Gastroenterologia e Hepatologia

Edição VII

Capítulo 9

DOENÇA DE CROHN

MATHEUS PASSOS DE MOURA[1]
GUSTAVO CUNHA GRAZIANI[1]
CAMILA SOUZA CROSGNAC[1]
GABRIEL JUBÉ DE OLIVEIRA[1]
RÔMULO DE BRITO CAVALCANTI[1]
KASSYA ALVES DE ANICÉSIO[1]
PEDRO VITOR ARTIAGA FRANCO[1]
RAYSSA ARAGÃO DE OLIVEIRA[1]
GABRIELA SANTOS ROCHA[1]
MARIA EDUARDA MELO E SILVA[1]
HERMES FERREIRA DA COSTA FILHO[1]
ANA JÚLIA CHAVES FERRO[1]
MATHEUS FILIPE OSORIO SILVA[1]
CECÍLIA UEMURA LEITE[1]
GUILHERME BRAGA SILVA[2]

1. Discente – Medicina da Universidade Federal de Jataí.
2. Docente – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Jataí

***Palavras-chave**:* Doença inflamatória; Gastroenterologia; Cirurgia.

DOI 10.59290/978-65-6029-105-8.9

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) pode ser definida como uma doença inflamatória intestinal, subgrupo patológico que também inclui a colite ulcerativa (SEYEDIAN *et al.*, 2019). É uma doença crônica e idiopática, que se caracteriza pelo acometimento segmentar, transmural e assimétrico, podendo afetar qualquer parte do tubo digestivo, com maior frequência nas partes inferiores do intestino delgado e grosso e a região perianal, causando, comumente, sintomas como diarreia, cólica abdominal, frequentemente febre e, com menor frequência, sangramento retal. A doença de Crohn possui três fenótipos principais: estrutural, inflamatório e penetrante. A DC pode ter, também, manifestações extraintestinais, sendo as principais oftalmológicas, reumatológicas e dermatológicas. No que se refere à epidemiologia, a DC tem início frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, podendo, entretanto, afetar indivíduos de qualquer idade (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017; OMS, 2024).

O diagnóstico é majoritariamente clínico e pode ser difícil, devido à natureza inespecífica e insidiosa dos sintomas da doença de Crohn. De forma geral, a confirmação diagnóstica é feita com base na sintomatologia do paciente e achados em exames de imagem (endoscopia e raio-x) (OMS, 2024). O tratamento da DC varia de acordo com a severidade, localização e subtipo da doença, de forma que o objetivo da terapêutica clínica é induzir e manter a remissão clínica, melhorando a qualidade e evitando a necessidade de tratamento cirúrgico. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017; BEMELMAN *et al.*, 2017; TORRES *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo é descrever os aspectos fisiopatológicos e epidemiológicos da doença de Crohn, seu diagnóstico e tratamento, com ênfase no manejo cirúrgico da doença em questão, descrevendo os principais métodos utilizados, indicações e complicações decorrentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de janeiro a fevereiro de 2024, por meio dos indexadores Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores: *Doença inflamatória*, *Doença de Crohn*, *Clínica* e *Tratamento*. Desta busca, foram encontrados 238 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2010 a 2023, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise) e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada, que abordassem exclusivamente a retocolite ulcerativa e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 22 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Epidemiologia; Fisiopatologia; Sinais e sintomas; Diagnóstico, Fatores de risco e diagnóstico

diferencial; Tratamento Clínico; Complicações/Abordagem Cirúrgica).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU) são as duas principais doenças inflamatórias intestinais (DII), atingindo, aproximadamente, 1 em cada 200 pessoas nos países desenvolvidos, local de maior incidência e prevalência das mesmas. Nos Estados Unidos, por exemplo, a incidência média é de 7 por 100 mil pessoas, com uma prevalência de 50 por 100 mil (SANTOS *et al.*, 2017; BRANDÃO *et al*., 2020).

No que diz respeito ao Brasil e aos demais países da América do Sul, os pacientes com doença de Crohn não são corretamente notificados, sendo assim, são considerados países de baixa prevalência, existindo uma dificuldade para definição do perfil epidemiológico dos mesmos. Contudo, existe um aumento significativo dos registros na literatura brasileira nos últimos anos (KLEINUBING JÚNIOR *et al*., 2011; ARANTES *et al*., 2017; BRANDÃO *et al*., 2020). Em relação ao perfil do paciente acometido com a doença de Crohn, a literatura sugere que em todo o mundo há uma maior prevalência em mulheres brancas, entre 20 e 40 anos, com o segundo pico da doença a partir dos 55 anos. No Brasil, estudos demonstram esse mesmo padrão, como em uma pesquisa realizada no Rio de Janeiro, que indicou que 58,92% dos pacientes eram mulheres e 41,08% eram homens (ARANTES *et al*., 2017; SANTOS *et al.*, 2017).

A respeito da classificação quanto à localização, segundo a classificação de Montreal, a mais comumente utilizada, na DC a região ileocolônica é a mais acometida, ocorrendo em aproximadamente metade dos casos, seguido pelos tipos ileal e colônica. Ademais, a respeito dos dados sobre o tratamento, estudos sugerem que a maioria das pessoas em terapia para a DC são mulheres, com idade média de 46 anos. Apesar dos avanços no manejo clínico da DC, a taxa de intervenção cirúrgica permanece alta em todo o mundo (SANTOS *et al.*, 2017; ARANTES *et al*., 2017; TAJRA *et al.*, 2023).

Fisiopatologia

Em relação aos aspectos fisiopatológicos, três fenótipos diferentes podem ser observados na doença de Crohn: inflamatório, penetrante e estenosante. A doença inicia-se no fenótipo inflamatório e, com o passar do tempo, pode evoluir para os outros fenótipos (CASTRO *et al*., 2023). As lesões presentes na DC possuem um acometimento transmural, comprometendo todas as camadas, da mucosa à serosa, geralmente restringindo-se à porção final do intestino delgado e ao cólon, mas podendo acometer qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI). Elas começam como úlceras aftoides que se expandem e se unem, formando úlceras longitudinais ou transversais e fissuras. Ao final, tem-se duas áreas afetadas separadas por uma porção não afetada, o que, com a evolução da doença, gera um aspecto de paralelepípedo (“cobblestone”) na superfície (**Figura 9.1**). Na microscopia, há agregados linfocitários na submucosa e no exterior da camada muscular própria, podendo ser encontrados granulomas (MARANHÃO *et al.*, 2015).

Ainda ao nível microscópico, a primeira linha de defesa das células da mucosa intestinal é uma única camada de células epiteliais coberta por muco, secretado pelas células caliciformes, e bactérias do TGI. Enquanto a etiologia da doença de Crohn é considerada idiopática, algumas hipóteses sugerem que a baixa expressão de genes associados a essa

secreção de muco tornam a cobertura mucosa insuficiente. Além disso, as junções intercelulares que normalmente bloqueiam a passagem de microrganismos são enfraquecidas na doença de Crohn, aumentando a permeabilidade e permitindo que antígenos alcancem a lâmina própria, resultando em uma resposta imune exacerbada (BAUMGART & SANDBORN, 2012).

Figura 9.1 Endoscopia evidenciando o aspecto de paralelepípedo ("cobblestone") das lesões



Fonte: ORTWEIN *et al.*, 2017.

Sinais e sintomas

A doença inflamatória intestinal (DII) é caracterizada por inflamação crônica do trato gastrointestinal que pode apresentar manifestações clínicas pleomórficas. As formas mais comuns são a colite ulcerosa e a doença de Crohn (NÓBREGA *et al*., 2018).

A doença de Crohn é a condição inflamatória intestinal crônica na qual todas as camadas estão envolvidas e pode haver segmentos de intestino saudável entre os segmentos do intestino doente. Essa doença afeta predominantemente a parte inferior do intestino delgado (íleo) e intestino grosso (cólon), mas pode acometer qualquer região do trato gastrointestinal. Sua localização está intimamente relacionada com a manifestação clínica e os sintomas da DC, sendo o sintoma mais comum a diarreia crônica. Com manifestação heterogênea, outros sintomas possíveis incluem dor abdominal, às vezes febre, sangramento retal, perda de apetite e perda de peso subsequente, sendo que pacientes com DC que apresentam doença ileal frequentemente apresentam manifestações sistêmicas e pacientes com DC com envolvimento do intestino delgado geralmente apresentam diarreia sem urgência (MENDONÇA *et al*., 2022; NÓBREGA *et al*., 2018).

Na colite ulcerosa, os sintomas dependem da extensão e gravidade da doença, destacando-se o sangue nas fezes como principal sintoma. Entre as demais manifestações clínicas, pode-se citar a diarreia, muco nas fezes, perda de peso, dor abdominal, astenia, sangramento retal e/ou urgência fecal, incontinência fecal e tenesmo como outros sintomas possíveis. Ademais, sobretudo durante crises graves, sintomas sistêmicos de mal-estar, anorexia, febre ou mesmo náuseas e vômitos podem estar presentes (MENDONÇA *et al*., 2022; NÓBREGA *et al*., 2018).

Diagnóstico

Semelhante ao diagnóstico de outras doenças intestinais inflamatórias, o diagnóstico da doença de Crohn (DC) é principalmente clínico, utilizando de exames de imagem e laboratoriais como suporte para definir lesões, classificar o fenótipo da doença e excluir outras causas de colite (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017; MARANHÃO *et al.*, 2015; MAGALHÃES *et al.*, 2023). Contudo, tal patologia possui um diagnóstico complexo, tanto por questões relacionadas a semelhança com outras doenças intestinais inflamatórias, quanto pela ausência de técnicas ou marcadores específicos, em alguns casos, sendo determinada como colite indeterminada (MARANHÃO *et al.*, 2015).

A identificação dos sinais e sintomas da DC é essencial para o raciocínio clínico, sobretudo identificando os que determinam a neces-

sidade de uma avaliação complementar ou indicam um quadro mais complicado: perda de peso, diarreia com sangue, deficiência de ferro e despertares noturnos. É importante relembrar que a clínica do paciente será determinada tanto pela doença inflamatória quanto pelas complicações advindas (SEYEDIAN *et al.*, 2019; FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017).

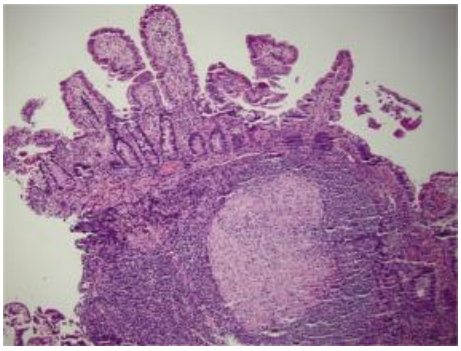
Atualmente, ainda não são conhecidos marcadores ou exames diagnósticos que sejam específicos para o diagnóstico de DC, porém, alterações persistentes em marcadores de atividade inflamatória, anemias e deficiências nutricionais podem auxiliar a confirmar um diagnóstico suspeito (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017). O hemograma comumente revêla anemia, geralmente tendo etiologia inflamatória ou por perda sanguínea. Os marcadores inflamatórios, como VHS e PCR, são importantes para avaliar o período de atividade da doença e geralmente elevam-se gradativamente em episódios de diarreia prolongada. Outra consequência que pode ser observada é a hipopotassemia (diarreia intensa), e deficiências nutricionais (ferro, vitaminas, principalmente a B12) pela dificuldade em absorção (MARANHÃO *et al.*, 2015). O exame de fezes pode ser útil para descartar causas infecciosas de colite (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017). Atualmente a pesquisa de alguns anticorpos auxilia no diagnóstico. Em até 40% dos pacientes com DC, podem ser encontrados *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA), e em até 60% *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), este com sensibilidade de 67% e especificidade de 92% (MARANHÃO *et al.*, 2015).

Os exames de imagem são de igual importância na investigação diagnóstica da doença de Crohn. A colonoscopia pode auxiliar no diagnóstico por meio da visualização da atividade inflamatória no intestino e biópsias. Outros exames de imagem eleitos são enteroscopia por balão, endoscopia por cápsula ou exames de imagem menos invasivos com enterografia por tomografia computadorizada (ETC) ou por ressonância magnética (ERM). Esses últimos possibilitam a análise de regiões não alcançadas pela endoscopia digestiva alta ou pela colonoscopia (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017; MARANHÃO *et al.*, 2015; MAGALHÃES *et al.*, 2023; SEYEDIAN *et al.*, 2019).

A DC colônica ou ileal pode demonstrar, à colonoscopia, lesões inflamatórias (apresentando eritema, aspecto friável, úlceras e erosões) distribuídas entre áreas de mucosa com aspecto normal; também podem ser vistas estenoses e fístulas. A biópsia em análise na patologia pode apresentar infiltrado de linfócitos, plasmócitos e granulócitos e distorção das criptas (abscessos, ramificações, encurtamento e atrofia) e metaplasia das células de Paneth (indica processo inflamatório crônico). Um achado bem característico, contudo, não patognomônico, da doença de Crohn são os granulomas não caseosos (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017) (**Figura 9.2**).

Em situações em que a doença está restrita ao intestino delgado, o diagnóstico pode ficar dificultado pela dificuldade em acessar essa região pelo exame da colonoscopia. Dessa forma, um importante exame seria a endoscopia por cápsula. Porém, um grande desafio deste exame é o risco de retenção da cápsula devido às estenoses que a doença pode provocar (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017).

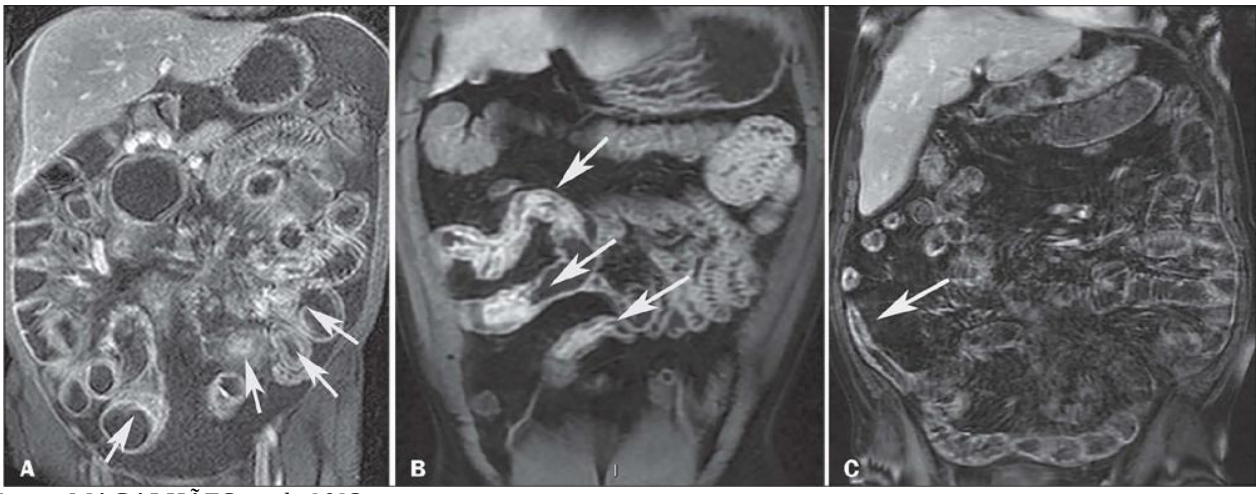
Figura 9.2 Granuloma não caseoso; Doença de Crohn



Fonte: FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017.

A ERM e ETC estão frequentemente sendo empregadas como técnicas complementares ao diagnóstico de DC. A ERM apresenta vantagem de ser um exame sem exposição à radiação e com boa qualidade nas imagens geradas, contudo, ainda tem um acesso restrito e exige um tempo prolongado de apneia, logo, é dependente da colaboração do paciente para um exame efetivo. Por outro lado, a ETC, apesar de não apresentar uma diferenciação de imagem tão refinada e expor o paciente à radiação, é um exame mais acessível, mais barato e rápido (traz mais conforto ao paciente) (MAGALHÃES *et al.*, 2023).

Figura 9.3 A: Hiper-realce assimétrico envolvendo preferencialmente a borda mesentérica das alças delgadas (setas), em T1 com supressão de gordura pós-contraste no plano coronal na ERM. B: Hiper-realce estratificado trilaminar das alças delgadas (setas), em ERM na ponderação T1 com saturação de gordura no plano coronal pós-contraste, associado a edema parietal, em paciente com inflamação ativa. C: Hiper-realce homogêneo envolvendo todas as camadas do intestino delgado (seta), associado a espessamento parietal leve sem dilatação a montante, em ERM na ponderação T1 com saturação de gordura pós-contraste



Fonte: MAGALHÃES *et al.*, 2023.

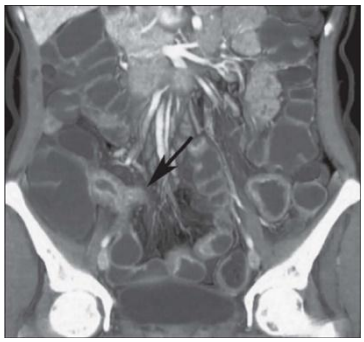
A inflamação provocada pela DC pode causar alterações visíveis pela ETC e ERM. O hiperrealce segmentar mural, quando assimétrico, é específico da doença de Crohn, o que pode ser observado na **Figura 9.3**. O espessamento parietal segmentar também pode ser encontrado na DC, contudo, quando maior que 15 mm sugere associação com neoplasia, necessitando de maior avaliação. Outras alterações que indicam inflamação e atividade da doença são edema parietal, estenose (necessita de avaliação de doença penetrante), ulce-

rações, saculações e redução do peristaltismo (MA-GALHÃES *et al.*, 2023).

O mesentério também sofre alterações devido ao processo inflamatório da DC, apresentando alterações à ETC e ERM. As mais observadas são edema/inflamação perientérica, vasos retos proeminentes, proliferação fibroadiposa e oclusão crônica da artéria mesentérica (**Figura 9.5**) (MAGALHÃES *et al.*, 2023).

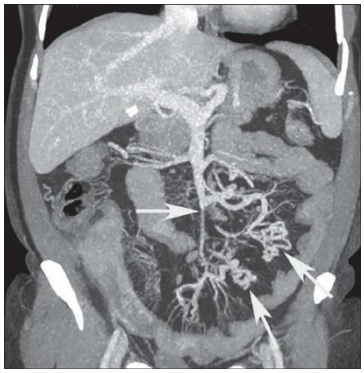
Em relação à doença penetrante, podemos encontrar alterações como o trato sinusal (descontinuidade da mucosa que termina em fundo cego na gordura perientérica) (**Figura 9.4**); fístulas simples e complexas (mais de um trajeto); massas inflamatórias, abscesso e perfurações livres (MAGALHÃES *et al.*, 2023).

Figura 9.4 Trato sinusal (seta) no íleo terminal com atividade de doença em ETC pós-contraste no plano coronal, com o uso de máxima projeção de intensidade



Fonte: MAGALHÃES *et al*., 2023.

Figura 9.5 Oclusão venosa com redução do calibre do vaso e múltiplas colaterais de aspecto crônico (setas), em ETC pós-contraste venoso no plano coronal com máxima projeção de intensidade



Fonte: MAGALHÃES *et al*., 2023.

Fatores de risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença de Crohn estão relacionados às alterações na mucosa e na microbiota intestinal, os quais são os principais aspectos envolvidos na gênese da DC. Além disso, existem fatores genéticos, socioambientais, microbiológicos e imunológicos que estão envolvidos como fatores de risco (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017; MARANHÃO *et al.*, 2015).

As alterações na microbiota intestinal que resultam em disbiose, como a elevada concentração de *Escherichia coli*, a qual é fator de risco às doenças inflamatórias intestinais (DII) como um todo, bem como o dano à mucosa intestinal, são potenciais desencadeadores da DC, sendo considerados importantes fatores de

risco. Sob o aspecto imunológico, há predomínio da resposta imune mediada por linfócitos CD4+ com perfil Th-1 e Th-17 (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017; MARANHÃO *et al.*, 2015).

Quanto aos fatores de risco genéticos, foram observados 163 lócus gênicos associados às DII, sendo 30 associados apenas à DC, os quais a maioria está relacionada à imunidade inata, autofagia e fagocitose. Também foram encontradas, por meio de mapeamentos cromossômicos específicos, alterações no gene NOD2, no qual as alterações homozigóticas apresentam um risco 20 a 40 vezes maior para o desenvolvimento da DC, enquanto as alterações heterozigóticas, de 2 a 4 vezes (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017; MARANHÃO *et al.*, 2015). A DC afeta igualmente homens e mulheres (MARANHÃO *et al.*, 2015), apesar de alguns estudos mostrarem uma predominância no sexo feminino (FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017).

Dentre os fatores socioambientais, um dos principais e mais estudados é o tabagismo. Há maior incidência de tabagistas na DC em comparação à população geral, podendo-se estabelecer uma relação de risco duplicado de desenvolvimento dessa doença entre fumantes atuais e ex-fumantes. Isso ocorre devido ao aumento das citocinas pró-inflamatórias, como interferon gama, que gera um estado inflamatório que acomete o intestino. Outros fatores que foram relacionados ao desenvolvimento da DC são: infecção por *salmonella* e *campylobacter*, especialmente no primeiro ano da doença; uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais, terapia de reposição hormonal e contraceptivos orais; exposição a antibióticos no início da vida; e dieta rica em açúcar, ácidos graxos poli-insaturados, gorduras e carne (SEYEDIAN *et al.*, 2019; MARANHÃO *et al.*, 2015; FEUERSTEIN & CHEIFETZ, 2017).

Diagnóstico diferencial

A doença de Crohn muitas vezes é confundida com a retocolite, ambas possuem características inflamatórias intestinais e acometem principalmente olhos, pele, fígado e articulações. A diferenciação deve ser bem estabelecida entre as duas doenças pela DC possuir complicações mais severas que a colite. Isso é fator primordial para o prognóstico do paciente (SEYEDIAN *et al.*, 2019). Outras doenças que também podem entrar como diagnósticos diferenciais para a DC são espiroquetoses, síndrome inflamatória intestinal pós-infecção, infecções mistas por *Clostridium difficile* e *Campylobacter* sp., relação com uso de medicamentos, colite alérgica associada à resposta eosinofílica e colite microscópica (MAGALHÃES *et al*., 2023).

Tratamento clínico

Devido à heterogeneidade genética e fenotípica da DC, é certo que nenhum medicamento pode ser utilizado para tratar todos os pacientes, pois os mesmos resultados não serão obtidos em todos os casos. A incorporação de novas classes de medicamentos para o tratamento da DC é importante e necessária para o aumento do arsenal terapêutico e para a realização da terapia direcionada, pois se sabe que uma parcela significativa dos pacientes não responde aos medicamentos disponíveis.

Doença de Crohn ativa de leve a moderada: tratamento de indução

- Derivados do ácido salicílico (aminossalicilatos): a mesalazina oral não é eficaz para induzir a remissão ou promover a cicatrização da mucosa em pacientes com DC ativa. Evi--dências conflitantes existem sobre a eficácia

dos aminossalicilatos para induzir a remissão (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Corticosteroides: a budesonida de liberação ileal, em dose diária de 9 mg por oito semanas, pode ser utilizada para induzir a remissão na DC ileocecal ativa ou na doença limitada ao íleo ou ao cólon ascendente. A prednisona na dose de 0,75 a 1 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) é indicada para induzir a remissão clínica, que deve ocorrer dentro de 2 a 4 semanas, após o que deve iniciar a retirada faseada (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Imunossupressores: o uso de monoterapia com tiopurinas, ciclosporina e tacrolimus não induz remissão em pacientes com DC luminal. O uso precoce de tiopurinas ou metotrexato parenteral mostrou boa eficácia em pacientes com DC leve a moderada recebendo glicocorticoides sistêmicos para indução de remissão, para evitar corticoterapia de longo prazo (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Probióticos e simbióticos: com base em revisões sistemáticas e meta-análises que não encontraram benefício significativo, não induzem a remissão em pacientes com DC (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

Doença de Crohn ativa de leve a moderada: tratamento de manutenção

- Derivados do ácido salicílico (aminossalicilatos): o uso de mesalazina não manteve a remissão induzida pelo medicamento. Estudos de alta qualidade não suportam seu uso nesse contexto, com base em meta-análises que não encontraram diferenças significativas nas taxas de recaída em 12 meses entre a mesalazina oral e o placebo (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Corticosteroides: o uso de corticosteroides, seja sistêmico ou de ação local como a budesonida, não é eficaz para a manutenção da remissão na DC. Estudos não encontraram evidência de superioridade *versus* placebo em diferentes intervalos de tempo (6, 12 ou 24 meses). Além disso, os corticosteroides não são considerados agentes modificadores da doença e estão associados a efeitos colaterais indesejados (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Imunossupressores: os imunossupressores azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina (6-MP) são eficazes para manter a remissão da doença de Crohn após o uso de corticosteroides sistêmicos, especialmente quando combinados com terapia biológica. A azatioprina é a primeira escolha, com uma dose de 2 a 3 mg/kg/dia, enquanto a 6-mercaptopurina (6-MP), seguida do metotrexato, é uma alternativa para pacientes intolerantes à azatioprina. A dose de 6-MP é de 1 a 1,5 mg/kg/dia, e o metotrexato é administrado inicialmente em 25 mg por semana via intramuscular, reduzindo para 15 mg/semana após três a quatro meses. Esses medicamentos são indicados para casos de resistência ou intolerância aos corticosteroides, manutenção da remissão e prevenção de recorrência pós-operatória. São seguros durante a gravidez. Os imunossupressores têm início de ação lento, requerendo cerca de 14 a 16 semanas para manifestar seus efeitos completos. Portanto, outras classes de medicamentos, como corticosteroides ou terapia biológica, são usadas para induzir a remissão (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Probióticos e simbióticos: não são eficazes para manutenção da remissão na DC, pois não há evidências convincentes que apoiem seu uso nesse contexto (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

Doença de Crohn ativa moderada a grave: tratamento de indução

- Derivados do ácido salicílico (aminossalicilatos): a mesalazina não é eficaz na indução de remissão na DC, especialmente em casos moderados a graves (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Corticosteroides: os corticosteroides sistêmicos são eficazes a curto prazo para aliviar os sintomas, sendo a budesonida uma opção (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Imunossupressores: tiopurinas, ciclosporina ou tacrolimus não são eficazes em monoterapia para induzir a remissão na DC devido ao seu início tardio de ação e à falta de eficácia comprovada (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Agentes biológicos: pacientes refratários à terapia imunomoduladora ou com características de mau prognóstico devem ser considerados para terapia biológica precoce. O uso precoce de produtos biológicos dentro de 2 anos após o diagnóstico se mostrou eficaz. O vedolizumabe e o ustecinumabe são alternativas seguras e eficazes entre as opções terápêuticas disponíveis. Os agentes anti-TNF, como infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol, devem ser considerados para tratar DC moderada a gravemente ativa ou refratária à terapia convencional. A combinação de infliximabe e tiopurinas pode ser realizada em certos casos. Vedolizumabe (agente anti-integrina) é eficaz durante a indução em pacientes com DC moderada a grave e resposta inadequada à terapia convencional ou anti-TNF. O ustecinumabe (anti-interleucina 12 e 23) é eficaz para indução de remissão em pacientes com DC moderada a grave e resposta inadequada à terapia convencional ou anti-TNF (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

Doença de Crohn ativa moderada a grave: tratamento de manutenção

- Derivados do ácido salicílico (aminossalicilatos): o uso de mesalazina não é eficaz para manutenção da remissão na DC, especialmente em casos moderados a graves (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Corticosteroides: não são eficazes para manutenção da remissão devido à exposição prolongada estar associada a vários efeitos adversos (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Imunossupressores: azatioprina, 6-MP e metotrexato podem ser considerados para manutenção da remissão em pacientes sem fatores de mau prognóstico. Em pacientes que respondem aos corticosteroides, a terapia de manutenção com tiopurinas ou metotrexato é recomendada para reduzir o risco de exacerbação (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Agentes biológicos: os agentes anti-TNF devem ser continuados durante a terapia de manutenção em casos de remissão induzida por anti-TNF. A terapia combinada de infliximabe com azatioprina é melhor que a monoterapia com infliximabe ou azatioprina. Vedolizumabe é eficaz para manter a remissão em pacientes que alcançaram remissão com este medicamento. Se a eficácia de vedolizumabe for reduzida, pode ser considerado encurtar o intervalo de infusão. Ustecinumabe é eficaz na manutenção da remissão em pacientes com DC moderada a grave refratária à terapia convencional ou anti-TNF. Se sua eficácia for reduzida, pode ser considerado encurtar o intervalo de administração (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

Tratamento da doença de Crohn perianal

- Antibióticos: metronidazol ou ciprofloxacina são eficazes para fístulas perianais

simples sintomáticas. Estudos mostraram uma redução significativa na drenagem da fístula com o uso desses antibióticos, mas as evidências ainda são inconclusivas devido a fatores de confusão (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Corticosteroides: não são eficazes no tratamento das fístulas perianais na DC. Além disso, seu uso inicial está associado a um maior risco de incapacidade decorrente da DC (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Imunossupressores: a monoterapia com tiopurinas não é eficaz para fístulas perianais complexas, exceto o tacrolimus para tratamento de curto prazo. A terapia combinada com anti-TNF pode ser considerada, mas o monitoramento cuidadoso é necessário devido aos eventos adversos (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

- Agentes biológicos: o infliximabe é utilizado como terapia de primeira linha para fístulas perianais complexas. A drenagem de abscessos deve ser feita antes do início da terapia com anti-TNF. O adalimumabe também é uma opção, e, em casos de fístulas ativas sem abscesso, a terapia combinada com um antibiótico é preferida para induzir a remissão (IMBRIZI *et al*., 2022; SOBRADO *et al*., 2016).

Complicações e abordagens cirúrgicas

O levantamento de estudos revela que após 10 anos de diagnóstico o risco de cirurgia para doenças inflamatórias intestinais é de 9,2% em pacientes com colite ulcerativa e 26,2% na doença de Crohn, apesar do tratamento medicamentoso, que inclui corticosteroides, imunomoduladores e agentes biológicos. As recomendações cirúrgicas, tanto eletivas quanto de emergência, foram desenvolvidas com base nos diferentes tipos da doença, indicações e manejo perioperatório. Principais indicações cirúrgicas incluem doença refratária ao tratamento clínico, complicações associadas e necessidade de intervenções urgentes em casos graves. A decisão sobre o tratamento deve ser tomada em conjunto com o paciente, considerando uma avaliação rigorosa de risco-benefício e suas preferências.

Para o tratamento cirúrgico da doença de Crohn, fatores como localização da doença, gravidade dos sintomas, manifestações clínicas e estado nutricional devem ser considerados, preferencialmente com uma abordagem minimamente invasiva. A otimização nutricional perioperatória é crucial, podendo ser realizada por via oral, enteral ou parenteral, de acordo com cada caso. As indicações cirúrgicas devem ser baseadas em achados clínicos e de imagem, sendo a laparoscopia a abordagem preferencial em muitos casos.

As indicações devem ser realizadas com base em achados clínicos, métodos endoscópicos e de imagem em doença clinicamente refratária; incluem pacientes com doença localizada do intestino delgado que não respondem ou não aderem à terapia medicamentosa ou que desenvolveram complicações específicas, como estenose ou fístulas. As indicações absolutas incluem perfuração, sangramento maciço, neoplasia associada, obstrução intestinal e complicações sépticas. Sempre que houver um planejamento cirúrgico deve-se mapear a recente localização e status da doença com ileocolonoscopia e/ou imagem transversal (DE CARLI, 2021).

Pacientes com doença de Crohn primária, estenosante e localizada no intestino delgado devem ser submetidos à ressecção intestinal econômica laparoscópica ou estenoseplastia videoassistida de Finney ou Michelassi, sendo a segunda opção preferível em casos de estenoses fibróticas múltiplas ou comprimento do intestino delgado preservado for curto. As

ressecções cirúrgicas também devem ser consideradas em pacientes com doença penetrante sintomática, com fístulas ou perfuração bloqueada.

Pacientes com doença recorrente podem se beneficiar da cirurgia laparoscópica. Pacientes com sangramento gastrointestinal estáveis podem ser tratados com técnicas radiológicas endoscópicas e/ou intervencionistas, enquanto pacientes instáveis geralmente devem ser submetidos à exploração cirúrgica. A dilatação com balão é recomendada para o tratamento de estenoses anastomóticas ileocolônicas com me-nos de 4 cm de extensão, sem angulação acentuada e sem fístulas associadas, e pode ser indicada para estenoses ileais acessíveis endoscopicamente (DE CARLI, 2021).

Em casos de obstrução parcial crônica, recomenda-se tratamento com ressecção do segmento intestinal afetado, *bypass* intestinal, ileostomia ou enteroplastia. Em casos de doença de Crohn limitada ao íleo distal, a cirurgia precoce pode ser considerada como uma alternativa à terapia clínica, de acordo com o risco e preferência do paciente. Pacientes com doença em ileocecal moderada recentemente diagnosticada podem receber uma ressecção cirúrgica em vez de terapia biológica ou imunossupressores após indução de remissão. A cirurgia laparoscópica deve ser oferecida como abordagem de primeira linha na cirurgia da doença de Crohn, dependendo da experiência adequada (DE CARLI, 2021).

No que tange à técnica cirúrgica, anastomoses grampeadas do intestino delgado ou ileocólicas lado a lado estão associadas a taxas mais baixas de complicações pós-operatórias do que as anastomoses término-terminais. Para pacientes com colite de Crohn, há três opções eficazes: colectomia segmentar, colectomia subtotal e proctocolectomia total. Pacientes com dois segmentos diferentes do cólon afetados por doença ativa, sem doença perianal concomitante, devem ser submetidos à colectomia total com anastomose ileorretal. Em pacientes com preservação retal e função esfincteriana razoável, a colectomia subtotal com anastomose ileorretal é uma opção viável. A proctocolectomia total está associada a um risco reduzido de recorrência da doença, mas está associada a taxas de complicações mais elevadas. Em pacientes com doença de Crohn perianal complexa, a derivação fecal pode reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Em pacientes com doença de Crohn em antro ou bulbo duodenal, a estenoplastia e a derivação em Y-de-Roux podem ser abordagens cirúrgicas eficazes. A ressecção duodenal e pancreatoduodenectomia são opções utilizadas como último recurso terapêutico (DE CARLI, 2021).

O uso prolongado de esteroides aumenta o risco de complicações cirúrgicas, como infecções e vazamentos. Recomenda-se reduzir gradualmente os esteroides sempre que possível. Pacientes com histórico recente de esteroides devem recebê-los durante a cirurgia abdominal de grande porte. Imunossupressores como as tiopurinas são seguros antes da cirurgia. A terapia biológica não precisa ser interrompida antes da cirurgia, mas é recomendado suspender por algumas semanas para reduzir o risco de complicações. A tromboprofilaxia é crucial em pacientes hospitalizados devido ao alto risco de coágulos sanguíneos. Na doença de Crohn penetrante, os principais fatores de risco incluem uso crônico de esteroides, abscessos e má nutrição.

Para a colite ulcerativa, as indicações cirúrgicas e a abordagem devem considerar refratariedade à terapia clínica, complicações associadas e impacto na qualidade de vida. A dieta e o suporte nutricional são importantes tanto no pré quanto no pós-operatório. A redu-

ção gradual de corticosteroides antes da cirurgia é recomendada, assim como a conscientização sobre as complicações associadas à supressão adrenal prolongada. A anticoagulação profilática é recomendada em pacientes hospitalizados com colite ulcerativa ativa durante crises.

A proctocolectomia restauradora com IPAA é a opção cirúrgica padrão para pacientes com colite ulcerativa refratária ao tratamento clínico (DE CARLI, 2021). Pode ser realizada de forma convencional ou mínimamente invasiva. Em casos de risco de falha da bolsa ou função inadequada, a proctocolectomia total com ileostomia terminal é recomendada. Para pacientes com displasia retal de alto grau, a proctocolectomia total com ileostomia terminal permanente é aconselhada. Complicações relacionadas ao IPAA incluem vazamentos anastomóticos, pouchite aguda, crônica e refratária e falha da bolsa. Na cirurgia de emergência para colite ulcerativa grave, uma colectomia subtotal com ileostomia final é recomendada. A deiscência do coto retal é uma complicação preocupante.

No geral, o manejo cirúrgico das doenças inflamatórias intestinais requer uma abordagem multidisciplinar para garantir o melhor seguimento possível para os pacientes, tanto em situações agudas quanto crônicas.

Ademais, foi analisado outro estudo descritivo e retrospectivo baseado na análise de prontuários de pacientes com diagnóstico de DC e acompanhados no ambulatório de DII da Faculdade de Medicina de Botucatu submetidos a cirurgias abdominais relacionadas à própria doença de Crohn que foi realizado a ressecção ileal e/ou colônica.

As complicações analisadas foram: fístulas, abscessos, deiscência da anastomose e sepse abdominal. Dados sociodemográficos (sexo, etnia, idade, escolaridade), características clínicas (IMC, idade ao diagnóstico, duração da doença, história familiar, história de tabagismo, uso de corticosteroides, imunomoduladores ou drogas anti-TNF nas 8 semanas anteriores à cirurgia, classificação de Montreal da DC) e características cirúrgicas (idade da primeira cirurgia, tempo entre o diagnóstico e a primeira cirurgia, necessidade de mais de uma cirurgia, número de cirurgias, indicação cirúrgica, tempo cirúrgico, técnica e posição da anastomose, presença de complicações e sua classificação, e tamanho da peça retirada) também foram analisados (HOSSNE *et al.*, 2018).

Dentro dessa pesquisa, foram analisados 44 procedimentos cirúrgicos de 37 pacientes, sendo 21 (56,7%) do sexo feminino, 32 (86,5%) brancos e 18 (49%) com ensino médio completo. A média de idade ao diagnóstico é de 32,5 anos (desvio padrão [DP] = 11,4); a média de idade dos pacientes na primeira cirurgia é de 35,7 anos (DP = 10,9), e a mediana do tempo entre o diagnóstico e a primeira cirurgia é de 1 ano (HOSSNE *et al.*, 2018).

O estudo mostrou que a distribuição por sexo dos pacientes é semelhante ao que se encontra na literatura, a localização ileocolônica é a mais comum entre aqueles pacientes que foram submetidos à cirurgia convencional. Ele revela que as menores taxas de complicações pós-operatórias estão ligadas a pacientes que foram submetidos a cirurgias laparoscópicas; nesse mesmo sentido, a reabordagem cirúrgica se faz mais necessária para pacientes que também foram submetidos ao tratamento convencional. A taxa de complicações demonstrada no estudo foi de 40,9% dos pacientes que foram submetidos a cirurgia, totalizando 18 cirurgias complicadas de um total de 44 realizadas.

Aliado a isso, centros especializados que possuem um corpo de médicos especializado em doença inflamatória intestinal se provaram

eficazes para uma melhora subjetiva ao longo do ano. No estudo, foi relatado que o alto índice de fístula nos pacientes tenha alguns motivos, como estado clínico grave, sintomas obstrutivos crônicos e desnutrição e operação em caráter de urgência.

Por fim, a retirada de espécimes acima de 25 cm foi associada com maiores taxas de desenvolvimento de fístulas pós-operatórias, assim como complicações gerais. Nesse sentido, o tamanho da ressecção na cirurgia convencional está diretamente ligado com a diminuição das complicações pós-cirúrgicas, sendo que quanto menor a extensão retirada menor a quantidade de cirurgias que potencialmente podem se complicar.

Em resumo, uma alternativa importante de ser ressaltada é a abordagem laparoscópica, que reduz a quantidade de pacientes que evoluem com complicações cirúrgicas por intervenção na doença de Crohn.

CONCLUSÃO

Diante da revisão realizada, é nítido que as doenças inflamatórias intestinais são condições que exigem extrema atenção por influenciar diretamente a qualidade de vida do indivíduo, contudo, grandes desafios ainda são presentes na realidade brasileira. É notável, em virtude dos resultados epidemiológicos no Brasil, que há um grande desafio no que se refere ao diagnóstico em nossa população. Diante dos dados levantados e da discussão proporcionada pela pesquisa, fica evidente a necessidade de educação em saúde, para que o paciente se conscientize sobre a presença dos sintomas e, assim, busque o atendimento médico a fim de estabelecer uma terapêutica adequada o quanto antes para o seu caso.

Essa etapa inicial é o primeiro passo para melhora na qualidade de vida de pacientes que podem desenvolver debilidades incapacitantes, com o último recurso terapêutico sendo as cirurgias complexas. A fim de otimizar o provavel desfecho de pacientes nessa condição, a apresentação dos fatores de risco, assim como da terapêutica clínica, com manejo medicamentoso e mudança de hábitos de vida, deve ser priorizada na abordagem inicial.

Em um segundo momento, uma atenção multidisciplinar é importante tanto em condições agudas quanto crônicas, em virtude das implicações psicossociais que acompanham o paciente para o restante da vida. Essa atenção integrativa também é fundamental em casos mais graves que possuem a terapêutica cirúrgica como tratamento, tendo em vista que o estudo de cada caso e suas características pode interferir positivamente, a fim de evitar complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARANTES, J.A.V. *et al.* Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with Intestinal Inflammatory Disease. Journal of Coloproctology, v. 37, p. 273, 2017. doi: 10.1016/j.jcol.2017.06.004.

BAUMGART, D.C. & SANDBORN, W.J. Crohn's disease. The Lancet, v. 380, p. 1590, 2012. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.

BELÉM, M.O. & ODA, J.Y. Doenças inflamatórias intestinais: considerações fisiológicas e alternativas terapêuticas. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v. 19, p. 73, 2014. doi: 10.25110/arqsaude.v19i1.2015.5267.

BRANDÃO, R.G.D. *et al.* Epidemiological profile and hospitalization data of patients with Inflammatory Bowel Disease. Journal of Coloproctology, v. 40, p. 209, 2020. doi: 10.1016/j.jcol.2020.05.004.

CASTRO, A.M. *et al.* Parâmetros gerais da doença de Crohn: fisiopatologia, fatores de desenvolvimento e incidência. Facit Business and Technology Journal, v. 1, 2023.

FEUERSTEIN, J.D. & CHEIFETZ, A.S. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. Mayo Clinic Proceedings, v. 92, p. 1088, 2017.

HOSSNE, R.S. *et al.* Analysis of risk factors and postoperative complications in patients with Crohn's Disease. Arquivos de Gastroenterologia, v. 55, p. 252, 2018. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-63.

IMBRIZI, M. *et al.* Second brazilian consensus on the management of Crohn's Disease in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). Arquivos de Gastroenterologia, v. 59, p. 20, 2022.

KLEINUBING JÚNIOR, H. *et al.* Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais. ABCD - Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 24, p. 200, 2011.

MAGALHÃES, F.C.B. *et al.* Doença de Crohn: revisão e padronização da nomenclatura. Radiologia Brasileira, v. 56, p. 95, 2023. doi: 10.1590/0100-3984.2022.0082.

MARANHÃO, D.D.A. *et al.* Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. Jornal Brasileiro de Medicina, v. 103, 2015.

MENDONÇA, C.M. *et al.* Inflamatory Bowel Diseases: characteristics, evolution, and quality of life. ABCD - Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 35, 2022. doi: 10.1590/0102-672020210002e1653.

NÓBREGA, V.G. *et al.* The onset of clinical manifestations in Inflammatory Bowel Disease patients. Arquivos de Gastroenterologia, v. 55, p. 290, 2018. doi: 10.1590/s0004-2803.201800000-73.

ORTWEIN, J. *et al.* The cobblestone sign in a child with Crohn's disease. Deutsches Ärzteblatt International, v. 114, 2017. doi: 10.3238/arztebl.2017.0472.

SANTOS, C.H.M. *et al.* Comparative analysis of anxiety and depression prevalence between individuals with and without Inflammatory Bowel disease. Journal of Coloproctology, v. 40, p. 339, 2020.

SANTOS, R.M. *et al.* Inflamatory Bowel Disease: outpatient treatment profile. Arquivos de Gastroenterologia, v. 54, p. 96, 2017. doi: 10.1590/S0004-2803.201700000-01.

SEYEDIAN, S.S. *et al.* A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of Inflammatory Bowel Disease. Journal of Medicine and Life, v. 12, p. 113, 2019. doi: 10.25122/jml-2018-0075.

SOBRADO, C.W. *et al.* Therapies for Crohn's disease: a clinical update. Arquivos de Gastroenterologia, v. 53, p. 206, 2016. doi: 10.1590/S0004-28032016000300016.

TAJRA, J.B.M. *et al.* Assessment of risk factors for surgery treatment of Crohn's Disease: a hospital cohort. ABCD - Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v. 36, 2023. doi: 10.1590/0102-672020230002e1730.

WU, A.A. *et al.* Factors associated with patient's preference in choosing their therapy for Inflammatory bowel disease in Brazil. Arquivos de Gastroenterologia, v. 57, p. 491, 2020. doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-86.

ZABOT, G.P. *et al.* Surgical management of adult Crohn's Disease and Ulcerative Colitis patients: a consensus from the Brazilian Organization of Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). Arquivos de Gastroenterologia, v. 59, 2022.