



Capítulo 4

DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE OS ASPECTOS CLÍNICO-DIAGNÓSTICOS

SOPHIA ALVES VIEIRA¹
PALOMA JÚLIA ANDRADE MORAES¹
VINICIUS MATIAS DE SOUZA¹
AUVIMAR MARIANO BATISTA JUNIOR¹
JOÃO PAULO DE MOURA FERNANDES¹
IASMIN DE SOUZA GUIMARÃES²
MARIA FERNANDA IZAIAS NOVAIS¹
JORGE ANDRE CARTAXO PEIXOTO³

1. *Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*
2. *Discente – Medicina da Universidade Federal de Campina Grande - Cajazeiras, Paraíba, Brasil.*
3. *Docente – Universidade Federal do Cariri – UFCA, Barbalha, Ceará, Brasil.*

Palavras Chave: Gastroenterologia; Doença inflamatória; Clínico-Diagnóstico.

DOI: 10.59290/978-65-6029-134-8.4

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória transmural que pode acometer qualquer parte do sistema gastrointestinal (da boca ao ânus), no entanto ocorre mais frequentemente no íleo terminal e no ceco. É uma enfermidade multifatorial que não possui uma etiologia totalmente elucidada, todavia os estudos indicam que fatores genéticos, ambientais e imunológicos têm uma importância significativa na sua incidência (WALFISH & ANTONIO, 2022; POUSINHA, 2015).

Os principais sintomas são diarreia, cólica abdominal (geralmente após as refeições), cansaço, eventualmente febre e sangramento retal, além de perda de apetite e de peso. Sintomas extraintestinais como artrite e lesões de pele também podem ocorrer. Ademais, outros sinais clínicos que indicam essa doença são lesões da região anal, tais quais fístulas e abscessos (Pينهو, 2024). Nessa comorbidade, há a presença de áreas de inflamação acompanhadas por úlceras, edema de mucosa, eritema e/ou estreitamento luminal, sendo essa classificada de acordo com a gravidade, a extensão e o segmento da enfermidade (IMBRIZI *et al*, 2022).

A Doença de Crohn é mais frequente na segunda e na terceira década de vida, entretanto pode ocorrer em qualquer idade e homens e mulheres são igualmente acometidos, sendo a história familiar um fator importante no aparecimento da doença.

O principal método diagnóstico é a colonoscopia e o tratamento objetiva suprimir a resposta inflamatória exacerbada. A terapêutica farmacológica é realizada com aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos e imunossuppressores e tem como objetivo a melhora clínica e da qualidade de vida dos pacientes. Ainda assim, o tratamento cirúrgico é imprescindível para tratar obstruções, complicações supurativas e

quadros clínicos que não obtêm evolução clínica favorável com os medicamentos (BRASIL, 2017).

O presente estudo teve por objetivo apresentar as principais características da Doença de Crohn, com ênfase na etiologia, epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

MÉTODO

Uma revisão de literatura foi realizada por meio de publicações científicas encontradas nos seguintes bancos de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Public Medline (PubMed), Portal de Periódicos CAPES e Scientific Electronic Library Online (SciELO), sem restrição de período. Foram também consultados os sites oficiais do Ministério da Saúde e a literatura cinzenta.

Para a busca nos bancos de dados, utilizaram-se as palavras-chave "Doença de Crohn", "etiologia", "sinais clínicos", "diagnóstico" e "Brasil". As palavras foram combinadas usando as expressões booleanas "AND" e "OR". Os critérios de inclusão definidos foram: 1) artigos completos e de acesso gratuito e 2) artigos que fossem relevantes para a pesquisa do tema. Os critérios de exclusão incluíram: comentários, cartas ao editor, estudos que não apresentaram resultados concretos ou conclusivos e artigos que não tratassem diretamente do tema central do estudo.

A pesquisa aplicou filtros nos campos de título, resumo e assunto. Após essa filtragem, os artigos selecionados foram revisados integralmente, e suas informações foram organizadas e analisadas no software Microsoft Office Word. A síntese dos dados foi feita através de uma análise descritiva e quantitativa dos estudos escolhidos, sendo os resultados apresentados de forma dissertativa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Etiopatogenia:

A etiopatogenia da Doença de Crohn é complexa e ainda não está completamente esclarecida. Entretanto, os estudos mostram que se trata de uma doença de origem multifatorial, envolvendo uma interação entre fatores genéticos, ambientais, microbianos e imunológicos, que resulta em inflamação crônica que não é adequadamente controlada pelo sistema imunológico.

Fatores Genéticos:

Diversos genes foram associados à presença das Doenças Inflamatórias Intestinais, sendo que uma parte deles é específica para a Doença de Crohn (Liu *et al.*, 2015). Esses genes desempenham um papel crucial na imunidade inata e adquirida, na composição do microbioma intestinal e na regulação imunológica. Entre os genes mais estudados está o NOD2 (CA-RD15), responsável pela codificação de uma proteína que detecta componentes da parede celular bacteriana e modula a sinalização pró-inflamatória dentro da célula. Essa proteína desempenha um papel essencial na resposta inflamatória tanto inata quanto adaptativa, que é significativo para a resposta imunológica às bactérias intestinais (Jarmakiewicz-Czaja *et al.*, 2022). Mutações no gene NOD2 estão relacionadas a uma capacidade reduzida de reconhecer diferentes patógenos bacterianos e virais no trato intestinal, o que tem sido vinculado a um maior risco de desenvolver disbiose intestinal e várias doenças inflamatórias, como a doença de Crohn (DE BRUYN E VERMEIRE, 2017).

O histórico familiar prévio da doença é um fator de risco importante, indicando um forte componente hereditário na Doença de Crohn (Amarapurkar *et al.*, 2018). Nessa perspectiva, estudos genéticos revelaram que, parentes de

primeiro grau de pacientes com a enfermidade, têm um risco significativamente maior de desenvolver a doença (JARMAKIEWICZ-CZAJA *et al.*, 2022).

Além disso, a epigenética pode ter relação com a Doença de Crohn. Alterações como metilação do DNA, modificações pós-traducionais de histonas e expressão de RNAs não codificantes, podem influenciar a expressão gênica e contribuir para a susceptibilidade à patologia. Essas modificações epigenéticas são influenciadas por fatores ambientais e podem explicar, em parte, a variação na apresentação clínica da doença (JARMAKIEWICZ-CZAJA *et al.*, 2022).

Fatores Ambientais:

Entre os fatores ambientais, o tabagismo tem sido o mais extensivamente estudado na Doença de Crohn. O tabagismo está associado a um risco duas vezes maior de desenvolver a doença, além de estar ligado a formas mais graves e refratárias da doença. Fumantes com Doença de Crohn frequentemente apresentam uma maior necessidade de intervenções cirúrgicas e têm uma resposta pior ao tratamento (MAHID *et al.*, 2006; PARKES *et al.*, 2014)

Outros fatores ambientais também estão sendo investigados. Desse modo, medicamentos como antibióticos, contraceptivos orais, aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm sido correlacionados com um risco aumentado de desenvolvimento da Doença de Crohn. A exposição a esses medicamentos pode alterar a microbiota intestinal e a função imunológica, contribuindo para a patogênese da enfermidade (ANANTHAKRISHNAN *et al.*, 2012; CORNISH *et al.*, 2008; GEVERS *et al.*, 2014).

Além disso, aspectos dietéticos têm demonstrado influência significativa. A redução da ingestão de fibras e o aumento da ingestão de gorduras saturadas estão associados a um

risco aumentado de desenvolver a Doença de Crohn. Esses fatores dietéticos podem afetar a composição da microbiota intestinal e a integridade da barreira intestinal, promovendo a inflamação crônica (ANANTHAKRISHNAN *et al.*, 2014).

Fatores relacionados à vida pré-natal e à infância também estão sendo avaliados. Exposições durante esses períodos críticos podem influenciar o desenvolvimento do sistema imunológico e a composição do microbioma intestinal, aumentando a susceptibilidade à Doença de Crohn (SINGH & BERNSTEIN, 2022).

Apesar dos estudos, os diversos fatores ambientais não são unânimes entre as populações, indicando que a interação entre genética e ambiente pode variar de acordo com contextos específicos.

Microbiota Intestinal:

A composição da microbiota intestinal desempenha um papel crucial na etiopatogenia da Doença de Crohn. Pacientes com a doença frequentemente apresentam disbiose, uma alteração na composição da microbiota intestinal, com uma redução de bactérias benéficas e um aumento de espécies patogênicas. Essa modificação pode promover uma resposta imunológica inadequada, contribuindo para a inflamação crônica (TORRES, 2017).

A interação inadequada entre o sistema imunológico e a microbiota intestinal é um componente chave na patogênese da Doença de Crohn. A disbiose pode levar à quebra da tolerância imunológica, promovendo uma resposta inflamatória exacerbada (CAPARRÓS *et al.*, 2021).

Sistema imunológico:

A inflamação na Doença de Crohn é causada por uma resposta imunológica descontrolada contra antígenos presentes no lúmen intestinal. Essa doença é caracterizada por um des-

balanceamento entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.

As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-12 (IL-12) e interleucina-23 (IL-23), estão elevadas na mucosa intestinal inflamada. Elas promovem a ativação e o recrutamento de células imunes, resultando em inflamação crônica do trato gastrointestinal.

Por outro lado, as citocinas anti-inflamatórias, que normalmente modulam a resposta inflamatória e promovem a resolução da inflamação, são deficientes ou ineficazes em pacientes com Doença de Crohn. Este desbalanceamento de citocinas contribui para a cronicidade da inflamação e o consequente dano tecidual (HODGSON, 1988).

Na Doença de Crohn, as disfunções tanto na imunidade inata quanto na adquirida são relevantes para a sua patogênese. As células imunes, como células T CD4+, T CD8+, linfócitos B e células NK, infiltram o tecido intestinal, exacerbando a inflamação. Ademais, as respostas das células T auxiliares, especificamente Th1 e Th17, são particularmente importantes na Doença de Crohn. As Th1 produzem citocinas como o IFN- γ e IL-2, enquanto as Th17 produzem IL-17, ambas contribuindo para a inflamação persistente. Este desequilíbrio entre os subtipos de células T auxiliares agrava a inflamação crônica (ZHANG *et al.*, 2014).

Na Doença de Crohn, a barreira intestinal tem sua integridade comprometida, já que o seu papel é a manutenção da homeostase intestinal, protegendo o organismo contra patógenos e substâncias potencialmente nocivas, o organismo fica mais suscetível a reações imunes. Além disso, pacientes, com a patologia, apresentam uma permeabilidade intestinal aumentada, permitindo que antígenos bacterianos e outros patógenos migrem para a lâmina própria, onde po-

Portanto, a causa específica da Doença de Crohn não é conhecida, mas certamente acomete indivíduos com predisposição genética, expostos a fatores ambientais correlacionados, o que gera uma resposta imune desregulada.

Assim, a inflamação crônica na Doença de Crohn, gerada pela interação entre os fatores discutidos nos tópicos anteriores, pode levar a complicações, como a fibrose e a formação de estenoses. A produção excessiva de matriz extracelular por fibroblastos e miofibroblastos resulta em fibrose intestinal, que pode causar estenoses e obstruções intestinais. Outrossim, fístulas e abscessos são complicações comuns decorrentes da inflamação crônica e da resposta inadequada de cicatrização (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2017)

A compreensão desses processos etiopatogênicos é fundamental para o desenvolvimento de terapias eficazes e para o manejo da Doença de Crohn.

Epidemiologia:

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) têm apresentado uma mudança em seu perfil epidemiológico. No passado foram consideradas raras em nosso território e muito mais frequentes nos países do norte da Europa e Estados Unidos (5.000 a 10.000 casos por ano). No entanto, com a implementação dos novos hábitos de vida, a ocidentalização e o tabagismo modificaram os dados e evidenciam um aumento na sua ocorrência em todo o mundo (BRITO *et al.*, 2020).

Mundialmente as DIIs são distribuídas de forma heterogênea, apresentando nos últimos anos um aumento significativo nas populações ocidentais, principalmente nos países desenvolvidos e naqueles onde as condições socioeconômicas vêm sendo melhoradas. Dessa forma, devido à escassez de dados de populações não ocidentais, as DIIs foram consideradas doença

ocidentais e pouco frequentes nos países do Oriente (MARTINS, 2014).

Nesse contexto, em países desenvolvidos, a prevalência e a incidência situam-se em torno de 50:100.000 e 5:100.000 respectivamente. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo encontrou 14,8 casos por 100.000 habitantes. A Doença de Crohn tem início mais frequentemente na segunda e na terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária (DE *et al.*, 2014).

Ademais, a Doença de Crohn é uma doença inflamatória do trato gastrointestinal que pode ocorrer em todas as idades, mas é mais comumente diagnosticada em adolescentes e jovens adultos, atingindo o pico de incidência entre 20 e 40 anos. Globalmente, a incidência e prevalência da DC estão aumentando, especialmente em países ocidentais, como o Brasil, que registrou um aumento anual de incidência de 11,1% de 1988 a 2012. Esse aumento pode estar relacionado à industrialização e ao estilo de vida ocidental, incluindo dietas pouco saudáveis. Como consequência desse aumento, os gastos com saúde também têm aumentado, chegando a estimativas significativas, como os US\$6,3 bilhões anuais nos EUA (BAËTA *et al.*, 2023).

Ao avaliar o perfil epidemiológico das DIIs no Brasil, entre os anos de 2009 a 2019, identificaram maior prevalência na região Sudeste, com 41.100 internações (45,3%), sendo que as menores taxas foram encontradas no Centro-Oeste e Norte, com 7.088 e 3.162 internações, respectivamente (BRITO *et al.*, 2020).

Desse modo, diversos estudos evidenciaram também uma prevalência das DIIs entre sexo feminino, assim como nos dados encontrados em território brasileiro (53,55% dos casos) (BRITO *et al.*, 2020).

Manifestações Clínicas:

A Doença de Crohn é caracterizada por um quadro de inflamação intestinal, que geralmente ocorre de forma crônica, mas pode englobar episódios agudos. Além disso, possui apresentações clínicas dicotômicas, com manifestações extra-intestinais, sistêmicas e complicações (Baêta *et al.*, 2023). O quadro clínico comum envolve diarreia, dor abdominal, hiperestesia cutânea abdominal, distensão do abdômen, sangramento retal, febre, perda de peso e fadiga (VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

A dor abdominal geralmente localiza-se no quadrante inferior direito (QID) ou em região epigástrica, e pode se associar à presença de uma massa no QID. Pode ser semelhante ao quadro de dor da apendicite, e acontece quando íleo e ceco são afetados pela doença (RUBIN; PALAZZA, 2006).

A diarreia, outro sintoma típico da enfermidade, possui 3 causas principais: a má absorção de solutos e sais biliares, crescimento bacteriano e perda de função da mucosa devido à inflamação. A deficiência absorptiva dos sais biliares pode levar ao quadro de esteatorreia e carência de vitaminas lipossolúveis (K, E, D, A). Em caso de afecção do intestino delgado, podem ocorrer diarreia ou fezes semissólidas, com a presença de muco, pus e/ou sangue (FRANCE; MONAHAM; SHARON, 2010).

Alguns sinais de alerta podem ser identificados em adultos, como lesões na região anal diferentes de hemorroidas, parentes de primeiro grau com Doenças Inflamatórias Intestinais (D-IIs), perda de peso de 5% do peso habitual em 3 meses, dor abdominal por mais de 3 meses, diarreia noturna, febre, ausência de dor abdominal por 30 a 45 minutos após alimentação e ausência de urgência retal (Danese *et al.*, 2015). Os sinais de alerta em crianças incluem anemia, hematoquezia e perda de peso (EL-CHAMMAS *et al.*, 2013).

As apresentações orais da DC podem ser uma manifestação inicial ou ocorrer em simultâneo ou após o início da doença. Essas afecções ocorrem devido à deficiência de micronutrientes e macronutrientes causada pela má absorção ou às reações imunológicas locais (Junqueira, 2021). Dentre as manifestações orais específicas da Doença de Crohn, podemos destacar as lesões a seguir:

- O edema labial e fissuras caracterizados pelo aumento do volume labial, com fissuras perpendiculares, rachaduras ou crostas, podendo ocorrer em apenas um ou em ambos os lábios, expandindo para regiões periorais, sem quadro de dor;

- O edema nodular que consiste no inchaço da mucosa oral, junto às áreas de fissuras e hiperplasia. Vale destacar que esse tipo de lesão costuma acometer a mucosa posterior, causando dor e afeta a fala e a alimentação;

As ulcerações lineares profundas que podem acontecer nos sulcos labiais, junto com hiperplasia da mucosa, e podem ser confundidas com aftas. Confira a **Figura 4.2** abaixo.

A mucogengivite, quando a gengiva apresenta aspecto granular e hiperplásico, podendo ou não ter ulcerações (OLIVEIRA, 2022).

Figura 4.2 Ulceração linear profunda



Legenda: Ulcerações lineares profundas na mucosa oral.
Fonte: Tan *et al.* (2016).

Nesse debate, destacam-se ainda 3 padrões de lesões orais inespecíficas da DC listadas a seguir:

- A ulceração aftosa é presente em 20 a 30% dos portadores da DC e é a lesão mais comum, sendo caracterizada por episódios frequentes de múltiplas ulcerações arredondadas na mucosa oral superficial, com halo eritematoso. Essas lesões apresentam dor e podem prejudicar a fala e alimentação;

- A queilite angular que consiste em fissuras e placas endurecidas eritematosas na comissura labial e regiões próximas, sem quadro alérgico;

- A pioestomatite vegetante, doença oral rara, com formação de pústulas, em geral, na gengiva labial, palato mole e duro, mucosas oral e labial. Pode associar-se à presença de placas vesiculares, pustulosas, exsudativas, vegetantes de coloração amarelo-esbranquiçadas (OLIVEIRA, 2022).

Manifestações extraintestinais:

Além dos sintomas comumente associados à DC, há também a recorrência de manifestações extraintestinais nos pacientes em razão da inflamação sistêmica que pode ocorrer. As lesões músculo-esqueléticas são as mais comuns, destacando-se principalmente a Artrite Periférica e a Espondilite. As manifestações oculares como irites e uveítes, embora pouco frequentes, são relacionadas à Doença de Crohn (BAËTA *et al.*, 2023).

O fígado e as vias biliares também podem estar comprometidos, o que provoca a ocorrência de Colelitíase, Esteatose Hepática, Colangite e Hepatite Crônica. As lesões de pele, como Eritema Nodoso e Pioderma Granuloso, são relatadas em casos de Doença de Crohn, bem como alterações renais, as quais podem provocar a Nefrolitíase (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

Complicações da Doença de Crohn:

Em casos mais graves, a DC pode evoluir para complicações severas. Um agravamento possível dessa enfermidade é a fístula, ou seja, a comunicação anormal entre dois órgãos. As fístulas podem ser de três tipos:

- As enteroentéricas - isto é, entre duas partes do intestino - as quais normalmente são assintomáticas;

- As enterocutâneas, entre o intestino e a pele, o que pode gerar drenagem do conteúdo presente no intestino para a pele;

- As enterovesicais entre o intestino e a bexiga -, que costumam provocar infecção urinária (PINHEIRO, 2024).

A inflamação crônica eventualmente gera fibroses no intestino, acarretando a diminuição do diâmetro intestinal e, conseqüentemente, a obstrução. Ademais, em razão do quadro inflamatório, muitas vezes os pacientes relatam dificuldades na absorção de nutrientes, desnutrição e deficiência de vitaminas. Por fim, uma das complicações mais graves da DC é a perfuração intestinal, pois nesse caso pode haver peritonite e sepse (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

Diagnóstico:

O diagnóstico da Doença de Crohn começa com a análise da História Clínica (HC) e do Exame Físico. Os principais sintomas que levam o paciente a procurar os serviços de saúde são a dor abdominal e a diarreia. Portanto, na HC é importante destacar a investigação de sintomas específicos da patologia e descartar diagnósticos alternativos (FREEMAN, 2014; VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

Além disso, é válido buscar por sintomas noturnos, uso de medicamentos, como antibióticos, intolerância alimentar, viagens, histórico familiar de doença inflamatória intestinal, tabagismo ou sintomas extra-intestinais, essas informações têm grande utilidade para o diagnóstico

diferencial da doença (FREEMAN, 2014; VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

Por outro lado, os principais sinais que devem ser buscados no Exame Físico são indicativos de instabilidade, como alterações no pulso, pressão arterial, temperatura, frequência respiratória ou peso corporal, e alterações abdominais, como sensibilidade, distensão e massas. No exame anorretal, pode-se notar a presença de fístulas, fissuras ou abscessos, que são fortes indicativos da patologia (FREEMAN, 2014; VEAUTHIER, HORNECKER, 2018).

Desse modo, é necessário uma combinação de alterações em exames endoscópicos, radiológicos e histopatológicos para confirmar a presença da patologia, visto que eles irão evidenciar a presença de inflamação granulomatosa focal no lúmen do trato gastrointestinal. Além disso, testes laboratoriais complementares podem ser realizados para avaliar a gravidade e as complicações da doença (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

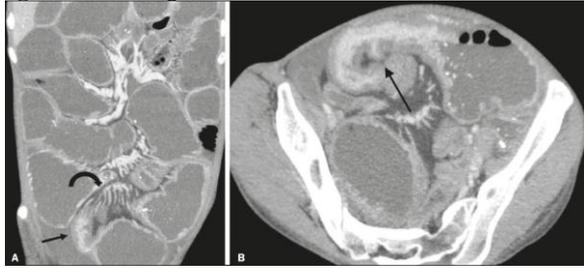
O método preferencial para avaliação de pacientes com suspeita de Doença de Crohn é a colonoscopia com intubação do íleo terminal e biópsia, permitindo a visualização direta da mucosa do reto, cólon e íleo terminal, suficiente para revelar alterações na maioria dos casos de pacientes com DIIs. Durante esse exame, são realizadas duas biópsias de cinco locais distintos, observando-se alterações como eritema, ulcerações, lesões saltadas, edema e estenose (WILKINS *et al.*, 2011; CUSHING & BRASIL, 2017; LICHTENSTEIN *et al.*, 2018; PASSOS *et al.*, 2018; HIGGINS, 2021).

A inflamação granulomatosa clássica pode não ser encontrada em todos os casos, aparecendo apenas um terço dos pacientes. Ademais,

esse método é utilizado para acompanhamento do paciente após o tratamento para avaliação de remissão da doença (WILKINS *et al.*, 2011; CUSHING, BRASIL, 2017; LICHTENSTEIN *et al.*, 2018; PASSOS *et al.*, 2018; HIGGINS, 2021).

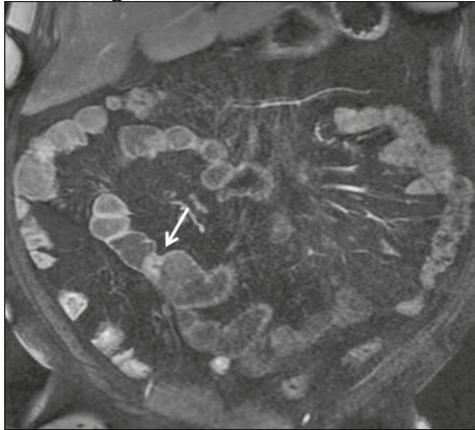
Nos cortes histopatológicos poderão ser observados acometimento transmural, padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos. Embora não exista um achado histológico característico da Doença de Crohn, o diagnóstico depende de alterações histológicas, como granulomas, infiltrado inflamatório focal de linfócitos e plasmócitos e presença de mucina nos sítios inflamatórios (BRASIL, 2017).

Os exames de imagem são relevantes para a avaliação da extensão da doença e do comprometimento intestinal, critério crucial na escolha do método terapêutico. Dependendo de aspectos como idade, disponibilidade de recursos, fenótipo da doença e tolerabilidade, sugere-se a realização de radiografia de trânsito de delgado, enterotomografia computadorizada (entero-T-C) - veja a **Figura 4.3** - ou enterorressonância magnética (entero-RM), assim como evidenciado na **Figura 4.4**. Os fatores observados nesses testes incluem espessura da parede intestinal, atenuação da parede, intensidade e padrão do realce parietal, extensão de comprometimento, presença de estenoses e dilatação pré-estenótica, presença de lesões saltadas, fístulas e abscessos, ingurgitamento da *vasa recta*) Tj obte p! Qfouf *! qspnjf sb pl ebl hpsevst n ftfou s jdb! adenopatia mesentérica, trombose venosa mesentérica e envolvimento extraintestinal da doença (BRASIL, 2017; CANTARELLI *et al.*, 2020; SANTOLIN *et al.*, 2023).

Figura 4.3 Imagem de Entero-TC

Legenda: A. Imagem coronal de entero-TC, após aplicação de contraste, revela espessamento parietal estenosante com hiper-realce da mucosa em íleo distal (seta reta) e ingurgitamento de vasos retos, sinal do pente, (seta curva). B. Imagem axial de entero-TC do mesmo paciente, mostrando espessamento estenosante do íleo distal (seta reta).

Fonte: Cantarelli *et al.*, 2020.

Figura 4.4 Imagem de Entero-RM

Legenda: Imagem de entero-RM após injeção de contraste gadolínio demonstra estenose focal (seta) e dilatação de segmento pré-estenótico.

Fonte: Cantarelli *et al.*, 2020.

Exames laboratoriais também são úteis para o diagnóstico e acompanhamento da doença. Nos exames de sangue, geralmente são detectada anemia, tanto por perda sanguínea, quanto pela má absorção gerada pela patologia, leucocitose, devido à inflamação, hipopotassemia, em casos de diarreia severa, e diminuição dos valores de vitamina B12, pela má absorção. Fatores que podem estar aumentados são a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e a Proteína C Reativa (PCR) (MARANHÃO *et al.*, 2015; BERNSTEIN *et al.*, 2015).

Por fim, os testes coprológicos e a coprocultura de rotina podem ser solicitados para descartar diagnósticos de diarreia infecciosa, como a infecção por *Clostridium difficile*, além de outras bacterioses, viroses ou parasitoses. Também é útil solicitar a pesquisa de sangue oculto nas fezes e leucócitos fecais. A lactoferrina e a 2-antitripsina podem ser utilizadas para avaliar a presença de inflamação intestinal, embora dificilmente disponíveis em países em desenvolvimento. A calprotectina, um teste simples e disponível, pode ser avaliado para acompanhar a atividade inflamatória da doença (BERNSTEIN *et al.*, 2015).

Tratamento:

O tratamento da Doença de Crohn (DC) se baseia, principalmente, na terapêutica dos sintomas, não existindo, até o momento, um método eficiente capaz de curar o paciente. O manejo da doença pode apresentar alterações e adições de fármacos, doses e posologias dependendo do nível de progressão da DC no paciente. Cada um desses manejos possui objetivos diferentes, podendo variar entre tratar a fase aguda, obter a remissão dos sintomas e manter essa remissão (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

O principal tratamento farmacológico utilizado é a corticoterapia, sendo utilizado em todos em casos leves, moderados e graves da doença, apesar de não ser indicado para manutenção da remissão da DC ou para tratamentos de longo prazo, devido ao vasto número de efeitos colaterais desses medicamentos quando administrados continuamente, como insônia, hipertensão, aumento do peso, hiperglicemia e edema. O fármaco de escolha nessa terapia é a prednisona oral, sendo utilizada principalmente nas dosagens de 40 a 60 mg, 1x ao dia, com a dose reduzida gradualmente em uma escala de 5 mg por semana, a partir da 3ª semana, possuindo papel de destaque na conduta

de pacientes com sintomas leves, moderados e graves (GOMOLLÓN *et al.*, 2016).

A Budesonida de liberação ileal controlada (*Entocort®*) também tem grande eficácia na corticoterapia em casos leves e moderados da DC, sendo administrada por via oral (VO), 9 mg, por até 8 semanas, sendo utilizada, principalmente, quando se objetiva minimizar ao máximo os efeitos sistêmicos dos corticóides, devido à sua baixa biodisponibilidade (10-20 %) e efeito tópico ileal e colônico direito (VE-AUTHIER & HORNECKER, 2018).

Por possuir um efeito rápido e altamente eficaz, a Hidrocortisona é o corticosteróide utilizado no tratamento da DC grave e fulminante, sendo administrada por via intravenosa (IV), com dosagem de 100mg, de 8/8h. Apesar de ser capaz de induzir uma melhora significativa, esse fármaco provoca frequentemente efeitos indesejados a médio e longo prazo, devendo ser substituído pela Prednisona VO após a melhora clínica e retomada da via (BRASIL, 2017).

A Sulfassalazina - *um anti-inflamatório não-esteroidal* - tem um importante papel na terapia adjuvante da DC colônica, sendo o medicamento de escolha no início do tratamento de casos leves a moderados, administrada VO na dosagem de 3-6 g/dia, variando conforme a tolerância do paciente. Em casos de desenvolvimento de intolerância ao uso por causa de alergias, Discrasias Sanguíneas, Pancreatite, Hepatite ou dor abdominal, o fármaco pode ser substituído pela Mesalazina, um derivado do mesmo princípio ativo, na dosagem de 4g/dia (LICHTENSTEIN *et al.*, 2018).

Em casos moderados a graves, com ou sem presença de fístulas, os imunomoduladores são fármacos utilizados, sendo escolhidos especialmente para manutenção da remissão, destacando-se a Azatioprina (AZA) - *um análogo da tiopurina* - como fármaco de escolha, sendo administrada IV, em dose única diária de 2,0 a 2,5

mg/kg. Em casos de resposta ineficaz da terapia à Azatioprina, mesmo após 10 semanas de uso adequado, associa-se o Alopurinol, um inibidor da xantina oxidase capaz de auxiliar, por desvio metabólico, a ação das tiopurinas, sendo administrado via oral na dose de 100mg/dia, com redução posterior da dose da AZA pela metade. Em casos de histórico de efeito adverso ou hipersensibilidade à AZA deve-se optar pelo Metotrexato semanal, administrada via intramuscular, em doses de até 25 mg/semana (PACOSTA *et al.*, 2017; SANTOLIN *et al.*, 2023).

Em pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com corticosteróides, tiopurinas ou Metotrexato opta-se pela terapia com Antifator de Necrose Tumoral (anti-TNF), sendo utilizados principalmente em casos graves e com fístulas perianais da DC, com o Infliximabe como fármaco de escolha. Quando combinados com os imunomoduladores, observa-se uma eficácia terapêutica ainda maior desses medicamentos, revelando um importante papel de sinergismo entre os dois modelos de terapia. Os anti-TNF são capazes de promover uma resposta positiva na saúde do paciente em até 2 semanas após o início da terapia, sendo ainda mais eficazes se aplicados nos primeiros 2 anos (NGUYEN; SINGH; SANDBORN, 2020).

A intervenção cirúrgica é reservada, principalmente, para os casos de Doença de Crohn com presença de fístulas sintomáticas, volumosas e associadas à diarreia ou ao supercrescimento bacteriano intestinal. Opta-se pela drenagem cirúrgica de abscessos maiores que 5 mm, sendo essa intervenção indispensável nesses casos, por ser uma condição para o início do tratamento com anti-TNF ou imunomoduladores. A presença de fístulas de alto débito requer, normalmente, abordagens cirúrgicas, destacando-se como as principais o desvio intestinal

proximal, a ressecção do segmento afetado e o fechamento da fístula (BUIRAGO *et al.*, 2023).

Em gestantes, é necessário prolongar ao máximo os períodos de remissão, devendo a gestação ser planejada para esses períodos, devido à relação da DC com o abortamento, desnutrição e parto pré-termo. O tratamento da DC em gestantes possui ressalvas quando comparado com o de adultos comuns, destacando-se a contraindicação absoluta do Metotrexato e a reposição do ácido fólico durante o uso da Sulfasalazina, com dose segura deste medicamento estabelecida em até 3g/dia (NGUYEN *et al.*, 2016).

Em pacientes pediátricos, o tratamento da DC costuma ser mais agressivo, principalmente quando utilizada a associação entre imunomoduladores e corticosteróides, preferindo-se a monoterapia com imunomoduladores, se em fase precoce da doença. A corticoterapia pode interferir diretamente na puberdade do paciente pediátrico, principalmente quando associada aos distúrbios intestinais e alimentares provocados pela Doença de Crohn. A terapia com o anti-TNF é aprovada apenas a partir dos 6 anos de idade, não havendo indicação segura para pacientes mais jovens. O escalonamento da terapia de pacientes pediátricos é a mesma que a preconizada para adultos, adicionando-se, apenas, a utilização da terapia nutricional polimérica para suprir as perdas nutricionais advindas da DC, com o intuito de garantir um crescimento adequado e saudável a esses pacientes (BRASIL, 2017; VEAUTHIER & HORNECKER, 2018).

CONCLUSÃO

A partir dos aspectos delineados pelo estudo foi possível concluir que a Doença de Crohn está intimamente relacionada aos comportamentos alimentares da sociedade e ao uso de tabaco, apesar de ser uma doença multifatorial. Ademais, ficou claro que se trata de uma patologia considerada emergente em todo o mundo com o crescimento da prevalência da inflamação crônica em todos os países ocidentais, sobretudo, o Brasil.

Também, evidenciou-se que não existe relação étnica-racial para o acometimento da enfermidade e que o diagnóstico dela envolve uma boa História Clínica e o Exame Físico para sua suspeita, haja vista que os sinais e sintomas precoces da doença (diarreia, dor abdominal e sangramento retal) são inespecíficos para outras doenças do trato gastrointestinal. Assim, é necessário um compilado de achados endoscópicos, radiológicos e histopatológicos para confirmar a presença da inflamação com auxílio de enterotomografias e, por vezes, enterorressonâncias magnéticas.

Por fim, fica evidente a necessidade de mais pesquisas científicas sobre a doença em questão para agregar novas perspectivas terapêuticas eficazes na erradicação dos fatores que predis põem e mantém contínua o processo inflamatório no sistema digestivo, bem como traçar novas hipóteses sobre a etiologia, explorando os aspectos fisiopatológicos que influem no padrão de acometimento das Doenças Inflamatórias Intestinais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAPURKAR, A. D. *et al.* Risk factors for inflammatory bowel disease: A prospective multi-center study. *Indian Journal of Gastroenterology*, v. 37, n. 3, p. 189-195, 1 maio 2018. DOI: 10.1007/s12664-018-0850-0

ANANTHAKRISHNAN, A. N. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Annals of Internal Medicine*, v. 156, n. 5, p. 350, 6 mar. 2012. DOI: 10.1059/0003-4819-156-5-201203060-00007

ANANTHAKRISHNAN, A. N. *et al.* Long-term Use of Aspirin and Risk of Crohn Disease. *Gut*, v. 63, n. 5, p. 776-784, 1 maio 2014. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305304

BAÊTA, O. M. *et al.* Doença de Crohn - uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, fisiopatologia e patogênese, fatores de risco, diagnóstico clínico, diagnóstico imagiológico, manifestações extra intestinais, tratamento, nutrição e dieta. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 4, p. 17438-17454, 14 ago. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-265

BERNSTEIN, C. *et al.* World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines Doença Inflamatória Intestinal. [S. l.: s. n.], 2015. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000660

BRITO, R. C. V. D. *et al.* Doenças inflamatórias intestinais no Brasil: perfil das internações, entre os anos de 2009 a 2019. *Revista Educação em Saúde*, v. 8, n. 1, p. 127-135, 13 jul. 2020. DOI: 10.29237/2358-9868.2020v8i1.p127-135

BUITRAGO, B. *et al.* Manejo cirúrgico da Doença de Crohn: indicações, técnicas de abordagem e cuidados pós-operatórios. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 3, p. 13603-13618, 26 jun. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-407

BURLIN, S. *et al.* Does examiner experience have on the reproducibility of the method? *Radiologia Brasileira*, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 13-18, 2017. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0131

CANTARELLI, B. *et al.* Functional bowel symptoms in Crohn's disease: a cross-sectional imaging techniques. *Radiologia Brasileira*, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 38-46, 2020. DOI: 10.1590/0100-3984.2018.0096

CAPARRÓS, E. *et al.* The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 103, n. 9, p. 2394-2400, set. 2008. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x

CORNISH, J. A. *et al.* The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 103, n. 9, p. 2394-2400, set. 2008. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x

CUSHING, K.; HIGGINS, P. D. R. Management of Crohn Disease. *JAMA*, [s. l.], v. 325, n. 1, p. 69, 2021. DOI: 10.1001/jama.2020.18936

DANESE, S. *et al.* Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease. *JPJCE*, v. 1, p. 60-66, 2015. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv067

Opinion on Therapeutic Targets, v. 21, n. 12, p. 1123-1139, 2 nov. 2017. DOI: 10.1080/14728222.2017.1397627

DE, D. *et al.* Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS no 966, de 2 de outubro de 2014. [s. l.: s. n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/doencacrohn.pdf>>. Acesso em: 29 Maio 2024.

EL-CHAMMAS, K. *et al.* Red flags in children with chronic abdominal pain and Crohn's disease: a single center experience. *The Journal of pediatrics*, v. 162, n. 4, p. 783-787, 2013. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.09.014

FRANCES, D.; MONAHAN, F.; SHARON, A. Problemas do intestino. In: MONAHAN, F.; SANDS, J. K.;

NEIGHBORS, M.; MAREK, J. F.; GREEN, C. J. Enfermagem médico-cirúrgica: perspectivas de saúde e doença. 8 ed. Loures, Portugal: Lusodidacta, 2010. p. 1284-1291.

FREEMAN, H. J. Natural history and long-term follow-up of Crohn's disease. *Gastroenterology*, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 31, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.31

GEVERS, D. *et al.* The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease. *Gastroenterology*, v. 146, n. 3, p. 382-392, mar. 2014. DOI: 10.1016/j.gastro.2014.02.005

GOMOLLÓN, F. *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Management of Crohn's Disease. *Gastroenterology*, v. 146, n. 3, p. 312-327, mar. 2014. DOI: 10.1016/j.gastro.2014.02.005

INTERNATIONAL COLON IBIOPROFILING GROUP. The International Crohn's and Colitis Biomechanical Study. *Gastroenterology*, v. 146, n. 3, p. 328-337, mar. 2014. DOI: 10.1016/j.gastro.2014.02.005

IMBRIZI, M. *et al.* The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease. *Gastroenterology*, v. 146, n. 3, p. 382-392, mar. 2014. DOI: 10.1016/j.gastro.2014.02.005

JARMAKIEWICZ-CZAJA, S. *et al.* Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes*, v. 13, n. 12, p. 2388, 16 dez. 2022. DOI: 10.3390/genes13122388

JUNQUEIRA, A. H. Uma visão geral das manifestações orais de doenças gastrointestinais. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 3, n. 7, p. 11-25, 2021. DOI: 10.36557/2674-8169.2021v3n7p11-25

KUMAR, V.; ABBAS A. K.; ASTER, J. C. Robbins & Cotran Patologia - Bases patológicas das doenças. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

LICHTENSTEIN, G. R.; *et al.* The Treatment-Naive Microbiome in New-Onset Crohn's Disease. *Gastroenterology*, [s. l.], v. 113, n. 4, p. 481-517, 2018. DOI: 10.1038/ajg.2018.27

LIU, J. Z. *et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics*, v. 47, n. 9, p. 979-986, 20 jul. 2015. DOI: 10.1038/ng.3359

MAHID, S. S. *et al.* Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 81, n. 11, p. 1462-1471, 1 nov. 2006. DOI: 10.4065/81.11.1462

MARANHÃO, D. D. de A.; VIEIRA, A.; CAMPOS, T. de. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *J. bras. med.*, [s. l.], v. 103, n. 1, 2015.

MARTINS, K. R. Doenças inflamatórias intestinais na região Sudeste do Brasil: um estudo retrospectivo. *Repositorio.ufu.br*, 2017. DOI: 10.14393/ufu.te.2017.124

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. [S. l.: s. n.], 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA Nº 14, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf>.

OHVZFO; OAI /TJOHI /T/TBOECPSO; X /K/ Qptjujpo.joh! Ui fsbqjft! jo! u! N bobhfn fou pg Dspi o! E jtfbtf! Clinical Gastroenterology and Hepatology, v. 18, n. 6, p. 1268-1279, maio 2020. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.10.035

NGUYEN, G. C. *et al.* The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*, v. 150, n. 3, p. 734-757.e1, mar. 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.003

OLIVEIRA, A. A. *et al.* Manifestações orais e maxilofaciais da doença de Crohn: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, p. e442111335459-e442111335459, 2022. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35459>

PAPACOSTA, N. G. *et al.* DOENÇA DE CROHN: Revista de Patologia do Tocantins, v. 4, n. 2, p. 25-35, 20 jun. 2017. DOI: 10.20873/ufu.2446-6492.2017v4n2p25

PARADIS, T. *et al.* Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 5, p. 2506, 2 mar. 2021. DOI: 10.3390/ijms22052506

PARKES, G. C.; WHELAN, K.; LINDSAY, J. O. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 8, n. 2, p. 828-831, ago. 2014. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.02.002

PASSOS, M. A. T.; CHAVES, F. C.; CHAVES-JUNIOR, N. THE IMPORTANCE OF COLONOSCOPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva : ABCD*, [s. l.], v. 31, n. 2, 2018. DOI: 10.1590/0102-672020180001e1374

PINHEIRO, P. Doença de Crohn: sintomas, causas e tratamento. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/gastroenterologia/doenca-de-crohn/#:~:text=Os%20sinais%20e%20sintomas%20mais%20%C3%ADpicos%20da%20doen%C3%A7a>>. Acesso em: 11 jun. 2024.

POUSINHA A. C. P. Doença de Chron pediátrica: influência da nutrição entérica na microbiota. 2015. f. 40. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Lisboa Faculdade de medicina clínica universitária de pediatria, 2015.

ROCHA, V. S. *et al.* Panorama epidemiológico de internações por doença inflamatória intestinal no Brasil por região e unidades federativas, entre os anos de 2018 e 2022. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 1, p. 5407-5431, 2024. DOI:10.34119/bjhrv7n1-439

RUBIN, E.; PALAZZA, J. P. Doença intestinal inflamatória. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.;

SCHWARTING, R.; STRAYER, D. *Patologia: Bases clínico-patológicas em medicina*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 710, 725-730.

SANTOLIN, L. *et al.* Doença de Crohn - uma revisão. *Cuadernos de Educación y Desarrollo*, [s. l.], v. 15, n. 12, p. 15973-15994, 2023. DOI: 10.55905/cuadv15n12-047

SCHOULTZ, I.; KEITA, A. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells*, v. 8, n. 2, p. 193, 22 fev. 2019. DOI: 10.3390/cells8020193

SINGH, N.; BERNSTEIN, C. N. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal*, v. 10, n. 10, p. 1047-1053, 19 out. 2022. DOI: 10.1002/ueg2.12319

TAN, C. X. W. *et al.* Gastrointestinal diseases and their oral-fungal microbiome. *Journal of Oral Microbiology and Immunology*, v. 221, n. 12, p. 794-799, dez. 2016. DOI: 10.1038/sj.bdj.2016.954

TORRES, J. *et al.* Efeito da dieta na doença inflamatória intestinal. *Revista Brasileira de Gastroenterologia*, v. 51, n. 1, p. 285-291, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1

WALFISH, A. E.; ANTONIO, R. Doença de Crohn. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArios-gastrointestinais/doen%C3%A7a-inflamat%C3%B3ria-intestinal/doen%C3%A7a-de-crohn>>.

What are tight junctions? Microbiology institute, 2024. Disponível em: <<https://www.mbi.nus.edu.sg/mbinfo/what-are-tight-junctions/>>. Acesso em: 24 jun. 2024.

XIA, J.; JIANG, W.; LI, Y. Q. The role of tight junctions in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, v. 17, n. 12, p. 1365-1375, 2011.

ZHANG, Y.-Z.; LI, Y.-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 1, p. 91, 2014. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91