711-1061

E-mail: besberard@hotmail.com

ARTIGO 2: DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

MARIANA G. CABRAL

Médica Residente em Gastroenterologia - HUPE-UERJ.

FLÁVIO ABBY

Médico do Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal - HUPE-UERJ;

Titular em Endoscopia Digestiva pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED).

Endereço para correspondência:

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Disciplina de Gastroenterologia /DII.

Boulevard 28 de setembro, 77, Vila Isabel

Rio de Janeiro - RJ

Telefone: 55 21 2868-8258

E-mail: marianagcabral@yahoo.com.br

ARTIGO 3: MANIFESTAÇÕES EXTRAIÑTESTIAIS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

ANA BRAUNSTEIN GRINMAN

Médica do Serviço de Gastroenterologia
HFSE-RJ;

Chefe do Ambulatório de DII - HFSE-RJ;

Mestre em Gastroenterologia
PGCM-FCM - UERJ.

Endereço para correspondência:
E-mail: anagrinman@oi.com.br

ARTIGO 4: TRATAMENTO CONVENCIONAL NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

RENATA DE SÁ BRITO FRÓES

Mestranda - PGCM-FCM - UERJ.

Especialista em Gastroenterologia pela Federação
Brasileira de Gastroenterologia (FBG);

Especialista em Endoscopia Digestiva pela
Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
(SOBED).

Endereço para correspondência:
R. Jornalista Henrique Cordeiro 120, 1706, bl2
Barra da Tijuca. Rio de Janeiro - RJ. CEP 22631-450
Telefone: 55 21 9183-7070
E-mail: refroes@gmail.com

ARTIGO 5: TERAPIA BIOLÓGICA.

ANA TERESA PUGAS CARVALHO

(Vide Editorial).

ARTIGO 6: TRATAMENTO CIRÚRGICO NA RETOCOLITE ULCERATIVA.

ANDRÉ DA LUZ MOREIRA

Médico da Disciplina de Coloproctologia - HUPE-
UERJ;

Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia

Endereço para correspondência:
Praça Serzedelo Correa, 15/1007 - Copacabana
Rio de Janeiro - RJ. CEP 22040-050
Telefone: 55 21 2547-0801
E-mail: andre luzmoreira@yahoo.com.br

ARTIGO 7: TRATAMENTO CIRÚRGICO NA DOENÇA DE CROHN.

ANDRÉ DA LUZ MOREIRA

(Vide Artigo 6).

ARTIGO 8: TRATAMENTO NUTRICIONAL NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

CRISTINA F. DIESTEL

Nutricionista do Ambulatório de Doenças
Inflamatórias Intestinais da Disciplina de
Gastroenterologia - HUPE-UERJ;

Doutora em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas -
UERJ.

MARIANA C. DOS SANTOS

Residente de Nutrição do Ambulatório de
Doenças Inflamatórias Intestinais da Disciplina de
Gastroenterologia - HUPE-UERJ.

MARCELA D. ROMI

Residentes de Nutrição do Ambulatório de
Doenças Inflamatórias Intestinais da Disciplina de
Gastroenterologia - HUPE-UERJ.

Endereço para correspondência:
Rua General Roca n.º 472/401 - Tijuca - RJ/RJ -
CEP 20521-070
Telefone: 55 21 8820-8858
E-mail: crisdiestel@hotmail.com

ARTIGO 9: INTER-RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

JULIANA S. B. MENEGAT

Professora da Disciplina de Periodontia - FOUERJ;
Doutoranda em Periodontia - FOUERJ.

ROBERTA R. PEDREIRA

Oficial de Carreira Dentista - PMERJ;
Mestre em Periodontia - FOUERJ.

RICARDO G. FISCHER

Professor Titular da Disciplina de Periodontia -
FOUERJ;
Vice-Diretor - FOUERJ;
Doutor em Periodontia - FOUERJ.

CARLOS MARCELO S. FIGUEREDO

Procientista - UERJ.
Pesquisador do Departamento de Periodontia do
Instituto Karolinska (Estocolmo)
Doutor em Periodontia - FOUERJ.

Endereço para correspondência:
Faculdade de Odontologia Universidade do Estado
do Rio de Janeiro.
Av. Boulevard 28 de setembro, 157 – Vila Isabel
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-530
Telefone: 21 2587-6382 / 9996-5530
E-mail: jmenegat@hotmail.com

ARTIGO 10: CASO CLÍNICO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

ANDRÉ DA LUZ MOREIRA

(Vide Artigo 6).

FOTOS DE PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE DII DO HUPE-UERJ.

ANA TERESA PUGAS CARVALHO

(Vide Editorial).