

O impacto dos agentes biológicos nas intervenções cirúrgicas pela Doença de Crohn: números do estado de Goiás

The impact of biological agents in surgical interventions for Crohn's Disease: numbers from the state of Goiás

DOI:10.34117/bjdv8n10-275

Recebimento dos originais: 26/09/2022

Aceitação para publicação: 26/10/2022

Carlito José Lucas Junior

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5, Cidade Universitária - Anápolis – GO,

CEP: 75083-515

E-mail: c.lucas00@icloud.com

Thiago dos Santos Vieira

Especialista em Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av universitária, 1257

E-mail: thiagodsvieira88@gmail.com

Júlia Rodrigues dos Santos

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO,

CEP: 75083-515

E-mail: jurodriguesds@hotmail.com

João Paulo de Almeida Santana

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO,

CEP: 75083-515

E-mail: jpaulomedufg@gmail.com

Elisa Raquel Vieira Gratão Cordeiro

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO,

CEP: 75083-515

E-mail: med.elisagratao@gmail.com

Luana Martins da Silva

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO,

CEP: 75083-515

E-mail: luanam.16@hotmail.com

Marilia Junqueira Silva Soares

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km. 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO,

CEP: 75083-515

E-mail: mariliajunk@hotmail.com

Gilcilene Vieira Assuncao

Residente de Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Avenida Universitária Número 1257, Vila Santa Izabel, Anápolis - GO

E-mail: gilcilene.med@gmail.com

RESUMO

A doença de Crohn (DC) é uma doença crônica gastrointestinal que acomete principalmente os intestinos. Sua etiologia exata é desconhecida, e as teorias atualmente disponíveis apontam causalidade multifatorial, com predomínio imunológico e ambiental. Caracteriza-se por inflamação transmural crônica, com desenvolvimento de lesões ulceradas e salteadas, as quais podem acometer qualquer porção do tubo digestivo, e gerar vários sintomas, desde diarreia crônica até obstrução e perfuração intestinal. Desde a sua descoberta e indicação como entidade nosológica, na década de 1930, muito se avançou no tratamento da DC, tanto pela inclusão de vários fármacos no rol terapêutico, quanto pelo avanço das técnicas cirúrgicas. A descoberta das tecnologias necessárias para produção de agentes biológicos, sobretudo os anticorpos monoclonais, foi verdadeiramente revolucionária no tratamento da DC e possibilitou sensível melhora na qualidade de vida desses pacientes. No Brasil, desde 2012, com a modificação da RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, vários fármacos de alto custo, como são os agentes imunobiológicos, estão disponíveis para utilização gratuita. No entanto, apesar dessa evolução, estimativas indicam que de 30 a 90% dos pacientes com essa doença passarão por pelo menos uma intervenção cirúrgica em suas vidas e que cerca de um terço dos pacientes serão refratários às medicações disponíveis. Por isso, o objetivo do presente trabalho é comparar os dados oficiais, disponíveis no DATASUS, para antes e depois da modificação da RENAME, isto é, antes e depois de 2012, quanto à redução nas cirurgias intestinais mais frequentes na DC, verificando se os dados do estado de Goiás são representativos dos encontrados na literatura atual sobre o assunto.

Palavras-chave: Doença de Crohn, tratamento clínico, cirurgia.

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is a chronic gastrointestinal disease that mainly affects the intestines. Its exact etiology is unknown, and currently available theories point to multifactorial causality, with immunological and environmental predominance. It is characterized by transmural chronic inflammation, with the development of ulcerated and

skip lesions that can affect any portion of the digestive tract, and generate various symptoms, from chronic diarrhea to intestinal obstruction and perforation. Since its discovery and indication as a nosological entity in the 1930s, much progress has been made in the treatment of CD, both through the inclusion of several drugs in the therapeutic list and through the advancement of surgical techniques. The discovery of the technologies necessary for the production of biological agents, especially monoclonal antibodies, was truly revolutionary in the treatment of CD and allowed a significant improvement in the quality of life of these patients. In Brazil, since 2012, with the modification of RENAME - National List of Essential Medicines, several high-cost drugs, such as immunobiological agents, are available for free use. However, despite this evolution, estimates indicate that 30 to 90% of patients with this disease will undergo at least one surgical intervention in their lives and that about a third of patients will be refractory to available medications. Therefore, the objective of the present study is to compare the official data, available in DATASUS, for before and after the modification of RENAME, that is, before and after 2012, regarding the reduction in the most frequent intestinal surgeries in CD, verifying if the data from the state of Goiás are representative of those found in the current literature on the subject.

Keywords: Crohn's Disease, clinical treatment, surgery.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC), historicamente denominada ileíte regional (CROHN; GINZBURG; OPPENHEIMER, 1932), é uma patologia gastrointestinal crônica, cuja incidência e prevalência tem aumentado nas últimas décadas, em várias partes do mundo (KAPLAN, 2015). Junto da retocolite ulcerativa inflamatória (RCUI), faz parte das chamadas “doenças inflamatórias intestinais” (DII). Caracteriza-se por acometimento inflamatório de porções do tubo digestivo por processo autoimune. Na maior parte dos casos, o comprometimento inflamatório é intestinal, embora possa acometer qualquer região do tubo digestivo - da boca ao ânus, e haja descrição, na literatura, de manifestações extra-digestivas da doença, na chamada “doença de Crohn metastática” (KURTZMAN et al., 2014). A inflamação crônica pode ocasionar complicações importantes, com comprometimento local e sistêmico, desenvolvimento de câncer colorretal, necessidade de cirurgias e prejuízo generalizado à qualidade de vida. Sua etiologia ainda não é bem compreendida, embora, por dados epidemiológicos e por estudos genéticos, imunohistoquímicos, patológicos etc., acredite-se haver multifatorialidade em seu desenvolvimento (CUSHING; HIGGINS, 2021), com fortes evidências de que uma resposta imunológica aberrante relacionada à microbiota intestinal (FREEMAN, 2014).

A doença acomete mais mulheres do que homens, e parece estar envolvida fisiopatologicamente com vários genes, com o tabagismo e com hábitos alimentares pouco saudáveis. A faixa etária mais acometida, isto é, a mais diagnosticada, é a dos adolescentes e jovens adultos, variando dos 15 aos 25 anos. (BURISCH; MUNKHOLM, 2013) O principal sintoma é a diarreia - que pode ser aguda ou crônica, associada a desconforto gastrointestinal, dor abdominal, flatulência, tenesmo, hematoquezia e enterorragia (FREEMAN, 2014). Além disso, pelo próprio quadro diarreico e pela inflamação da borda em escova intestinal, responsável pela absorção dos nutrientes oriundos da alimentação, pode haver emagrecimento, perda importante de peso e síndrome disabsortiva, com astenia, fraqueza, prostração e demais complicações da desnutrição crônica. Outra complicação comum é a anemia, tanto pela baixa absorção do intestino inflamado, quanto pelo sangramento intestinal crônico (KAPLAN, 2015).

O diagnóstico é clínico e histopatológico. Observa-se, na histopatologia, a presença de lesões ulcerosas ou erosivas (úlceras de mais de 5mm), salteadas, ou “em pedra de calçamento”, com padrão inflamatório transmural, acometendo diferentes porções do tubo digestivo (RODA et al., 2020). A presença de granuloma não caseoso à observação direta, endoscópica ou histopatológica, além do padrão inflamatório supracitado, é considerada patognomônica da doença (FREEMAN, 2014). Mesmo com todos os avanços recentes, ainda assim pode ser um diagnóstico desafiador em muitos casos, sobretudo quando a doença se apresenta de forma leve a moderada, com exacerbações periódicas e apresentação atípica, podendo ser confundida com várias outras afecções (RODA et al., 2020). A dificuldade no diagnóstico também atrasa e dificulta a instituição do tratamento farmacológico/clínico adequado ou cirúrgico, quando oportuno (TORRES et al., 2020). Além disso, muitos pacientes só são diagnosticados ao necessitarem de intervenção cirúrgica para o tratamento de alguma das complicações da doença (KAPLAN, 2015; KUMAR et al., 2022).

O tratamento da DC envolve uso de medicações imunomoduladoras e imunossupressoras, e geralmente é dividido em duas fases: uma fase de “ataque”, para suprimir prontamente uma doença ativa (ou “em *flare*”) e induzir remissão, e uma fase de manutenção, para manter a doença silente e o paciente sem sintomas. Há, hoje, uma variedade imensa de opções para o tratamento, que vão desde simples corticosteroides, usados majoritariamente na primeira fase, a sofisticados fármacos, como os anticorpos monoclonais (LICHTENSTEIN et al., 2018), conjuntamente denominados “agentes biológicos”.

Fármacos biológicos são os obtidos ou produzidos a partir da purificação de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal. Envolve processos complexos para sua produção, a qual é mais complicada do que os fármacos sintetizados quimicamente. A descoberta desses medicamentos refinou o tratamento e possibilitou melhora na qualidade de vida dos portadores de várias doenças, dentre as quais a doença de Crohn (KHOUDARI et al., 2020; HOLKO; KAWALEC; PILC, 2018). Os representantes mais importantes para esta doença são os anticorpos monoclonais, embora outras tecnologias estejam englobadas no conceito de fármacos biológicos (LU et al., 2020).

No Brasil, desde o ano de 2012, com a mudança no conceito da RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, o acesso a esses fármacos tornou-se mais fácil. A RENAME passou a abarcar, além da lista de medicamentos e insumos para os agravos de saúde mais comuns, também os fármacos de uso em doenças raras ou de alto custo, como são os anticorpos monoclonais. Com essa modificação, os anti-TNF alfa, e outros fármacos úteis para a DC, passaram a constar na lista, facilitando sua obtenção pela via do sistema público de saúde (BRASIL, 2017). O preço de tais medicamentos, em razão do seu complexo processo de produção, e do fato de a maioria ainda estar sob patente, é proibitivo, de modo que, no Brasil, o acesso é principalmente por meio das farmácias de medicamento de alto custo, com base na legislação específica do CEAF - componente especializado da assistência farmacêutica, na RENAME e nos PCDTs - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (MENDONÇA et al., 2020; BRASIL, 2017).

O uso desses fármacos, em muitos estudos, parece ter reduzido a necessidade de intervenções cirúrgicas em pacientes portadores da doença de Crohn (KHOUDARI et al., 2020). Tendo isso em vista, o objetivo do presente trabalho é comparar os dados oficiais, disponíveis no DATASUS, para antes e depois da modificação da RENAME, quanto à redução nas cirurgias intestinais mais frequentes na DC, verificando se os dados do estado de Goiás são representativos dos encontrados na literatura atual sobre o assunto.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, construído com base nos dados constantes no DATASUS, na plataforma TABNET, especificamente na área sobre procedimentos hospitalares do SUS, com seleção para as internações realizadas. Os dados foram filtrados para o estado de Goiás, com seleção para os períodos de 2002 a 2011 e de

2012 a 2021, e para os seguintes procedimentos: colectomia parcial, colectomia total e proctocolectomia, abertas ou por vídeo.

Os artigos usados na discussão foram buscados nas plataformas SCIELO e PUBMED, com os descritores “doença de Crohn”, “cirurgia”, “tratamento farmacológico”. Artigos de outras fontes também foram incluídos, conforme sua relevância e conveniência ao tema.

3 RESULTADOS

Na plataforma TABNET, os dados consolidados estão indexados em locais diferentes, conforme os períodos que vão do ano de 1992 até 2007 e de 2008 em diante. Por isso, foi necessário tabular e somar os dados colhidos de 2002 até 2011, uma vez que o período corresponde a duas buscas diferentes.

De 2002 até 2011, foram realizadas 3.287 colectomias parciais, 272 colectomias totais, 3 colectomias por vídeo e 19 proctocolectomias. Já de 2012 a 2021, foram 2.546 colectomias parciais, 215 colectomias totais, 6 colectomias por vídeo e 6 proctocolectomias. As quantidades específicas para cada procedimento podem ser visualizadas na tabela 1 abaixo.

Nos anos de 2002 a 2011 - os que precederam a inserção dos agentes biológicos úteis na DC na RENAME, houve 3.581.internações para realização de procedimentos cirúrgicos, envolvendo colectomia parcial ou hemicolectomia, colectomia total e proctocolectomia, abertas ou por vídeo, no estado de Goiás. Nos dez anos que sucederam essa inserção, isto é, de 2012 a 2021, foram 2.773 intervenções. Isso significa uma redução de 22,56% nos procedimentos desse tipo no período.

Trata-se de uma redução importante e expressiva, que parece seguir a posição majoritária na literatura mais recente, a qual afirma serem os agentes biológicos verdadeiros modificadores do curso da doença, no caso da DC, e redutores, de forma geral, da necessidade de cirurgias, em quadros específicos, e do número de cirurgias realizadas, de forma geral.

Tabela 1. Número de cirurgias relacionadas à doença de crohn por período e quantidade¹

PERÍODO	2002 a 2011	2012 a 2021
PROCEDIMENTO		QUANTIDADE
COLECTOMIA PARCIAL	3.287	2.546
COLECTOMIA TOTAL	272	215
COLECTOMIA POR VÍDEO	3	6

PROCTOCOLECTOMIA	19	6
TOTAL	3.581	2.773

¹Dados obtidos no DATASUS

4 DISCUSSÃO

O tratamento da DC é primariamente clínico e há uma várias drogas disponíveis, atualmente, para o tratamento da doença de Crohn. A terapêutica consiste, segundo a literatura atual, em duas fases: uma de indução da remissão e uma de manutenção, levando em conta a classificação da doença conforme sua gravidade (LICHTENSTEIN et al., 2018). Na fase de indução, para casos de leve a moderados de baixo risco, pode-se utilizar corticosteroides, como a budesonina e a prednisona, com ou sem associação de sulfassalazina ou mesalazina. A boa resposta a uma dessas opções indica passagem às terapias de manutenção da remissão. Caso o paciente não responda, ou torne-se dependente de corticosteroides - de conhecidos efeitos deletérios se tomados por longo prazo, a recomendação é que se faça *step-up* da terapia, com associação de imunossuppressores, tal como a azatioprina, a 6-mercaptopurina ou o metotrexato (KUMAR et al., 2022). No caso de doença moderada a grave em atividade, entretanto, as recomendações mais recentes permitem uso direto de agentes biológicos, na estratégia *top-down* (TORRES et al., 2020). Os fármacos biológicos atualmente reomendados para o tratamento da doença de Crohn são os anti-TNF-alfa (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol), bem como os antagonistas de integrina (vedolizumabe) e da IL12/23 (ustequinumabe) (CUSHING; HIGGINS, 2021). No Brasil, pelo PCDT, estão disponíveis os amonossalicilatos (sulfasalazina e mesalazina), imunossuppressores (azatioprina e metotrexato) e a terapia biológica (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol), bem como corticosteoides (hidrocortisona, prednisona e metilprednisona (BRASIL, 2017).

O primeiro anticorpo monoclonal aprovado pelo FDA para uso na doença de Crohn foi o infliximabe, no ano de 1998, um anticorpo monoclonal quimérico cujo alvo é o TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa). Em 2002, foi produzido o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano, o adalimumabe, o qual, atualmente, é um dos fármacos mais vendidos em todo o mundo. Em 2008, aprovou-se o uso do certolizumabe pegol, com mesmo alvo terapêutico, para essa finalidade e outras doenças imunes e reumatológicas. Em 2014, o vedolizumab, que atua sobre integrinas, também foi autorizado (LU et al., 2020; QUEMEL et al., 2021). Mesmo com o avanço da terapêutica

farmacológica, no entanto, muitos casos ainda necessitam de procedimentos cirúrgicos para o tratamento (KHOUDARI et al., 2020).

As principais indicações para a realização de procedimento cirúrgico são a intratabilidade clínica, as complicações da própria doença, a gravidade da doença, a cortico-dependência (sobretudo se há comportamento estenosante) e para aqueles que possuem contraindicações importantes às opções da terapia farmacológica (ZALTMAN et al., 2017). Sabe-se, entretanto, que a maioria dos pacientes com DC necessitarão de pelo menos uma intervenção cirúrgica para tratar alguma de suas complicações ao longo de suas vidas (CUSHING; HIGGINS, 2021), em taxas que variam de 30 a 90% (KHOUDARI et al., 2020; WONG et al., 2019). Os principais procedimentos que envolvem cirurgia são, pela ordem: obstrução intestinal e estenose (54%), fístulas (28%), abscessos (7%), perfurações (4,5%), casos refratários ao tratamento clínico (3,5%); hemorragia de grande magnitude (2%), câncer colorretal (1%). Outras indicações cirúrgicas são: megacólon tóxico, estenose fibrótica sintomática, fístulas enterocutâneas com alto débito ou estenose, sintomas devido à formação de bypass (p. ex. fístula duodenal / cólon transversa), fístulas intestinais envolvendo uma grande área de intestino intacto, fístulas enterovesicais que não respondem à terapia conservadora e com infecção urinária de repetição e abscessos retroperitoneais. O tratamento cirúrgico, principalmente no caso das estenoses e da perfuração intestinal, pode envolver a ressecção do segmento intestinal afetado - colectomia parcial ou hemicolectomia, geralmente realizado por via laparotômica, com risco, em muitos casos, de complicações, sobretudo quando há outros fatores de risco (ZALTMAN et al., 2017).

A afirmação de que os agentes biológicos, como os utilizados na DC, reduziram o número de intervenções cirúrgicas nesses pacientes é controversa (WONG et al, 2019). A maior parte da literatura consultada, no entanto, afirma que a terapia farmacológica, bem como a abordagem multiprofissional da DC, parece ter possibilitado redução no número de cirurgias por DC em todo o mundo (KUMAR et al., 2022; CUSHING; HIGGINS, 2021; RODA et al., 2020). Em recente estudo de coorte observacional sobre DII, do ano de 2020 (n=140.540) , Khoudari et al (2020) encontraram redução na necessidade de cirurgias, com prevalência menor de ressecção de intestino nos tratados com imunobiológicos (9,3%) em comparação com os que não receberam esse tipo de tratamento (12,1%) (p = 0,001).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços na terapia clínica da Doença de Crohn, pelo menos um terço dos pacientes permanecem refratários às medicações disponíveis, necessitando, muitas vezes, de intervenções cirúrgicas (KUMAR et al., 2022). As intervenções mais prevalentes são para a correção das complicações de doença estenosante ou fistulosa. Estima-se que de 30 até 90% dos pacientes com essa doença necessitarão de intervenção cirúrgica pelo menos uma vez em suas vidas (WONG et al., 2019).

É fato comprovado que os agentes biológicos representaram grande melhora no tratamento e qualidade de vida de muitos pacientes com a doença de Crohn.. Houve aparente redução no número de cirurgias coloproctológicas em razão de suas complicações, segundo vários estudos (KUMAR et al., 2022). Tal redução foi encontrada nos dados coletados no presente estudo e pode ser relacionada à disseminação do uso de agentes biológicos pelos pacientes portadores dessa doença, o que se poderia deduzir, pelo menos, desde um nexos temporal. No entanto, muitas outras variáveis devem ser consideradas antes de atribuir esse avanço exclusivamente a esses fármacos, o que constitui uma limitação importante do presente trabalho. Outras doenças que também podem evoluir com essas complicações, também se beneficiaram de outras terapias mais recentes, diminuindo a necessidade de intervenções cirúrgicas. Além disso, deve-se também considerar os agravos agudos - acidentes de trânsito, ferimentos por arma branca ou arma de fogo, acidentes de trabalho etc., que também podem necessitar desse tipo de intervenção, e que seguem um dinâmica para além de qualquer parametrização.

Deve-se considerar, também, que num período de tempo de vinte anos - que é coberto pelo presente estudo, muito se avançou no tratamento clínico de várias doenças que podem necessitar de intervenções semelhantes àquelas da doença de Crohn, e que estão englobadas indiscriminadamente no presente estudo. Tal se dá por dificuldades inerentes à própria ferramenta, o DATASUS, na qual, seguindo a lógica documental brasileira, faltam muitos dados.

Não é possível, portanto, afirmar peremptoriamente que os dados aqui apresentados - embora reproduzam uma tendência de redução, representam o relatado na literatura quanto à redução da necessidade de cirurgias devido ao uso de imunobiológicos, tanto por limitações da base de dados utilizada (DATASUS), quanto por limitações inerentes à própria metodologia do presente estudo. Mais estudos são necessários para se poder afirmar que os agentes biológicos são modificadores da história natural da doença, a ponto de reduzir a necessidade de cirurgias nos portadores da DC.

REFERÊNCIAS

BRASIL, M. S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Crohn. **Portaria SAS/MS**, n. 858, 2002, 2017.

BUIE, M. et al. Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review with Temporal Analyses. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, 2022.

BURISCH, J; MUNKHOLM, P. Inflammatory bowel disease epidemiology. **Current opinion in gastroenterology**, v. 29, n. 4, p. 357-362, 2013.

CROHN, B.; GINZBURG, L.; OPPENHEIMER, G. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. **Journal of the American Medical Association**, v. 99, n. 16, p. 1323-1329, 1932.

CUSHING, K.; HIGGINS, P.. Management of Crohn disease: a review. **Jama**, v. 325, n. 1, p. 69-80, 2021.

FREEMAN, H. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 1, p. 31, 2014.

HOLKO, P.; KAWALEC, P.; PILC, A.. Impact of biologic treatment of Crohn's disease on the rate of surgeries and other healthcare resources: an analysis of a nationwide database from Poland. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 621, 2018.

KAPLAN, G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 12, n. 12, p. 720-727, 2015.

KHOUDARI, G. et al. Rates of intestinal resection and colectomy in inflammatory bowel disease patients after initiation of biologics: a cohort study. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, 2020.

KURTZMAN, D. et al. Metastatic Crohn's disease: a review and approach to therapy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 4, p. 804-813, 2014.

KUMAR, A. et al. A review of the therapeutic management of Crohn's disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 15, p. 17562848221078456, 2022.

LICHTENSTEIN, G. et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 113, n. 4, p. 481-517, 2018.

LU, R. et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. **Journal of biomedical science**, v. 27, n. 1, p. 1-30, 2020.

MENDONÇA, G. et al. Situação dos medicamentos biológicos no Brasil. **Latin American Journal of Development**, v. 2, n. 6, p. 417-430, 2020.

QUEMEL, G. et al. A importância dos biofármacos no tratamento das doenças imunológicas: Uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, p. e3610816858-e3610816858, 2021.

RODA, G. et al. Crohn's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 1-19, 2020.

TORRES, J. et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 1, p. 4-22, 2020.

WONG, D. et al. Surgery in the age of biologics. **Gastroenterology report**, v. 7, n. 2, p. 77-90, 2019.