

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XII

Capítulo 5

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO UTILIZADOS, BIOMARCADORES COMO AUXILIARES

ANA CLARA COELHO DA COSTA¹
ANTÔNIO KLEITON DE SOUSA²
FRANCISCO EDUARDO CANUTO MARTINS¹
BILL CLINTON DIVINO DOS REIS³
DANYELA MARIA LEAL ROCHA¹
ISAAC ALEF BARBOSA GOMES¹
ANTÔNIO VINICIUS VIEIRA ARAÚJO¹
CHUADÊ CACHOEIRA DO NASCIMENTO⁴
RAFAELA MARIA DA SILVA RIBEIRO¹
ISABELE ALVES DE SOUSA¹
SABRINE VITORIA DOS SANTOS RAMOS⁵
BEATRIZ DE CARVALHO OLIVEIRA¹
VANDERLENE OLIVEIRA RODRIGUES⁶
DIVA DE AGUIAR MAGALHÃES⁷
ANDRÉ LUIZ DOS REIS BARBOSA⁸

1. Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
2. Mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
3. Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Piauí – UESPI.
4. Graduada em Engenharia de Pesca pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
5. Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
6. Graduanda em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
7. Doutora pela Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO/UFPI.
8. Docente do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

Palavras-chave

Doenças Inflamatórias Intestinais; Diagnóstico; Biomarcadores.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) compõem um conjunto de patologias que acometem o trato gastrointestinal (TGI) e resultam num processo inflamatório crônico e intenso. Dentre elas, as mais relevantes são a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), que possuem semelhanças clínicas, patológicas e fisiopatológicas entre si (NAKUTIS *et al.*, 2023). Ambas podem se diferenciar de acordo com progressão, extensão da lesão, localização anatômica e tipo da resposta imunológica. A DC é caracterizada por uma inflamação transmural, atingindo todas as camadas do TGI, com maior frequência no íleo terminal, enquanto a RCU é limitada à mucosa e submucosa do cólon e reto, com um padrão inflamatório contínuo (MELO *et al.*, 2021).

Quanto à etiologia das DIIs, possuem caráter multifatorial, que envolvem predisposição genética, resposta imunológica desregulada, fatores ambientais, alterações na microbiota intestinal, dentre outras. Alguns polimorfismos genéticos podem ser observados, como nos genes NOD2, IL-23R e ATG16L1, que estão relacionados ao desenvolvimento da DC (PETAGNA *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2022). No cenário global, as DIIs afetam mais de 4,9 milhões já diagnosticados, isso em 2019, totalizando o dobro da prevalência registrada desde 1999, mostrando a progressão dessas doenças (CHANG *et al.*, 2025).

Estima-se que as DIIs atinjam aproximadamente 7 milhões de pessoas em todo o mundo (ALATAB *et al.*, 2020), alcançando uma prevalência maior que 0,5% da população de países ocidentais, tornando-se um importante problema de saúde pública mundial (DIAS *et al.*, 2019). As DIIs acometem preferencialmente adultos jovens, com maior incidência na faixa etária entre 15 e 35 anos, embora possam surgir

em qualquer idade. A DC é mais frequente em mulheres e em países ocidentais, mas tem mostrado crescimento significativo também em nações em processo de urbanização, possivelmente pela influência do Ocidente nos hábitos alimentares (GAJENDRAN *et al.*, 2019).

Nesse contexto, as DIIs podem ser caracterizadas como um problema de saúde pública, representando um importante desafio para os sistemas de saúde em escala global (GAJENDRAN *et al.*, 2019). Possui um diagnóstico lento e difícil, podendo ser confundido com outras patologias que acometem o TGI. Desta forma, é necessária uma abordagem ampla e integrada com exames laboratoriais detalhados, métodos endoscópicos com biópsia, e exames de imagem (FEUERSTEIN *et al.*, 2019).

O diagnóstico rápido, assertivo e diferencial das DIIs com outras doenças intestinais agudas e crônicas pode auxiliar em um melhor prognóstico clínico, uma vez que o tratamento será feito de forma mais rápida e eficaz, retardando a sua progressão. Assim, o papel dos biomarcadores vem sendo avaliado para aplicação em doenças inflamatórias (D'INCÀ & STURNIOLO, 2023). Alguns marcadores séricos e fecais são úteis para o prognóstico das DIIs, como PCR, VHS, hemograma, ferritina, anticorpos anti-glicano, pANCA, IL-1, IL-10, calprotectina, lactoferrina, HMGB1 e S100B (REGHEFAOUI *et al.*, 2023; GAIFEM *et al.*, 2024).

As proteínas da família S100, em especial a S100B, atuam na ligação ao cálcio em astrócitos do sistema nervoso. No caso de seus níveis estarem elevados, são reconhecidas e utilizadas como biomarcadores confiáveis de lesão tecidual, mais especificamente no sistema nervoso e, no caso das DIIs, no sistema nervoso entérico. Há estudos que associam a proteína S100B a altos níveis de lesão tecidual, podendo atuar como um padrão molecular associado a danos (MICHETTI *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi descrever e compreender através de uma revisão sistemática os fundamentos fisiopatológicos, clínicos e epidemiológicos das DIIs, o que é preciso para o diagnóstico precoce e o manejo adequado dessas patologias. O aprofundamento nesse conhecimento constitui a base para as estratégias diagnósticas e terapêuticas que serão discutidas nas seções subsequentes deste capítulo.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, descritiva e exploratória. Nesta revisão, foram utilizadas as bases de dados digitais PubMed, SciELO, *Web of Science* e Scopus para um levantamento de publicações no período de 2020 a 2025. O levantamento foi realizado em abril de 2025, com a utilização dos descritores em português e inglês: “Doença inflamatória intestinal”, “Biomarcador” e “s100”. O descritor booleano AND foi utilizado para auxiliar na busca nas bases de dados.

Foram encontrados 34 artigos. Os critérios de inclusão foram: publicações que abordassem a relação entre as proteínas da família s100 no diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais, com recorte temporal de 2020 a 2025 e artigos disponíveis na íntegra. Como critérios de

exclusão, não foram selecionadas publicações que não mencionassem no título ou resumo os três descritores propostos no estudo. Além disso, foram excluídos os artigos duplicados nas bases de dados utilizadas ou que não estivessem disponíveis na íntegra. Inicialmente, avaliou-se títulos e resumos dos artigos encontrados com a utilização dos termos e operadores citados acima.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa e seleção dos artigos, dos 34 artigos encontrados, 24 artigos foram excluídos e apenas 10 se enquadraram nos critérios, sendo analisados na íntegra para discussão neste capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca nas bases de dados PubMed, SciELO, *Web of Science* e Scopus, foram encontrados 34 artigos. Após análise dos resumos, foram excluídos 24 artigos que não estavam dentro do tema e/ou duplicados e/ou indisponíveis na íntegra, como descrito na **Tabela 5.1**. Desta forma, apenas 10 artigos se enquadraram em todos os pré-requisitos e foram escolhidos para serem analisados na íntegra, sendo seis artigos do PubMed e quatro artigos da *Web of Science*.

Tabela 5.1 Publicações encontradas e selecionadas nas bases de dados PubMed, Scopus, SciELO e *Web of Science*

Bases de Dados	Encontrados	Incluídos	Excluídos
PubMed	16	6	10
Scopus	7	0	7
SciELO	0	0	0
<i>Web of Science</i>	11	4	7

Em todos os artigos analisados foi possível observar que o diagnóstico precoce é imprescindível para um tratamento eficaz. Para isso, é

necessária a realização de inúmeros exames clínicos para chegar a um diagnóstico assertivo. Apesar de muito invasivo, o padrão-ouro utilizado para diagnosticar são a colonoscopia e a

biópsia do cólon. Portanto, o papel dos biomarcadores vem sendo avaliado para uma possível aplicação no diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais.

Michetti *et al.* (2023) discutiram o envolvimento da proteína S100B no processo patogênico das DIIs, uma vez que o sistema nervoso entérico está supostamente envolvido com a microbiota intestinal, que auxilia na modulação da resposta imunológica. Com isso, o biomarcador S100B é encontrado em níveis baixos nas amostras de pacientes saudáveis. Em contrapartida, é superexpresso em pacientes com DIIs bastante elevada, favorecendo a manutenção do processo inflamatório crônico.

No estudo de Wang *et al.* (2023), foram utilizadas técnicas de bioinformática e modelos animais para observar potenciais biomarcadores presentes nas DIIs que possam ser utilizados no diagnóstico dessas doenças. Em seus resultados, identificaram 13 possíveis biomarcadores para DC e RCU presentes no sangue periférico, dentre eles a disferlina (DYSF) e o ligante 2 da quimiocina CXC (CXCL2), que são biomarcadores cruciais nas DIIs, e a CXCL8 e a proteína S100A, que são genes que quando expressos são importantes para o diagnóstico. Por fim, os pesquisadores observaram genes ligados à progressão patológica da DC e RCU que atuam através da rede de interação proteína-proteína e detecção de complexo molecular (MCODE). Com isso, tais mecanismos possuem importância clínica no diagnóstico eficaz das DIIs.

Dentre os marcadores fecais citados nos artigos analisados, a calprotectina fecal é bastante mencionada, sendo uma proteína utilizada como marcador da atividade leucocitária, uma vez que nas DIIs ocorre um aumento do fluxo leucocitário para o local da lesão, resultando na expansão do processo inflamatório na mucosa intestinal. Em todos os artigos, foi possível obser-

var a relação em níveis aumentados de calprotectina, o que pode auxiliar na diferenciação entre condições intestinais inflamatórias e não inflamatórias, visto que tal biomarcador já é considerado um biomarcador para inflamação na mucosa gastrointestinal.

Nestler *et al.* (2024) também analisaram a calprotectina como um marcador na enteropatia inflamatória crônica (EIC) em cães, que se advém de macrófagos e granulócitos ativados. Analisando as fezes e o soro dos animais, foram detectadas altas concentrações de calprotectina. Em seus resultados, notaram que a mucosa colônica dos animais com EIC possuía altas concentrações de calprotectina, atuando como um biomarcador para tal patologia.

Outro estudo verificou a utilidade clínica de calprotectina circulante (S100A8/A9) como marcador inflamatório, sendo sugerido para doenças inflamatórias/autoimunes não reumáticas e, especialmente, para o monitoramento de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, avaliando o índice de atividade da DC. A calprotectina foi representada como um biomarcador útil para previsão de recaída e resposta à terapia após tratamento com infliximabe (MANFREDI *et al.*, 2023).

O trabalho Jurik *et al.* (2021) mostrou que nas últimas décadas houve avanços sobre as funções moleculares calprotectina, especialmente subunidades S100A8 e S100A9, demonstrando que essas subunidades apresentam propriedades imunomoduladoras intestinais. Além disso, o estudo mostra que ainda há controvérsias sobre a importância de cada subunidade na inflamação e na tumorigênese, assim, a calprotectina torna-se um biomarcador para as DIIs e pode impulsionar inovações diagnósticas e terapêuticas.

De forma semelhante, Mizoguchi *et al.* (2021) demonstraram que houve a identificação

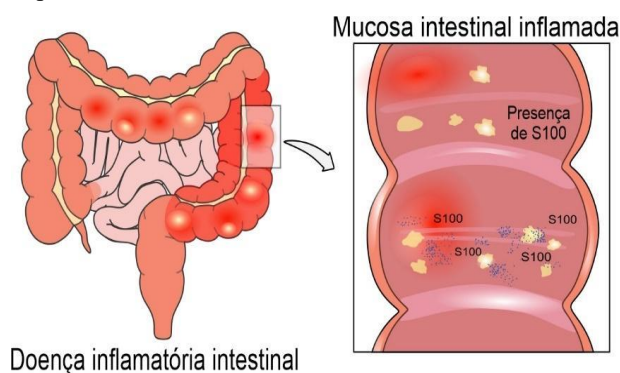
de vários biomarcadores ligados à infecção intestinal. Dentre esses marcadores, destaca-se calprotectina. O estudo coloca como limitações o falso positivo, a degradação da coleta e a variabilidade em diferentes regiões do intestino. A calprotectina pode ser utilizada no monitoramento de pacientes com DIIs. Aslan *et al.* (2023) demonstraram o processo de um aptâmetro direcionado à S100A8, demonstrando a atuação deste biossensor numa detecção rápida e precisa da calprotectina. Dessa forma, essa proteína se torna uma alternativa para o diagnóstico das DIIs.

Clough *et al.* (2024) descrevem a calprotectina como um potencial biomarcador DIIs, principalmente os monômeros S100A8 e S100A9. Esses arranjos possuem funções que estão ligadas no controle de vias intracelulares de células imunes inatas, que incluem a modulação do rearranjo citoesquelético, onde auxilia no recrutamento de leucócitos e a facilitação do transporte de ácido araquidônico para locais de inflamação, demonstrando que há dano tecidual nas DIIs. Assim, esse biomarcador pode contribuir para identificar a lesão contínua da mucosa no intestino, corroborando com os artigos descritos anteriormente.

Observou-se que as DIIs estão envolvidas na predisposição do câncer colorretal. Devido ao processo inflamatório crônico da doença, muitas células são estimuladas, logo, há uma proliferação desregulada que pode culminar no surgimento de doenças como o câncer. Por esta razão, Yuan *et al.* (2025) buscaram em bancos de dados (*Gene Expression Omnibus*) novos biomarcadores que podem ser usados para o diagnóstico da DC e aplicação na análise do câncer. Seis genes foram selecionados para avaliar sua relevância como biomarcadores em um conjunto de dados padronizados de câncer, sendo associados em 33 tipos de câncer.

Dentre os biomarcadores identificados, as proteínas da família S100 que atuam na ligação do cálcio (S100P e S100A8) podem ser utilizadas para o diagnóstico da DC (**Figura 5.1**). A proteína S100P demonstrou associação com infiltrado celular imunológico, sugerindo que o processo inflamatório crônico da DC, além de atuar na progressão da doença, pode favorecer a progressão de câncer no intestino. Com isso, ambas as proteínas S100P e a S100A8 são potenciais biomarcadores para o diagnóstico das DIIs, em especial da DC, onde seu papel também se correlaciona com o prognóstico de câncer (YUAN *et al.*, 2025).

Figura 5.1 Representação esquemática da proteína S100 expressa na mucosa intestinal inflamada



Legenda: Representação do cólon com doença inflamatória intestinal, demonstrando a presença de proteínas inflamatórias como a S100.

Zhang *et al.* (2022) objetivaram identificar potenciais biomarcadores para um tratamento mais eficaz utilizando anti-fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em pacientes com DIIs. Foram estudados 69 genes. Após uma análise de cada proteína em amostras de RCU, S100A8 e S100A9, TREM1, TRL2 e FRP1 foram identificados como genes imprescindíveis no processo inflamatório crônico. Somado a isso, todos os genes encontrados estavam relacionados com a contagem de neutrófilos. Conclui-se que alterações nesses potenciais biomarcadores as-

sociados à migração neutrofílica podem ser utilizadas de forma conjunta para um diagnóstico mais preciso das DIIs.

CONCLUSÃO

As proteínas S100B, S100A8, S100A9 e calprotectina fecal são importantes biomarcadores que podem ser utilizados para auxiliar de forma complementar no diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais, melhorando o seu

prognóstico. Mais estudos devem ser realizados utilizando tais proteínas para corroborar os resultados presentes na literatura, a fim de que essas possam ser implementadas de forma efetiva para auxiliar o diagnóstico, uma vez que um diagnóstico rápido é imprescindível para uma melhor resposta dos pacientes à terapia medicamentosa utilizada no tratamento das doenças inflamatórias intestinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALATAB, S. *et al.* The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 5, p. 17, 2020. doi: 10.1016/s2468-1253(19)30333-4.
- ASLAN, C.G. *et al.* Non-invasive detection of Crohn's disease with label-free detection of calprotectin by impedimetric aptasensor. *Electroanalysis*, v. 35, e202300119, 2023. doi: 10.1002/elan.202300119.
- CHANG, M.L. *et al.* The efficacy of traditional chinese medicine for Crohn's disease treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*, v. 34, 2025. doi: 10.15403/jgld-5729.
- CLOUGH, J. *et al.* Biomarkers in inflammatory bowel disease: a practical guide. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 17, p. 17562848241251600, 2024. doi: 10.15403/jgld-5729.
- D'INCÀ, R. & STURNIOLO, G. Biomarkers in IBD: what to utilize for the diagnosis? *Diagnostics*, v. 13, p. 2931, 2023. doi: 10.3390/diagnostics13182931.
- DIAS, C.C. *et al.* Hospitalization trends of the inflammatory bowel disease landscape: a nationwide overview of 16 years. *Digestive and Liver Disease*, v. 51, p. 952, 2019. doi: 10.1016/j.dld.2019.01.016.
- FEUERSTEIN, J.D. *et al.* Ulcerative colitis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 94, p. 1357, 2019. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.018.
- GAIFEM, J. *et al.* Uma assinatura única de glicosilação de IgG sérica prediz o desenvolvimento da doença de Crohn e está associada a anticorpos patogênicos contra manose glicana. *Nature Immunology*, v. 25, p. 1692, 2024. doi: 10.1038/s41590-024-01916-8.
- GAJENDRAN, M. *et al.* A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month*, v. 65, 2019. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004.
- HU, M. *et al.* Fucosyltransferase 2: a genetic risk factor for intestinal diseases. *Frontiers in Microbiology*, v. 13, p. 940196, 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.940196.
- JUKIC, A. *et al.* Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*, v. 70, p. 1978, 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324855.
- MANFREDI, M. *et al.* Circulating calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, v. 22, 2023. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103295.
- MELO, N.M.C. *et al.* Animal models for inducing inflammatory bowel diseases: integrative review. *Revista Ciências em Saúde*, v. 11, p. 80, 2021. doi: 10.21876/rcshci.v11i1.1056.
- MICHETTI, F. *et al.* The S100B protein: a multifaceted pathogenic factor more than a biomarker. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, 2023. doi: 10.21876/rcshci.v11i1.1056.
- MIZOGUCHI, E. *et al.* A review of selected IBD biomarkers: from animal models to bedside. *Diagnostics*, v. 11, p. 207, 2021. doi: 10.3390/diagnostics11020207.
- NAKUTIS, F.S. *et al.* Evaluation of oxidative stress in an experimental model of Crohn's disease treated with hyperbaric oxygen therapy. *Clinics*, v. 78, p. 100305, 2023. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100305.
- NESTLER, J. *et al.* Duodenal and colonic mucosal S100A8/A9 (calprotectin) expression is increased and correlates with the severity of select histologic lesions in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *BMC Veterinary Research*, v. 20, p. 393, 2024. doi: 10.1186/s12917-024-04256-9.
- PETAGNA, L. *et al.* Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*, v. 15, p. 23, 2020. doi: 10.1186/s13062-020-00280-5.
- REGHEFAOUI, M. *et al.* The role of serological markers in the prediction of disease course and response to therapy in inflammatory bowel disease. *Cureus*, v. 15, 2023. doi: 10.7759/cureus.48442.
- WANG, X.Y. & ZHANG, D. Identifying key genes to the early diagnosis of inflammatory bowel disease by integrating analysis at the blood and tissue levels. *Gastroenterology Research*, v. 16, p. 318, 2023. doi: 10.14740/gr1683.
- YUAN, T. *et al.* Identification of Crohn's disease-related biomarkers and pan-cancer analysis based on machine learning. *Mediators of Inflammation*, 2025. doi: 10.1155/mi/6631637.
- ZHANG, J. *et al.* Identified potential biomarkers may predict primary nonresponse to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Autoimmunity*, v. 55, p. 538, 2022. doi: 10.1080/08916934.2022.2103803.