

Capítulo 6

DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO, DOENÇA DE CROHN E DOENÇA CELÍACA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ANA CLARA ALEXANDRE GUIMARÃES¹
ANA TERESA MORAIS MARTINS¹
BEATRIZ SANTOS DE CASTRO GADELHA¹
BIANCA SANTOS DE CASTRO GADELHA¹
CARLOS CAUÊ ROLIM DE SOUSA¹
DAVI DE ABREU BARROS¹
GUILHERME SÁVIO LIMA FROTA¹
IAGO HOLANDA ARRAIS¹
IOHANNA BARBOSA COMIN NUNES¹
JOÃO PEDRO FERNANDES ALVES DA COSTA¹
MARIANA RODRIGUES UCHÔA¹
NATAN OLIVEIRA MAIA¹
REBECA LOPES PINHEIRO¹
THAÍS STUDART DE OLIVEIRA¹

1. Discente - Medicina do Centro Universitário Christus.

Palavras-chave:

Doença de Crohn; Doença celíaca; Doença do refluxo gastroesofágico.

INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBPCP), as doenças inflamatórias intestinais (DII) atingem mais de 5 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, observa-se o aumento dos casos nos últimos anos, gerando um alerta para o crescimento da prevalência desses males no país, com uma maior incidência em adolescentes e adultos na faixa etária de 15 a 40 anos. No Brasil, a prevalência alcança cerca de 100 casos para cada 100 mil habitantes no sistema público de saúde (BRITO *et al.*, 2023). Elas são caracterizadas, principalmente, por uma inflamação crônica em diferentes partes do corpo, resultando em sintomas debilitantes e impactando significativamente na vida cotidiana dos pacientes. As DII representam um grupo de afecções intestinais inflamatórias crônicas idiopáticas. Uma das principais categorias de doenças é a doença de Crohn (DC) (BRITO *et al.*, 2023). A patogênese dessa DII não está completamente compreendida, demonstrando a necessidade de pesquisar mais sobre a temática.

Além disso, há outras doenças importantes a serem descritas, como a doença celíaca e a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Em relação à primeira, ela é uma reação exagerada do sistema imunológico ao glúten, proteína encontrada em cereais como trigo, centeio, cevada e o malte (MS), que atinge pessoas de todas as idades, mas compromete principalmente crianças de 6 meses a 5 anos. Já o DRGE possui alta prevalência, acometendo cerca de 25% da população mundial, sendo uma das enfermidades mais comuns em todo o mundo. O tratamento preconizado é o farmacológico e consiste no alívio dos sintomas, porém, o uso crônico da farmacoterapia convencional causa diversos efeitos adversos com diferentes níveis de gravidade (SILVA, 2020). Dessa forma, devido à alta prevalência e carência de in-

formações sobre o assunto, o objetivo deste capítulo é esclarecer uma visão sobre fisiopatologia, sintomatologia, diagnóstico e tratamento relacionados a essas doenças do sistema gastrointestinal.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura sobre doença de Crohn, doença celíaca e doença do refluxo gastroesofágico, utilizando artigos disponíveis nas bases de dados PubMed e SciELO. Foram empregados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) "Crohn disease", "Celiac disease", "Gastroesophageal Reflux" para a pesquisa de artigos científicos. Para a doença de Crohn, a doença celíaca e a doença do refluxo gastroesofágico, foram encontrados, respectivamente, 67.368, 30.234 e 38.481 artigos, dos quais foram identificados, por essa ordem, 47, 32 e 37 produções, sendo submetidos aos critérios de seleção.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos científicos publicados no período compreendido entre os anos de 2019 e 2023, abrangendo idiomas como inglês e português, e que abordam a temática escolhida para o presente estudo. Foram excluídos deste estudo os artigos publicados fora do período determinado e que não abordaram a temática estabelecida. Após a aplicação dos critérios de seleção, foram escolhidos 12 artigos para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doença do refluxo gastroesofágico

A DRGE é uma condição crônica comum que afeta o trato gastrointestinal, causando sintomas frequentes e, geralmente, típicos da condição. Esse quadro ocorre devido a um mau funcionamento do músculo esfíncter esofágico inferior, responsável por normalmente manter a parte final do esôfago fechada, prevenindo o refluxo de alimentos e ácido gástrico para

dentro do esôfago. Quando um indivíduo engole, esse esfíncter relaxa, permitindo a passagem de alimentos para dentro do estômago. No entanto, se esse relaxamento persistir por mais tempo que o necessário, o conteúdo gástrico pode retornar para o esôfago, pois o músculo não está se contraindo adequadamente. Tal doença é geralmente diagnosticada pelos sintomas típicos e, caso ainda haja dúvida no diagnóstico, por exames laboratoriais. Para prevenir essa doença, é necessário compreender os fatores que podem desencadear ou agravar essa condição, os quais podem ser externos ou internos. Ademais, essa doença pode ser tratada por via medicamentosa, cirúrgica ou mecânica, dependendo da gravidade do quadro, presença de outras condições médicas associadas e o desejo do paciente em optar por um tratamento mais breve ou não (LYNCH & CLARKE, 2016).

Fisiopatologia

Sob condições fisiológicas normais, o bolo alimentar percorre o esôfago e é direcionado para o estômago sem grandes complicações; entretanto, quando um paciente apresenta a DRGE, tal trajeto não transcorre de maneira adequada (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021). Na DRGE, a pessoa afetada possui o músculo esfíncter esofágico inferior, localizado na porção distal do esôfago e desempenhando um papel fundamental na prevenção do refluxo. Neste contexto, há uma redução na sua pressão, comprometendo sua contração muscular e evidenciando a presença de uma hipotonia verdadeira desse músculo. Essa condição permite o regresso do conteúdo presente na cavidade gástrica, como ácido gástrico e bile, para o esôfago (LYNCH & CLARKE, 2016).

Outros fatores que podem causar esse quadro incluem o relaxamento transitório do músculo esfíncter esofágico inferior, o lento

esvaziamento gástrico, desencadeando distensão gástrica e, analogamente, causando episódios de relaxamentos anormais do músculo mencionado. Além disso, a hérnia de hiato, caracterizada pela migração de uma parte do estômago para a cavidade torácica através do esôfago, devido a uma ruptura ou enfraquecimento do ligamento frenoesofágico, também pode contribuir para esse quadro. Esse ligamento, que normalmente impede que o músculo citado desenvolva uma pressão negativa, tem sua eficiência comprometida pela fissura, facilitando a ocorrência de refluxos (DOMINGUES & MORAES FILHO, 2021).

Com a DRGE presente, os conteúdos ácidos entram em contato com a parede interna do esôfago, que, por não apresentar um revestimento apropriado para comportar substâncias ácidas, sofre alterações em sua parede esofágica. Normalmente, o esôfago possui um pH igual ou acima de 7, especialmente durante a deglutição, mas diante da presença da DRGE, surgem outros sintomas (LYNCH & CLARKE, 2016).

Sintomatologia e diagnóstico

A doença do refluxo gastroesofágico possui um principal sintoma bem característico, a azia, que muitas vezes é acompanhada da regurgitação, podendo desencadear sintomas como tosse, rouquidão e dor de garganta. Nessa circunstância, a exposição prolongada ao refluxo, precursor da azia, pode gerar a manifestação de outros sintomas, como esofagite, estenose esofágica, úlceras, esôfago de Barrett, uma condição potencialmente associada ao desenvolvimento do câncer de esôfago (LYNCH & CLARKE, 2016).

Além disso, é possível observar formas de expressão extraesofágicas da DRGE, como laringite, tosse crônica, asma e erosões dentárias. Distintas manifestações, prevalência e

intensidade dos sintomas variam conforme hábitos, idade, índice de massa corporal, gatilhos dietéticos, condições médicas independentes e associadas. A título de exemplificação, em alguns estudos, é possível observar maior ocorrência de sintomas de refluxo após o consumo de alimentos ácidos, ricos em gordura e irritantes, observados em pacientes diagnosticados com esofagite erosiva e refluxo não erosivo, ambas manifestações da DRGE. Essa constatação evidencia uma correlação entre o início ou agravamento dos sintomas da condição e a dieta consumida pelos pacientes (CHEN *et al.*, 2023).

Também nota-se uma prevalência significativa da doença do refluxo gastroesofágico na população asmática, muitas vezes manifestando-se de forma assintomática ou com sintomas não tradicionais. A asma, por sua vez, é uma condição que possui fatores, como tosse e esforço respiratório, que exacerbam os sintomas da DRGE (GRANDES *et al.*, 2022).

O diagnóstico da patologia mencionada geralmente se baseia nos sintomas apresentados pelo paciente; no entanto, em casos em que estes persistem por um período prolongado ou quando o tratamento convencional não demonstra eficácia, são necessários exames complementares, tais como endoscopia com biópsia, pHmetria e manometria (LYNCH & CLARKE, 2016).

Tratamento

O tratamento da doença do refluxo gastroesofágico prioriza a redução da produção de ácido gástrico, alcançada por meio da administração de medicamentos. Entre eles, destaca-se os anti-histamínicos, em especial o bloqueador de histamina-2, os inibidores da bomba de prótons, frequentemente utilizados para um tratamento mais rápido de úlceras, e os antiácidos, como o hidróxido de magnésio,

indicados para sintomas mais leves (VAKIL & MEGRAUD, 2007).

Contudo, em situações em que os pacientes não toleram os medicamentos, apresentam hérnia, sangramento ou úlceras, a melhor alternativa para o tratamento é a cirurgia por laparoscopia, conhecida como funduplicatura. No entanto, é importante mencionar que essa alternativa pode apresentar complicações pós-cirúrgicas, como dificuldade de engolir e uma sensação de distensão e desconforto abdominal após as refeições. Quando há estenose esofágica, outra alternativa para tratar a doença é a utilização de dilatadores, como balões e tubos.

Além disso, no caso de o paciente apresentar o esôfago de Barrett, são necessários tratamentos que reduzem a camada de células anômalas. Nesse contexto, abordagens como ablação com laser, crioterapia e ablação por radioterapia são consideradas (LYNCH & CLARKE, 2016).

Doença de Crohn

A doença de Crohn, um tipo de doença inflamatória intestinal (DII), é uma condição inflamatória crônica imunomediada causada pelo desequilíbrio do sistema imune, havendo acúmulo de células T inflamatórias e suas citocinas pró-inflamatórias, o que resulta em dano ao tecido intestinal, podendo envolver qualquer parte do trato digestório, mas principalmente no íleo, ceco e colo. A inflamação na doença de Crohn é caracteristicamente assimétrica e segmentar, podendo ser vistos granulomas epitelioides em alguns pacientes e, se não controlada, pode gerar complicações como a formação de estenoses, fístulas e abscessos e até induzir a aparição de neoplasias pela lesão crônica ao trato gastrointestinal. Essas e outras complicações da doença impactam negativamente na qualidade de vida do paciente, sendo

necessários o diagnóstico e o controle precoce da doença de Crohn (GARCIA *et al.*, 2022).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença de Crohn ainda não foi totalmente definida, no entanto sabe-se que envolve uma combinação de fatores genéticos, ambientais, microbiológicos e imunológicos que promovem disfunção da barreira intestinal e inflamação nos tecidos a partir do acúmulo ou maior atividade de células T inflamatórias e suas citocinas pró-inflamatórias no tecido do sistema digestório (GOMEZ-BRIS *et al.*, 2023).

Esse processo se inicia com o reconhecimento de antígenos a partir de receptores de reconhecimento presentes nas células da imunidade inata, que, uma vez ativadas, provocam inflamação ao liberar citocinas e quimiocinas, ativando a cascata do complemento e fagocitando patógenos e restos celulares. Algumas células do sistema imunológico inato captam, processam e apresentam antígenos para ativar a resposta imune adaptativa, agindo como células apresentadoras de antígenos (APCs). A imunidade adaptativa, representada pelas células TCD4 (helper) e TCD8 (citotóxica) e as células B, depende da apresentação do antígeno pelas APCs e do ambiente de citocinas gerado pela resposta inata (GOMEZ-BRIS *et al.*, 2023).

Após o reconhecimento e ativação do antígeno, as células TCD8 diferenciam-se em TCD8 efetor e as TCD4 em uma variedade de fenótipos distintos: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, ThF e células T reguladoras (Treg), havendo normalmente maior número de células Th1 e Th17 na doença de Crohn, com liberação de suas citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α), interferon (IFN- γ) e IL-17 (GOMEZ-BRIS *et al.*, 2023).

Cada um desses tipos celulares tem uma função diferente, sendo as células Th1 responsáveis por promover apoptose, inflamação de células intraepiteliais e estimulação de macrófagos e neutrófilos. Já as células Th17 controlam a proliferação e diferenciação de linfócitos, macrófagos e neutrófilos, combatem infecções e controlam a manutenção da barreira intestinal. No entanto, alterações no número e nas funções das células Th17 podem promover inflamação descontrolada e mediar o desenvolvimento da doença de Crohn (GOMEZ-BRIS *et al.*, 2023).

Em pacientes com doença de Crohn há aumento do número de células Treg, caracterizadas pela secreção das citocinas anti-inflamatórias IL-10, IL-35 e TGF- β , que promovem supressão das respostas imunológicas e manutenção da tolerância periférica e da homeostase imunológica, ao limitar a ação das células TCD4 inflamatórias, impedindo a autoimunidade. Tal aumento pode ser resultado de um mecanismo compensatório para tentar controlar a resposta imune pró-inflamatória exacerbada, pelo papel protetor dessa célula na inflamação intestinal grave (GOMEZ-BRIS *et al.*, 2023).

Ademais, a inflamação também é capaz de perturbar a estabilidade da composição microbiana causando disbiose nos pacientes acometidos pela doença. No entanto, acredita-se que o compartimento microbiano contribui, pelo menos parcialmente, para a inflamação quando fatores adicionais do hospedeiro estão presentes. Sendo assim, alguns autores propõem que a disbiose também esteja ligada à falha do tratamento e à recorrência pós-operatória na doença de Crohn (CAPARRÓS *et al.*, 2021).

Diagnóstico e sintomatologia

A metodologia diagnóstica da doença de Crohn é fundamentada na interpretação de fatores conjuntos, como o quadro clínico, a sin-

tomatologia, a história ressaltada na anamnese, além da possibilidade de efetivação de demais exames para a exclusão de enfermidades similares, a exemplo da colonoscopia com biópsia. Dito isso, é importante ressaltar que o teor crônico da doença de Crohn permite a conclusão de sintomas que se manifestam de forma persistente ou de longa duração, com episódios mais intensos e outros mais brandos (AMBROGINI JÚNIOR *et al.*, 2018).

Diante disso, entre os possíveis achados no exame físico, é viável ressaltar alterações no ânus associadas a dor e abscessos, além de quadros abdominais, a exemplo da identificação de massa palpável, distúrbios do ritmo intestinal e dores locais. O paciente portador da doença de Crohn também pode apresentar notórios emagrecimento, diarreia e episódios de febre (AMBROGINI JÚNIOR *et al.*, 2018).

Acerca dos exames solicitados, além do hemograma e dos testes de função renal, é fundamental solicitar exames que permitam a diferenciação entre as demais doenças do trato gastrointestinal, como a retocolite ulcerativa; a princípio, o exame pANCA, tradicionalmente aumentado na retocolite ulcerativa, o ASCA, geralmente aumentado na doença de Crohn, além do PCR, indicador de infecção do organismo, elevado na forma ativa da doença de Crohn. A realização de exames de fezes também é importante para a detecção da forma ativa da enfermidade, a exemplo da calprotectina fecal e da lactoferrina (AMBROGINI JÚNIOR *et al.*, 2018).

Testes radiológicos podem ser realizados, como o raio-x simples de abdome, tomografia e ressonância magnética. A interpretação deles é um potente auxiliador na diferenciação do diagnóstico da doença de Crohn quanto ao de retocolite ulcerativa, visto que a identificação de trajetos fistulosos na visualização da região anal é uma característica tradicionalmente atre-

lada a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa não é uma enfermidade fistulizante (AMBROGINI JÚNIOR *et al.*, 2018).

A colonoscopia é um elemento diagnóstico de destaque nas DII, a exemplo da doença de Crohn, visto que permite a visualização do colo, além do íleo terminal, porção mais acometida na doença. Sob essa abordagem, também pode ser efetivado o uso de cápsula endoscópica, dispositivo engolido pelo paciente que permite a efetivação de fotografias para amplo estudo da mucosa intestinal. Devido à elevada espessura da tecnologia, o possível grau de estenose no trato gastrointestinal em um paciente pode evoluir para obstrução intestinal por intermédio do uso da cápsula, fator que justifica sua contra indicação caso haja evidência de estenose (AMBROGINI JÚNIOR *et al.*, 2018).

Tratamento

A aplicação medicamentosa referente ao tratamento da doença de Crohn é dirigida à cicatrização da mucosa do trato gastrointestinal, sendo viável a aplicação de medicamentos como a sulfassalazina, a qual apresenta maior aplicabilidade em infecções no intestino grosso e dose usual de 3 a 4 gramas por dia para indução de remissão, além de efeitos colaterais de abrangência renal e intestinal, como deficiência de ácido fólico, fator que denota a necessidade de efetivação de exames periódicos pelo paciente. Além disso, pode ser aplicada a mesalazina, a qual contém unicamente a porção ativa da sulfassalazina, sendo mais facilmente tolerada e com menos efeitos colaterais (AMBROGINI JÚNIOR *et al.*, 2018).

Na doença ativa leve a moderada, referente ao uso de corticosteroides, o tratamento com prednisona oral (1 mg/kg/dia) pode ser empregado até a resposta clínica, quando então se passa a fazer o desmame. Diante disso, é im-

portante ressaltar que os efeitos colaterais incluem o aumento de peso, edema, labilidade emocional, psicose, acne, Cushing, osteoporose, entre outros. Corticosteroides são eficazes na indução da remissão da doença de Crohn, mas não são uma boa opção para manutenção (AMBROGINI JÚNIOR *et al.*, 2018).

A abordagem medicinal baseada no uso de imunossupressores também é viável, a exemplo da azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina e metotrexato. O agrupamento das tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina) apresentam efeito desejado com pico de ação em 3 meses, não sendo tão eficazes na indução de remissão em pacientes com doença ativa. Além disso, há maior risco de câncer de pele não melanoma e linfoma não Hodgkin atrelado ao seu uso. Outros conhecidos efeitos colaterais são alterações de enzimas hepáticas, neoplasia e depressão medular. A dosagem usual da azatioprina é de 2 a 2,5 mg/kg/dia e da 6-mercaptopurina 1 a 1,5 mg/kg/dia, com abordagem iniciada em doses menores, escalonado de acordo com a normalidade do hemograma de controle. A ciclosporina não apresenta a boa perspectiva usual para tratamento de manutenção, mas apresenta bons resultados a médio e longo prazo na doença de Crohn refratária e fistulizante, com doses normalmente usadas entre 2 a 4 mg/kg/dia, via intravenosa, em infusão contínua, por 1 a 2 semanas, seguidas da administração oral da droga na dose de 6 a 8 mg/kg/dia. O metotrexato atua na síntese de DNA, agindo sobre citocinas e mediadores inflamatórios, sendo o principal substituto das tiopurinas. Os efeitos colaterais incluem náuseas, diarreia, estomatite, diarreia e toxicidade medular (AMBROGINI JÚNIOR *et al.*, 2018).

A metodologia cirúrgica no tratamento também é incluída como abordagem medicinal adequada ao paciente com doença de Crohn, apresentando como indicações cirúrgicas co-

muns: intratabilidade crônica, presença de displasia ou neoplasia, além de cenários de emergência, a exemplo da perfuração intestinal e abscesso intra-abdominal. No acometimento do intestino delgado, pode ser necessário ostomia protetora de anastomose e, havendo múltiplas estenoses, pode-se realizar estenoplastias sem ressecção intestinal. Na doença de Crohn do intestino grosso, as técnicas mais usadas são proctocolectomia, colectomia segmentar e colectomia total com ileorretoanastomose (AMBROGINI JÚNIOR *et al.*, 2018).

Doença celíaca

A DC é uma condição sistêmica com predisposição genética, predominantemente manifestada como uma enteropatia autoimune, desencadeada pela ingestão de glúten. O glúten, um complexo de proteínas de armazenamento, é encontrado principalmente em cereais como trigo, cevada, centeio, e aveia (esta última considerada relativamente segura para indivíduos com DC). Essas proteínas devem ser totalmente excluídas da dieta desses indivíduos devido à sua resposta imune prejudicial.

Além da predisposição genética, associada à presença de anticorpos circulantes específicos e haplótipos de antígeno leucocitário (HLA-DQ2 ou HLA-DQ8), fatores externos como disbiose da microbiota intestinal e infecções virais também atuam como elementos desencadeadores dessa patologia. O diagnóstico abrangente da DC é desafiador e geralmente envolve testes sorológicos, genéticos e biópsia duodenal para confirmar a presença da doença (CAIO *et al.*, 2019).

Fisiopatologia

Na DC, os peptídeos de glúten alcançam a lâmina própria, onde residem as células apresentadoras de antígeno (APC), por meio de um aumento na permeabilidade do intestino del-

gado induzido por infecção intestinal, medicamentos ou disbiose intestinal. Os peptídeos são então desamidados pela transglutaminase tecidual (tTG), o que aumenta significativamente a estabilidade do complexo glúten-MHC, intensificando sua imunogenicidade (CAIO *et al.*, 2019).

Na lâmina própria, as APCs apresentam esses peptídeos de glúten desamidados ligados a um MHC específico de classe II codificado pelos haplótipos HLA-DQ2.5, DQ2.2 e DQ8 (glicoproteínas apresentadoras de antígenos). Apenas esses haplótipos se ligam aos peptídeos desamidados do glúten, tornando sua presença necessária para o desenvolvimento da patologia. No entanto, não é uma condição suficiente para o diagnóstico, uma vez que, apesar de cerca de 90% dos pacientes com DC expressarem HLA-DQ2.5 e cerca de 10% expressarem HLA-DQ2.2 ou HLA-DQ8, esses haplótipos também são encontrados em 40% da população em geral, sendo importante para a exclusão de DC (CAIO *et al.*, 2019).

Além disso, nos pacientes com DC, os linfócitos T CD4+ ativados promovem a diferenciação de linfócitos B em células plasmáticas e liberam citocinas pró-inflamatórias, como interferon- γ e interleucina-21, que ativam linfócitos T CD8+ intraepiteliais. Há ainda a liberação da interleucina-15, que promove a diferenciação intraepitelial de linfócitos T CD8+ em um fenótipo citotóxico semelhante a células NK, danificando os enterócitos. Ademais, os linfócitos T CD4+ ativados secretam fator de necrose tumoral- α , contribuindo para a destruição da lâmina própria e gerando uma hiperplasia das células epiteliais (CAIO *et al.*, 2019).

Diagnóstico e sintomatologia

Quando sintomáticos, os pacientes com DC podem apresentar uma sintomatologia ampla, o

que dificulta bastante o diagnóstico. As manifestações clássicas são principalmente diarreia crônica, dor abdominal e perda de peso. No entanto, em alguns indivíduos, pode ocorrer uma apresentação paradoxal em relação aos sintomas mais comuns, manifestando-se, por exemplo, como constipação crônica e obesidade. Quando a doença é manifestada de forma extraintestinal, suas repercussões mais comuns incluem osteopenia, anemia, artralgia, fadiga e sintomas neurológicos, como ataxia de glúten (lesão autoimune do cerebelo induzida pela ingestão de glúten) e neuropatia periférica. É importante destacar que os sintomas da DC variam de acordo com a faixa etária, sendo as manifestações gastrointestinais clássicas mais frequentes em crianças, enquanto os adultos geralmente apresentam poucos sintomas (CALADO & MACHADO, 2021).

A triagem da doença é recomendada para pacientes sintomáticos, com evidências laboratoriais de má absorção, fadiga inexplicável, úlceras bucais recorrentes, distúrbios ósseos metabólicos ou sintomas neurológicos inexplicáveis. Além disso, pacientes com diabetes tipo 1 (DM1) ou doença autoimune da tireoide, bem como crianças e adolescentes com cromossomopatias, devem ser considerados para a triagem, devido à maior prevalência de DC nesses grupos, especialmente nos dois primeiros (CALADO & MACHADO, 2021).

O diagnóstico da DC é baseado em testes sorológicos e genéticos, além da biópsia duodenal. Inicialmente, deve-se realizar a medição de IgA e anti-tTG IgA. Em caso de resultado positivo, o paciente deve ser submetido a uma endoscopia digestiva com biópsia duodenal para confirmar o diagnóstico de DC (Marsh 2-3) ou de DC potencial (Marsh 0-1). Se o resultado for negativo, mas houver alta suspeita de DC, o teste genético de HLA é indicado para excluir a suspeita de DC. No entanto, quando o

teste HLA é positivo, há a indicação de endoscopia digestiva com biópsia duodenal. Os achados histológicos da lesão são caracterizados por um processo inflamatório crônico e atrofia das vilosidades intestinais, juntamente com um infiltrado linfocitário no epitélio e na lâmina própria, com predominância de linfócitos T e plasmócitos, respectivamente (CALADO & MACHADO, 2021).

Tratamento

O tratamento da DC é pautado, basicamente, em dieta sem glúten vitalícia, sendo recomendada para DC clássica, não clássica, soronegativa, DC potencial - pacientes soropositivos com mucosa duodenal normal (Marsh 0) ou linfocitose intraepitelial (Marsh 1) - sem hiperplasia de cripta ou atrofia de vilosidades) sintomática e dermatite herpetiforme ou ataxia de glúten (lesão autoimune do cerebelo, induzida pela ingestão de glúten, que se manifesta com sorologia típica e marcha anormal, coordenação muscular e controle fino dos movimentos voluntários, bem como atrofia do cerebelo na ressonância magnética) (CALADO & MACHADO, 2021).

No caso de pacientes que evoluíram para DC refratária (RCD) (persistência da má absorção clínica e da atrofia das vilosidades), a distinção dos seus dois tipos é imprescindível para o tratamento, uma vez que este é diferente para cada um. A RCD do tipo I é caracterizada por linfócitos intraepiteliais fenotipicamente normais com policlonalidade do receptor de células T e é responsiva a esteroides e budesonida, ou imunomoduladores como a azatioprina. Enquanto a RCD do tipo II é mais agressiva, e é caracterizada por linfócitos aberrantes que apresentam um rearranjo do receptor monoclonal, não responde aos esteroides, não deve ser tratada com azatioprina, uma vez que pode levar à um risco aumentado de ente-

ropatia, podendo exigir tratamento com cladribina ou um transplante autólogo/alogênico de medula óssea. O direcionamento da IL-15 é uma estratégia terapêutica promissora (CALADO & MACHADO, 2021).

Pacientes com DC, especialmente pacientes de longa data e não tratados, apresentam maior risco de enteropatia e adenocarcinoma do intestino delgado em comparação com a população geral (CALADO & MACHADO, 2021).

CONCLUSÃO

Ante o exposto, entre as diversas patologias que podem acometer o trato gastrointestinal, a DRGE, a DC e a doença de Crohn se destacam como exemplos comuns.

Observa-se, atualmente, um aumento no número de casos de doença celíaca em todo o mundo. Pesquisas científicas têm demonstrado a alta prevalência da enfermidade entre os povos expostos ao consumo de alimentação rica em glúten, como é o caso do Brasil. Embora amplamente conhecida em outros países, no Brasil, a falta de divulgação tem resultado em baixa taxa de diagnósticos, sendo estimado pela Federação Nacional de Celíacos do Brasil (FENACELBRA), que, em 2023, cerca de 2 milhões de brasileiros tenham a doença (1% da população) e que 75 % dos acometidos não estão diagnosticados.

Nesse contexto, é possível concluir que a DC é uma enteropatia autoimune sensível ao glúten, cuja ingestão, somada à presença de um conjunto de fatores genéticos e externos, pode ocasionar a resposta autoimune ocorrida na parede interna do intestino delgado, resultando em processo inflamatório e atrofia das vilosidades, com redução de absorção de nutrientes. O diagnóstico pode se revelar desafiador pois a DC apresenta sintomas variados, requerendo testes sorológicos, genéticos e biópsia duodenal, essenciais para uma identificação precisa.

O tratamento principal para a maioria das variedades consiste em uma dieta sem glúten vitalícia, ao passo que para casos de DC refratária (RCD), além da dieta, são necessárias intervenções terapêuticas específicas, a exemplo da utilização de esteroides e/ou imunomoduladores, ou mesmo transplante autólogo/alógeno de medula óssea. O entendimento da fisiopatologia e o tratamento adequado é essencial para reduzir complicações e garantir melhor qualidade de vida aos pacientes celíacos.

De incidência ainda maior é a DRGE. O Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva estima que 12% da população brasileira seja acometida, em termos gerais, afetando até 20% da população ocidental, constituindo a doença esofágica mais comum encontrada na prática médica.

Em linhas gerais, a DRGE é uma condição caracterizada pelo retorno do conteúdo gástrico, em especial ácido gástrico e bile, para o esôfago. Sua fisiopatologia revela alterações no funcionamento do esfíncter esofágico inferior, resultando em uma redução na sua pressão e hipotonia muscular. Além disso, fatores como relaxamento transitório do esfíncter, lento esvaziamento gástrico e hérnia de hiato contribuem para o quadro. A exposição prolongada a substâncias ácidas provoca mudanças na parede interna do esôfago, desencadeando sintomas como azia, regurgitação, tosse, rouquidão e dor de garganta.

Outras manifestações de sintomas da DRGE podem ser laringite, tosse crônica, asma e erosões dentárias. A prevalência e a intensidade dos sintomas são influenciadas por diversos fatores, como hábitos, idade, índice de massa corporal e dieta. O diagnóstico, frequentemente baseado nos sintomas, pode requerer exames complementares, a exemplo de endoscopia com biópsia, pHmetria e manometria.

O tratamento da DRGE visa reduzir a produção de ácido gástrico, empregando medicamentos como anti-histamínicos, inibidores da bomba de prótons e antiácidos. Para casos mais complexos (intolerância aos medicamentos, hérnias, úlceras e sangramentos), a cirurgia por laparoscopia (funduplicatura) é indicada, contudo, podem surgir complicações pós-cirúrgicas. Alternativas incluem dilatadores (balões e tubos) para estenose esofágica, e, para o esôfago de Barrett, ablação com laser, crioterapia e ablação por radioterapia.

No que concerne à doença de Crohn, é possível concluir que se trata de uma patologia inflamatória intestinal crônica caracterizada por alterações numéricas e funcionais dos linfócitos T, principalmente das células Th17, cujos fatores causais ainda não são totalmente esclarecidos, e, caso não tratada, pode evoluir para abscessos, estenoses, fístulas e obstruções intestinais. Além disso, constata-se que há um mecanismo compensatório mediado pelas células Treg em pacientes acometidos por essa doença, a fim de evitar autoimunidade.

O diagnóstico abrangente diversas etapas, entre elas: exame físico, o qual permite investigar alterações no ânus e no abdômen; perda de peso, febre, diarreia; testes como PANCA, ASCA, PCR, além de testes radiológicos cujos resultados viabilizam diferenciar doença de Crohn de retocolite ulcerativa.

Acerca do tratamento, recomenda-se o uso de antimicrobianos como sulfassalazina, ou, preferencialmente, mesalazina. Ademais, utiliza-se corticoesteroides, apesar de apresentarem diversos efeitos colaterais, ressaltando a necessidade de acompanhar a evolução do paciente. Por fim, a intervenção cirúrgica também pode ser enquadrada nas formas de tratamento em casos de neoplasias ou em cenários de emergências, havendo técnicas cirúrgicas específicas para os intestinos delgado e grosso.

Com isso, conclui-se que é necessário divulgar as principais características dessas doenças gastrointestinais para a população, atividade que compõe o principal objetivo deste

capítulo, devido à elevada prevalência e ao impacto dessas patologias no bem-estar social, a fim de amenizar a escassez de informações acerca desses assuntos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMBROGINI JÚNIOR, O. *et al.* Manual de gastroenterologia para clínicos e residentes. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.
- BRITO, C.A.A. *et al.* multicentre study of the clinical and epidemiological profile of inflammatory bowel disease in northeast Brazil. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, v. 16, p. 87, 2023. doi: 10.2147/CEG.S411936.
- CAIO, G. *et al.* Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*, v. 17, p. 142, 2019. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
- CALADO, J. & MACHADO, M.V. Celiac disease revisited. *Portuguese Journal of Gastroenterology*, v. 29, p. 111, 2021. doi: 10.1159/000514716.
- CAPARRÓS, E. *et al.* Dysbiotic microbiota interactions in Crohn's disease. *Gut Microbes*, v. 13, 2021. doi: 10.1080/19490976.2021.1949096.
- CHEN, Y. *et al.* Differences in dietary and lifestyle triggers between non-erosive reflux disease and reflux eEsophagitis: a multicenter cross-sectional survey in China. *Nutrients*, v. 15, p. 3400, 2023. doi: 10.3390/nu15153400.
- DOMINGUES, G. & MORAES FILHO, J.P. Gastroesophageal reflux disease: a practical approach. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 58, p. 525, 2021. 10.1590/S0004-2803.202100000-94.
- GARCIA, N.M. *et al.* Treat-to-target and sequencing therapies in Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal*, v. 10, p. 1121, 2022. doi: 10.1002/ueg2.12336.
- GOMEZ-BRIS, R. *et al.* CD4 T-cell subsets and the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, 2023. doi: 10.3390/ijms24032696.
- GRANDES, X.A. *et al.* Gastroesophageal reflux disease and asthma: a narrative review. *Cureus*, v. 14, 2022. doi: 10.7759/cureus.24917.
- LYNCH, K.L. & CLARKE, J.O. Esophageal disease. In: ASHAR, B. *et al*, editors. *The Johns Hopkins Internal Medicine Board Review*. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 2016.
- SILVA, N.M. Plantas medicinais e o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): panorama geral e análise. [trabalho de conclusão de curso]. São Paulo: Universidade São Paulo, 2020.
- SOLDERA, J. *et al.* Refractory celiac disease type 2: how to diagnose and treat? *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 67, p. 168, 2021. doi: 10.1590/1806-9282.67.02.20200618.
- VAKIL, N. & MEGRAUD, F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, v. 133, p. 985, 2007. doi: 10.1053/j.gastro.2007.07.008.