



ASPECTOS RELEVANTES SOBRE A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: DOENÇA DE CROHN

Celice Pereira de Souza

Biomédica. Mestranda em Histopatologia pela USP. Especialista em Microbiologia Clínica e Biomedicina Estética. Docente na Faculdade Estácio de Carapicuíba.
E-mail: celice.celice@gmail.com

Fernando Alves Santa Rosa

Educador Físico. Doutorado e Mestrado em Ciências da Reabilitação. Especialista em Bioquímica e Fisiologia do Exercício. Docente na Faculdade Estácio de Carapicuíba.
E-mail: fernandoasr78@gmail.com

Luiz Faustino dos Santos Maia

Enfermeiro. Jornalista. Escritor. Pesquisador. Editor Científico. Mestrado em Ciências da Saúde e Terapia Intensiva. Especialista em Saúde Coletiva e Saúde da Família; MBA em Inovação e Empreendedorismo; Liderança e Coaching na Gestão de Pessoas. Diretor Executivo no Instituto Enfservic. Coordenador e Docente de Curso de Graduação em Enfermagem na Faculdade Estácio de Carapicuíba. Docente no Centro Universitário Estácio de São Paulo. Membro da Associação Brasileira de Pesquisadores Negros (ABPN).
E-mail: dr.luizmaia@yahoo.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-2678>

Marcelle Martim Bianco

Enfermeira. Mestrado em Ciências da Saúde. Especialista em Urgência e Emergência; Saúde Coletiva e Saúde da Família; Estética. Docente na Faculdade Estácio de Carapicuíba.
E-mail: bianco.marcelle@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6603-0070>

Ana Paula de Figueiredo

Enfermeira. Advogada. Doutorado em Saúde Pública. Mestrado em Ciências da Saúde pela Odontologia. Especialista em Docência; Gestão Pública; Saúde Pública com ênfase em ESF; UTI Adulto e Direito Previdenciário. cursando Direito Penal. Coordenadora do Curso Técnico de Enfermagem na Anhanguera de Pirituba. Docente na Faculdade Estácio de Carapicuíba e Docente no centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU.
E-mail: anapauladefigueiredo@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7541-1539>

Submissão: 27/11/2024

Aprovação: 12/12/2024

Publicação: 26/12/2024



Como citar este artigo:

Souza CP, Santa Rosa FA, Maia LFS, Bianco MM, Figueiredo AP. Aspectos relevantes sobre a doença inflamatória intestinal: doença de Crohn. São Paulo: Rev Remecs. 2024; 9(15):361-371. DOI: <https://doi.org/10.24281/rremecs2024.9.15.361371>

Resumo: A doença de Crohn é uma inflamação crônica gastrointestinal que pode acometer todo o trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. Ocorre com maior frequência no intestino, atingindo principalmente a porção íleo terminal, produzindo alterações morfológicas e fisiológicas muitas vezes graves, que comprometem principalmente o bem-estar do indivíduo e sua importante relação com a sociedade. Através da aparente desregulação imunológica, os desequilíbrios da flora intestinal também se tornam um sintoma bastante característico, fator relevante que auxilia e caracteriza o diagnóstico. Sua causa ainda é indefinida, porém, as mais discutidas nos últimos anos incluem: aspectos genéticos, imunológicos, infecciosos e ambientais. Um grande aumento na sua incidência faz com que o interesse pelas pesquisas se torne uma necessidade, a fim de buscar novos achados farmacológicos que proponham uma melhoria na qualidade de vida do portador.

Descritores: Doença de Crohn, Barreira Intestinal, Resposta Imune, Diagnóstico.

Relevant aspects of inflammatory bowel disease: Crohn's disease

Abstract: Crohn's disease is a chronic gastrointestinal inflammation which can affect from the mouth to the anus. It occurs most frequently in the bowel primarily affects the terminal ileum portion, producing morphological and physiological changes often severe, especially that compromise the wellbeing of individuals and their important relationship with society Through the apparent immune dysregulation, imbalances of intestinal flora also become a very characteristic fact, a relevant factor and features that helps the diagnosis. Its cause is still unclear, but the most discussed in recent years include: genetics, immunology, infectious and environmental. A large increase in the incidence causes the interest for research becomes a necessity in order to search for new pharmacological findings to propose a better quality of life of the bearer.

Descriptors: Crohn's Disease, Intestinal Barrier, Immune Response, Diagnosis.

Aspectos relevantes sobre la enfermedad inflamatoria intestinal: la enfermedad de Crohn

Resumen: La enfermedad de Crohn es una inflamación gastrointestinal crónica que puede afectar todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. Ocorre con mayor frecuencia en el intestino, afectando principalmente al íleon terminal, produciendo cambios morfológicos y fisiológicos muchas veces graves, que comprometen principalmente el bienestar del individuo y su importante relación con la sociedad. A través de la aparente desregulación inmunológica, los desequilibrios en la flora intestinal se convierten también en un síntoma muy característico, un factor relevante que ayuda y caracteriza el diagnóstico. Su causa aún no está definida, sin embargo, las más discutidas en los últimos años incluyen: aspectos genéticos, inmunológicos, infecciosos y ambientales. El gran aumento de su incidencia hace necesario el interés por la investigación, con el fin de buscar nuevos hallazgos farmacológicos que propongan una mejora en la calidad de vida de quien la padece.

Descriptores: Enfermedad de Crohn, Barrera Intestinal, Respuesta Inmune, Diagnóstico.

Introdução

Conhecida desde o século XIX, a doença inflamatória intestinal (DII), que abrange a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa, é uma doença inflamatória crônica imunomediada que afeta principalmente o trato gastrointestinal e é caracterizada por períodos de atividade e remissão¹.

A DC foi descrita pela primeira vez, como ileíte regional, sendo de fato descoberta em 1932, pelo médico norte-americano Burril Bernard Crohn, que diante disso se uniu com mais dois colegas, Dr. Leon Ginzburg e Dr. Gordon Oppenheimer, e escreveu nos Estados Unidos um artigo sobre a doença, por isso, a mesma carrega seu nome hoje^{2,3}.

A DC é uma doença progressiva que leva a danos intestinais e incapacidade, sendo caracterizada por uma inflamação transmural (lesão que atravessa a estrutura da parede do órgão afetado) crônica do tubo digestório, que pode abranger da boca ao ânus, apresentando-se mais comum no íleo terminal e no cólon, provocando uma região granulomatosa (acúmulo de macrófagos e outras células, como fibroblastos e presença de necrose no tecido em que existe a inflamação crônica)^{2,4}.

A maioria dos pacientes apresenta um fenótipo inflamatório no diagnóstico, mas com o tempo complicações (estenoses, fístulas ou abscessos) se desenvolvem em metade dos pacientes, geralmente resultando em cirurgia⁵.

No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Coloproctologia em estudo realizado em 2018, há uma prevalência de 3 casos para 100 mil habitantes, ainda assim acredita-se que na América do Sul o número de casos seja menor quando comparado com Europa e Estados Unidos, no qual, de acordo com o

Dr. Aytan Miranda Sipahi, chefe da equipe de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo².

A prevalência da doença de Crohn está aumentando em adultos e crianças. Predisposições genéticas para a doença de Crohn foram identificadas, e fatores ambientais específicos foram associados ao seu desenvolvimento⁵, sendo mais comum em pessoas de origem europeia, principalmente os judeus. Das pessoas afetadas com DC, 40% apresentam lesões que se restringem ao intestino delgado, 30% somente no intestino grosso e os outros 30% apresentam ambas as porções do intestino⁶.

Nos últimos anos, inúmeros trabalhos e pesquisas vêm sendo realizadas envolvendo aspectos ambientais, infecciosos, genéticos e imunológicos, procurando esclarecer sua etiologia, que ainda é indefinida^{7,8}.

Mesmo existindo outras doenças inflamatórias que afetam o trato gastrointestinal, é comum que o diagnóstico destas doenças seja caracterizado por agentes etiológicos específicos, como por exemplo, infecção bacteriana, micobacteriana e amebianas, porém, a DC só poderá ser diagnosticada após a exclusão destas causas específicas. Para que exista o diagnóstico são necessários exames radiológicos, endoscópicos, laboratoriais típicos e a união dos aspectos clínicos do paciente, sendo os sintomas mais comuns: dores abdominais, diarreias, perda de peso, febre, vômitos e crises obstrutivas intestinais⁹.

O portador da doença possui uma fisiopatologia bastante similar a outras doenças, como por exemplo, a Retocolite Ulcerativa^{4,11}, porém na DC é possível evidenciar com mais clareza os desequilíbrios existentes na flora bacteriana do intestino, a

desregulação imunológica da mucosa intestinal e das proteínas que estão envolvidas, levando a uma alteração genética^{2,7}.

As preocupações mais aparentes em relação ao indivíduo são as variáveis psicológicas de estresse emocional e modos de enfrentamento frente à doença, os quais muitos possuem dificuldade de aceitação¹², por isso muitas vezes podem ocorrer manifestações extra intestinais que estão associadas a não adesão ao tratamento ou até mesmo a uma ineficácia do fármaco¹⁰. É importante ressaltar que existem fármacos eficazes que promovem a remissão, fazendo com que o portador consiga transcorrer com mais facilidade da sua rotina diária¹³⁻¹⁵.

Objetivo

Apresentar ao leitor uma sucinta revisão sobre os principais aspectos envolvidos na doença, levando em consideração as principais características na relação entre a desregulação do sistema imunológico e a alteração genética, os quais serão discutidos mais adiante, assim como os métodos de diagnósticos utilizados e o tratamento.

Material e Método

Através de revisões literárias, foram feitas análises dos aspectos mais relevantes sobre a doença de Crohn, no período de março de 2011 a novembro de 2024. Os materiais utilizados foram artigos e dissertações recentes, nos quais a abrange diversas publicações dentro dos últimos quinze anos.

Foram utilizados outros artigos e livros anteriores a data mencionada que serviram como conceitos de apoio para a confecção do mesmo. As literaturas foram encontradas nas seguintes bases de dados: SCIELO, PUBMED, SIBI, SABER e ABCD. As palavras-

chave utilizadas foram: Doença de Crohn, vírus, bactérias, fisiopatologia, fármacos e tratamento.

Resultados e Discussão

A doença de Crohn (DC) é uma condição multifatorial, na qual fatores genéticos, imunoinflamatórios, infecciosos e psicossociais desempenham papéis cruciais em seu desenvolvimento e progressão. Como observado, a presença de polimorfismos no gene NOD2/CARD15 aumenta a susceptibilidade à DC, demonstrando a importância da interação entre o sistema imunológico do hospedeiro e a microbiota intestinal.

O desequilíbrio bacteriano, evidenciado pelo aumento da produção de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-12 e IL-17, é fundamental na perpetuação do processo inflamatório crônico, o que corrobora a teoria de que a doença é desencadeada ou exacerbada pela presença de determinadas cepas bacterianas no trato intestinal.

Este achado é consistente com estudos em modelos animais, onde a inflamação intestinal só ocorre na presença de bactérias, e diferentes linhagens bacterianas podem influenciar a severidade da doença.

Complicações como fístulas e estenoses, junto à formação de abscessos, são comuns, comprometendo ainda mais a qualidade de vida. Quanto ao manejo terapêutico, os medicamentos biológicos, como Infiximabe e Adalimumabe, têm mostrado resultados promissores, especialmente em casos de fístulas e doença refratária a tratamentos convencionais.

A introdução de terapias como Vedolizumab, que atua especificamente no bloqueio da integrina $\alpha 4\beta 7$, também tem se mostrado eficaz, sendo uma opção importante para pacientes que não respondem aos

tradicionais anti-TNF. Em adição à farmacoterapia, o tratamento nutricional e o uso de probióticos têm sido recomendados para melhorar a absorção intestinal e restaurar o equilíbrio microbiano, oferecendo uma abordagem terapêutica mais abrangente.

O acompanhamento psicológico também é essencial, visto que fatores emocionais como estresse, ansiedade e depressão são comuns e impactam negativamente na adesão ao tratamento e na evolução da doença.

Fisiopatologia da Doença de Crohn

Fatores genéticos, imunoinflamatórios, infecciosos, vasculares, neurogênicos e sócio-psicossomáticos são importantes para o aparecimento da doença¹⁴, afetando indivíduos de qualquer idade, com mais frequência na terceira década de vida⁸. Pode apresentar-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenotante^{1,14}, ocorrendo o acometimento de qualquer segmento do tubo digestivo, desde mucosa oral até o ânus, e até mesmo a própria região perianal².

Incluem também lesões granulomatosas acentuadamente demarcadas, envolvidas por tecido da mucosa de aparência normal, sendo que a superfície do intestino inflamado possui um aspecto característico de pedras de calçamento, resultando em fissuras e fendas que geralmente ocorrem no desenvolver da doença⁴. A atividade inflamatória da doença que envolve o cólon e o reto aumenta o risco de câncer colorretal (CCR) ao longo dos anos¹.

Os sintomas apresentados pelos pacientes incluem, além da diarreia em número exagerado, a perda de sangue nas fezes que podem ser vistas como consequência direta da inflamação intensa que

acomete a mucosa dos cólons. Ocorre também um acentuado prejuízo da absorção de água e de eletrólitos. Dor abdominal, febre, fadiga e emagrecimento são manifestações muito comuns na repercussão da doença².

Os pacientes podem apresentar períodos de atividade ou de remissão¹¹ e as complicações consistem na formação de fístulas, estenose, formação de abscesso abdominal e obstrução intestinal⁴. Manifestações extra intestinais associadas ou isolada podem ocorrer, atingindo mais frequentemente pele, articulações, olhos, fígado e trato urinário, podendo ocorrer antes, durante ou posteriormente ao processo inflamatório. De acordo com a revista brasileira de coloproctologia, num total de 1000 pacientes, 627 apresentam pelo menos um destes tipos de manifestações^{8,10}.

Desequilíbrio: Intestino, Bactérias e Vírus

O tubo digestivo inteiro é colonizado por bactérias e entre seus diversos segmentos existe uma grande variedade na concentração das mesmas (Figura 1)^{2,16}.

Na maioria das pessoas, o extenso sistema imunológico (inato/adquirido) pode tolerar a presença deste grande volume de bactérias comensais, que representa um importante elemento da fisiologia intestinal⁷.

A doença inflamatória intestinal crônica vai representar a perda deste equilíbrio, resultando em uma elevação local dos níveis de algumas citocinas, como por exemplo, TNF α , IFN α , IL-12 e IL-17 (interleucinas)⁷.

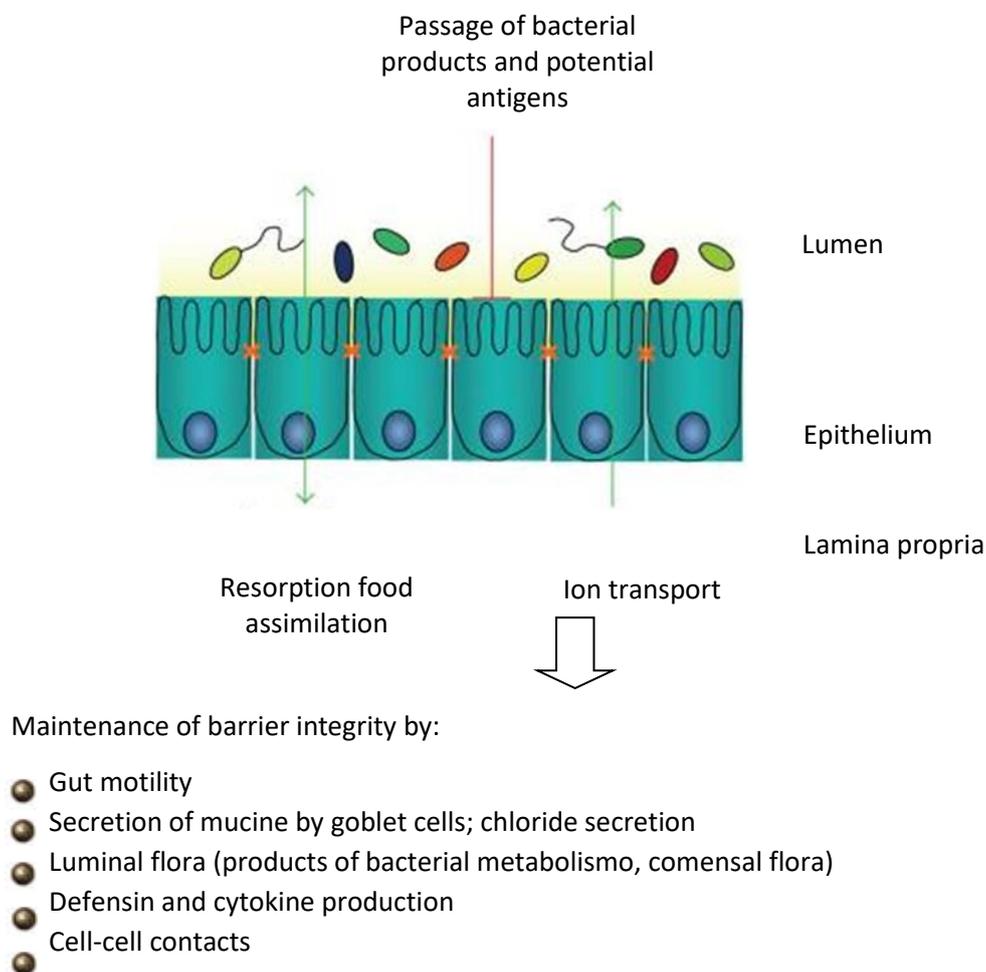
Sabemos que TNF α (fator de necrose tumoral), é secretada por macrófagos e mastócitos, que agem nas células tumorais e inflamatórias, induzindo a secreção

de maior quantidade de citocinas, sendo responsável pela perda extensiva de peso (caquexia) associada com a inflamação crônica¹⁷.

Existem algumas evidências de que as bactérias contribuem no surgimento de doença de Crohn. Estudos com animais mostram que não há desenvolvimento da inflamação na ausência das bactérias⁷. Esta base consiste em que animais criados em condições livres de germes e em vários sistemas de modelos diferentes, não desenvolvem inflamação intestinal, tornando evidente que a presença da bactéria desempenha um papel essencial para o gatilho inicial da inflamação crônica na doença de

Crohn (DC). Certas cepas bacterianas, tais como bacteroides, podem induzir ou agravar a inflamação do cólon. Em vários modelos (ratos e camundongos), apenas uma associação de bactérias foi suficiente para ser capaz de induzir a uma colite. A carga bacteriana fecal foi claramente correlacionada com a gravidade da doença nesses animais. No entanto, diferentes linhagens de bactérias em diferentes linhagens de camundongos, provaram ser mais eficazes na indução de colite, tornando improvável que um patógeno microbiano específico seria o fator indutor da Doença de Crohn¹⁶.

Figura 1: Esquematiza a barreira epitelial intestinal.



O trato gastrointestinal humano contém uma infinidade de microrganismos. Do oral para o anal, o número de bactérias aumenta consideravelmente. As células epiteliais do cólon são desafiadas por uma exposição contínua de bactérias e antígenos. O epitélio saudável representa uma barreira altamente seletiva, especialmente as células do sistema imunológico intestinal. Portanto, ela inibe a passagem de produtos bacterianos e antígenos potenciais, regula a absorção de nutrientes, bem como a reabsorção e secreção de íons e água. A integridade do epitélio intestinal é mantida por uma orquestra rigidamente controlada de mecanismos reguladores, tais como a secreção de muco, a produção de defensinas e citocinas, ou conexões intercelulares¹⁶.

Fatores Genéticos

A influência de fatores genéticos na patogênese da doença é evidenciada pela maior ocorrência em membros da mesma família e em gêmeos monozigóticos. Em 2001, foram identificados polimorfismos do gene NOD2/CARD15, no cromossomo 16, que conferem maior vulnerabilidade de DC aos seus portadores (Figura 2)^{2,16}.

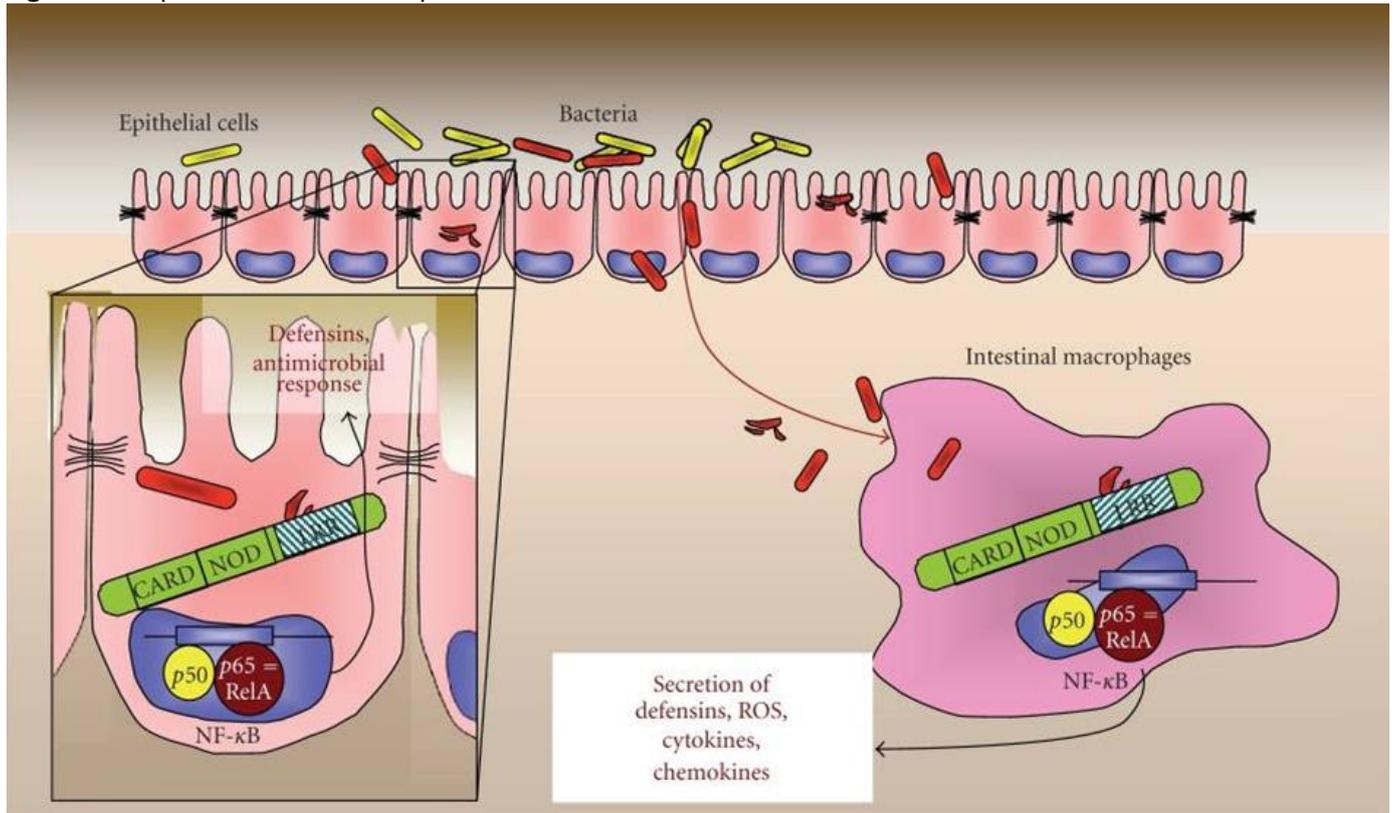
O gene NOD2/CARD15 está entre os genes considerados relevantes nos estudos atuais referente aos marcadores genéticos, porque possuem importantes funções na imunidade inata. Por exemplo, NOD2/CARD15 atua como um sensor intracelular bacteriano, já o gene (ATG) 16L1, está relacionado com autofagia de proteínas. Outros genes

de susceptibilidade da DC foram descritos até o momento, porém, essas duas proteínas estão entre as mais estudadas e fornecem um modelo da patogênese da mesma¹⁷.

Estima-se que 20-30% dos portadores apresentem alguma mutação nestes genes. Além de comprovar esta situação, as pesquisas mostram que estes fatores genéticos podem ser a possível origem do desequilíbrio bactérias/hospedeiro nas doenças inflamatórias intestinais, justamente pelo fato da proteína NOD2 ter a função de ativar resposta inflamatória de reconhecimento bacteriano específico. Em estudo, foi descoberto nos pacientes um polimorfismo da proteína NOD2, que expressa duas variantes (rs2066843 e rs2076756) sendo estes os genes responsáveis pela susceptibilidade da ocorrência da doença. Este fato em conjunto com o presente defeito s na função da barreira epitelial intestinal, poderiam ser um marcador genético sérico imunológico que auxiliaria no diagnóstico da doença^{2,7}.

A alteração na função da barreira intestinal facilita a colonização constante de produtos bacterianos, tornando positiva a ideia de que exista uma resposta imunológica anormal e que isso desempenhe um papel importante na indução da atividade inflamatória exacerbada³.

Figura 2: Esquemática NOD2 e resposta imune intestinal.



O NOD2 contém um domínio efetor de ligação (CARD), um domínio imune intestinal (NOD), e um ligante com domínio de reconhecimento rico em repetições de leucina (LRR). Os três SNPs associados (polimorfismos de nucleotídeo único) estão localizados dentro ou perto do domínio LRR. NOD2 é localizado principalmente em células epiteliais do intestino e nos macrófagos. Ao se ligar na sua ligante, MDP bacteriana (um peptídeo glicano encontrado em uma ampla gama das bactérias), o NOD ativa o fator de transcrição NF-κB, que resulta principalmente na expressão das defensinas antimicrobianas e várias citocinas que desencadeiam a resposta antimicrobiana¹⁶.

Processos e Manejo da Doença de Crohn

O julgamento clínico baseado em uma história detalhada e o exame físico continua sendo extremamente indispensável no diagnóstico

diferencial da doença. Junto a esses aspectos, uma característica muito presente nestes pacientes é a dor abdominal crônica de classificação intermitente. Esse é um sintoma aparente que auxilia o diagnóstico. Ainda assim, o diagnóstico pode demorar a se concretizar por falha na suspeita clínica ou por conflitos com outros diagnósticos, como por exemplo, hemorroidas, parasitoses, infecções, etc¹⁸.

Geralmente, a doença pode se manifestar primeiramente em região perineal, com apresentação de fissuras laterais ou múltiplas, nesse caso, a ressonância magnética pélvica é considerada padrão ouro para a avaliação do acometimento anatômico da doença e o grau de atividade das fístulas e abscessos, conduzindo a uma alta precisão diagnóstica e prognóstica em crianças e adultos²⁰.

O conjunto de fatores para o diagnóstico provém de dados clínicos, exames laboratoriais, radiológicos,

endoscópicos e histopatológicos. Entre os exames endoscópicos, estão os que possuem papel-chave do diagnóstico e manejo da doença, são elas: endoscopias, cápsulas endoscópicas (contraindicada em caso de estenose, obstrução e fístulas) e colonoscopia². Os exames de imagem compõem a tomografia com contraste (por vias oral, venosa e retal), trânsito intestinal e ressonância magnética, que é útil na pesquisa de fístulas²¹.

São realizados exames laboratoriais comuns, que avaliam a atividade inflamatória, como a proteína C reativa, alfa-1-glicoproteína ácida, velocidade de hemossedimentação e exame de fezes, nestes, os leucócitos podem ser vistos nos casos mais graves².

Marcadores sorológicos são utilizados, porém não alcançam seu objetivo satisfatório, sendo esse o motivo de novas buscas de marcadores mais específicos. Nesta rotina, somente são solicitados o ASCA (anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*) e o p-ANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilos)^{2,21}.

Quando o exame ASCA estiver alterado o paciente tem maiores chances de ter doença de Crohn. Já o p-ANCA apresenta-se alterado nos casos de Retocolite Ulcerativa, doença intestinal que tem muitos sintomas semelhantes à DC, porém estes marcadores não podem ser considerados isoladamente definitivos para o diagnóstico das mesmas².

Atualmente, a avaliação laboratorial inicial identifica a inflamação e rastreia diagnósticos alternativos. A medição da calprotectina fecal tem valor para descartar a doença^{9,17}.

Muitos profissionais da saúde, principalmente os médicos, têm se mostrado interessados e crentes de que o aspecto emocional do paciente é um caso

relevante no processo de evolução da doença. Situações como estresse, ansiedade e depressão são pontos importantes a serem observados no paciente, com isso foi introduzido, em muitas clínicas e hospitais, um tratamento adicional com psicólogos¹⁵.

Estudos mais recentes determinam que alguns destes indivíduos têm a impossibilidade de representar mentalmente seus problemas, trazendo-os para o corpo, por meio de sintomas psicossomáticos. O processo psicoterapêutico pode ser aplicado nos pacientes, buscando restabelecer o equilíbrio emocional, criando a oportunidade de transformar uma relação mais saudável do sujeito consigo mesmo e com seu corpo¹⁹.

O constrangimento é um fator importante neste processo emocional, pois o portador fica impedido de sair de casa por conta das diarreias, dos gases e das dores abdominais, levando ao afastamento da vida profissional/social. Esse tipo de sentimento acarreta tristeza, irritabilidade, medo, insegurança, indecisão, cansaço, falta de concentração e atenção, redução da autoestima e autoconfiança, ideias de culpa e inutilidade, visão pessimista do futuro, sono perturbado, queda do desejo e do desempenho sexual, por fim, acaba incapacitando-os de enfrentar as situações²⁰.

Pacientes com doença de Crohn apresentam risco aumentado de câncer, osteoporose, anemia, deficiências nutricionais, depressão, infecção e eventos trombóticos. Maximizar as medidas de prevenção é essencial no cuidado desses pacientes⁵. Pode ficar ainda pior quando o paciente de DC é diagnosticado com câncer de cólon, uma situação que não é corriqueira, porém merece rastreamento, pois a doença é considerada um fator de risco para o

surgimento do câncer. Quando isso ocorre, a cirurgia é o primeiro passo adotado pela equipe médica²¹.

Portadores que apresentam as características descritas acima ficam mais propensos a abandonar o tratamento medicamentoso em algum destes momentos, acarretando o insucesso na remissão e o aumento nas complicações da doença. O alto custo e a complexidade da ingestão diária de diversos medicamentos podem contribuir com o abandono dos mesmos. Isso ocorre até mesmo quando os fármacos são retirados gratuitamente, pois a dificuldade da ingestão de vários comprimidos em diversos horários traz irritabilidade ao portador. Estudos recentes mostram que em média 50% dos pacientes não aderem ao tratamento¹¹.

Quando a doença de Crohn é pediátrica, torna-se frequentemente mais grave e requer níveis mais altos de imunossupressão, estando associada a maior morbidade em comparação com a doença de Crohn adulta, além de incluírem comprometimento do crescimento, atraso puberal, doença óssea, longevidade da carga da doença e impacto psicossocial²¹.

Farmacoterapia

Considerada uma enfermidade de natureza crônica, com possíveis períodos de recaída é fundamental que o médico informe ao paciente sobre a necessidade de controle da atividade inflamatória com o uso de medicações que não serão interrompidas ao longo da vida, por isso, mercado farmacêutico possui um arsenal terapêutico para o tratamento, sendo fundamental saber que, a escolha da melhor opção dos grupos de medicamentos dependerá da gravidade, extensão e o comportamento da doença^{2,11}.

A equipe médica costuma avaliar a idade, fatores de risco e a localização da inflamação, como por exemplo, o acometimento ileocecal, cólon e lesões distais (reto e ânus)²². Para cada local afetado é utilizado um agente farmacológico, tais como os salicílicos, que inibem a produção de leucotrienos, os corticosteroides que também atuam na redução de atividade inflamatória, e também, imunomoduladores que inibem a atividade dos linfócitos B e T além das células NK².

Atualmente, pacientes com doença de alto risco recebem biológicos, com ou sem imunomoduladores, para induzir e manter a remissão⁵. A terapia biológica tem ganhado preferência na escolha da equipe médica e dos pacientes por ser uma droga visivelmente mais efetiva principalmente nos casos de fístulas. Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 anti-TNF α (Infliximabe, Etanercepte e Adalimumabe)^{12,14,23}.

A TNF α promove a liberação de citocinas das células epiteliais e auxilia no início da apoptose. O Infliximabe foi o primeiro fármaco nesta linhagem e tem sido muito utilizado por apresentar bons resultados clínicos e endoscópicos. Sua ação se dá por bloqueio do TNF nos seus receptores (p75 e p55), que por sua vez, não agem na via inflamatória e conseqüentemente na proliferação celular¹³. Dados demonstram a eficácia do mesmo avaliando 44 pacientes, dos quais 30 obtiveram melhora em trinta dias de medicação¹⁴.

Infliximabe e Adalimumabe são medicamentos compostos de anticorpos recombinantes monoclonais IgG1 anti TNF α , a

diferença entre ambos está em suas composições; Adalimumabe possui anticorpos 100% humanos, enquanto Infliximabe possui 25% anticorpos de camundongo e 75% humanos. O risco de reações adversas no segundo caso é mais evidente, porém, mesmo assim ainda existem relatos de casos de efeitos colaterais para ambos os fármacos²³.

Na última década, foi introduzida a opção de tratamento com Vedolizumab, um anticorpo que bloqueia a integrina $\alpha 4\beta 7$, é uma terapia segura e eficaz para a doença de Crohn e colite ulcerativa, mostrando-se cada vez mais responsiva ao tratamento²⁴.

Juntamente com a farmacoterapia, também é sugerido o tratamento com probióticos (*Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius*, etc.) que modificam a flora intestinal e adjunto a isso, indica-se uma terapia nutricional com objetivo de repor os nutrientes facilmente perdidos durante as diarreias e falhas de absorção².

Considerações Finais

A pesquisa de laboratório nos últimos anos nos permitiu conhecer melhor os processos inflamatórios e imunológicos envolvidos na doença de Crohn, tornando possível manipular as funções celulares com finalidade de novas descobertas. Apesar dos enormes avanços, o tratamento eficaz ainda é uma questão que levará vários anos de pesquisas.

A partir da compreensão fisiopatológica da doença, o diagnóstico deve ser realizado de forma muito cuidadosa, garantindo a terapia adequada que ofereça ao paciente o controle dos sintomas e uma visível melhora, prevenindo as complicações. Mesmo

assim, a terapêutica pode perder sua eficácia com o passar dos anos e intervenções cirúrgicas podem ser necessárias em alguns casos.

O aumento da incidência intensificou as pesquisas, e felizmente podemos dar as boas-vindas à terapia biológica, baseada nos anticorpos monoclonais, os quais surgiram para somar aos processos do tratamento. Porém, para que seja possível manter as pesquisas ativas, ainda são necessárias novas análises epidemiológicas que ainda são poucas no Brasil, para que se conheça a necessidade de novos tratamentos garantindo a melhoria na qualidade de vida do portador.

Sendo assim, a partir do conhecimento das causas fisiopatológicas, do desequilíbrio entre intestino, microrganismos e fatores genéticos da inflamação intestinal crônica da Doença de Crohn, poderemos desenvolver novas estratégias terapêuticas e novas formas de diagnósticos mais eficazes.

Referências

1. Núñez FP, Quera R, Rubin DT. Endoscopic colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Considerations that we must not forget. *World J Gastrointest Endosc.* 2022; 14(2):85-95.
2. Sipahi AM, Santos FM, Damião AOMC. Doença inflamatória intestinal. In: Carrilho FJ, editor. *Doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais.* São Paulo: Manole. 2009; 170-192.
3. News Medical. Creative Commons. Qual é a Doença de Crohn. 2010. Disponível em: <www.newsmedical.net/health/What-is-Crohns-Disease-%28Portuguese%29.aspx>. Acesso em 01 nov 2024.
4. Porth CM. Alterações na função gastrointestinal. In: Porth CM, editor. *Fisiopatologia.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002; 802-829.

5. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017; 389(10080):1741-1755.
6. Varella D. Dráuzio Varella. Entrevistas - Doença de Crohn. Disponível em: <www.drauziovarella.com.br/ExibirConteudo/1605/doenca-de-crohn>. Acesso em 04 nov 2024.
7. Pinho M. A biologia molecular das doenças inflamatórias intestinais. *Rev Bras Coloproct*. 2008; 28(1):119-23.
8. Sociedade Brasileira de Coloproctologia; Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva; Sociedade Brasileira de Patologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. Doença de Crohn intestinal: manejo. *Rev Assoc Med Bras*. 2008; 57(1):10-13.
9. Mitchel EB, Rosh JR. Pediatric management of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022; 51(2):401-424.
10. Mota SE, Kiss DR, Teixeira MG, et al. Manifestações extra intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. *Rev Bras Coloproct*. 2007; 27(4):349-63.
11. Cornélio RCAC, Pinto ALT, Pace FHL, Moraes JP, Chebli JMF. Não adesão ao tratamento em pacientes com doença de Crohn: prevalência e fatores de risco. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46(3):183-9.
12. Pelá ECB. Estresse e modos de enfrentamento em portadores de doenças inflamatórias intestinais. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. 2007.
13. Stein Wurz F. Experiência clínica com o uso de infliximabe em 44 portadores de doença de Crohn. *Arq Gastroenterol*. 2003 Jul/Set;40(3):198-200.
14. Moreira APP. Estudo comparativo das expressões de TNF-alfa, IL-1beta e IL-8 na mucosa ileal de portadores da Doença de Crohn em uso de mesalazina ou azatioprina. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas. 2009.
15. Malheiros APR. Resultado do tratamento da doença de Crohn com antifator de necrose tumoral alfa. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2008.
16. Rogler G, Scharl M. Microbial sensing by the intestinal epithelium in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pubmed*. 2010.
17. Hruz P, Eckmann L. Innate immune defence: NOD2 and autophagy in the pathogenesis of Crohn's disease. *Pubmed*. 2010; (140).
18. Güller U, Macpherson AJ. Abdominal pain - differential diagnoses and diagnostic strategies in patients with chronic symptoms. *Medline/Pubmed*. 2011; 68(8).
19. Gouveia EC, Ávila LA. Aspectos emocionais associados a disfunções gastroenterológicas. *Psicologia em Estudo*. 2010; 15(2).
20. Mutanen A, Pakarinen MP. Perianal Crohn's disease in children and adolescents. *Eur J Pediatr Surg*. 2020; 30(5):395-400.
21. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's disease: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2018; 98(11):661-669.
22. Castelli A, Silva MJP. "Faz isso, faz aquilo, mas eu tô caindo..." – Compreendendo a Doença de Crohn. *Rev Esc Enferm USP*. 2007; 41(1).
23. Goldschmidt MCB, Zaniboni MC, Provenza JR, et al. Erupção liquenóide: secundária ao uso de adalimumabe? *Rev Bras Reumatol*. 2008; 48(2):122-124.
24. Boden EK, Kongala R, Hindmarch DC, Shows DM, Juarez JG, Lord JD. Vedolizumab efficacy is associated with decreased intracolonic dendritic cells, not memory T cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2024; 30(5):704-717.