

ASPECTOS E TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

George Carneiro Mangia Mendes¹, Felipe Pereira de Carvalho¹, Larissa Ferreira da Silva¹, Fernanda Ribeiro Marins², Flaviana Ribeiro Fernandes³

¹ Graduando em Biomedicina da Faculdade São Lourenço – UNISEPE

² Fisioterapeuta, Mestre e Doutora em Fisiologia e Farmacologia pela UFMG, Professora da Faculdade São Lourenço – UNISEPE

³ Farmacêutica, Mestre e Doutora em Ciências Biológicas pela UFMG, Professora da Faculdade São Lourenço – UNISEPE, Rua Madame Schimit, 90 – Federal, São Lourenço/MG. flarfernandes@gmail.com

RESUMO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença há pouco estudada, sua origem é questionada, pois não se descobriu sua causa. Estudos mostram que está relacionada com a reticulite ulcerativa (RCU), ainda também chamada de colite ulcerativa, tal manifestação é classificada como “doença inflamatória intestinal”. Diante disso o trabalho tem como objetivo geral apresentar a DC, sua fisiopatologia e tratamento. Buscando ainda prover aos acadêmicos e profissionais de saúde dados atualizados sobre Doença Crohn; avaliar e discutir as prováveis etiologias da DC; os sinais e as complicações da doença; achar estratégias terapêuticas da DC para a melhoria na qualidade de vida dos pacientes. O estudo foi realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica por busca eletrônica de artigos científicos. Não há um padrão em qual fase da vida ocorre a DC, mas é possível observar que sua prevalência se encontra em indivíduos entre 15 e 30 anos de idade, apresentando os principais sinais e como dor abdominal e diarreia com sangue, evoluindo para anemia; fadiga; perda de peso; inapetência e sangramento do reto, e em alguns casos podendo apresentar abscesso e fístulas. Seu tratamento requer uso de

medicamentos que auxiliam no controle da doença, caso não haja melhora é necessário a realização de colectomia total.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Crohn, cólon, ílio, reticulite, Colite Ulcerosa

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma patologia inflamatória crônica da mucosa intestinal podendo ser delimitada a uma área ou envolver outros órgãos proximais (RUBIN E PALAZZA, 2006). A DC se espalha por regiões da parede intestinal (transmural), afetando de modo segmentar e assimetricamente (lesões salteadas) toda a via intestinal ou regiões específicas (gastrointestinal, boca e até ânus), porém é mais comum manifestar-se no íleo e cólon, como também nos linfonodos regionais e o mesentério, apresentando histologicamente ulcerações, fístulas, e granulomas, (PAROLIN e KOTZE, 2001). É uma patologia pouco pesquisada, de origem questionável, entretanto, estudos mostram que está relacionada com a reticulite ulcerativa (RCU), também chamada de colite ulcerativa (RUBIN E PALAZZA, 2006).

A importância do tema está alistada com a incidência dessa patologia que vem alastrando no mundo inteiro e, assim, torna-se imprescindível à expansão dos estudos da mesma, tendo em vista a sua origem que ainda é idiopática e a precisão de melhorar o tratamento e, principalmente em alcançar a cura. Além disso, amplia e unifica os conhecimentos sobre a doença, a fim de tornar seus sintomas mais conhecidos, e, dessa forma, evitar a progressão da enfermidade com suas possíveis complicações.

Diante disso, o trabalho tem como objetivo geral conhecer a DC, sua fisiopatologia e tratamento, buscando ainda prover aos acadêmicos e profissionais de saúde dados atualizados sobre Doença Crohn, avaliar e discutir as prováveis etiologias da DC, os sinais e as complicações da doença e buscar estratégias terapêuticas da DC para a melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica via busca eletrônica de artigos científicos indexados em quatro bases de dados SciELO, PubMed, Google Acadêmico e periódicos Capes, abrangendo publicações entre 1996 e 2012. O levantamento bibliográfico compreendeu os trabalhos mais relevantes publicados originalmente na língua portuguesa e inglesa, a partir dos seguintes descritores: Doença Crohn, epidemiologia, fatores etiológicos, diagnóstico, sintomas e tratamento, sendo esses descritores sempre combinados com o termo doença de Crohn.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Aspectos gerais da Doença de Crohn

A DC é definida como uma inflamação crônica da mucosa intestinal de forma segmentar, com áreas entrepostas (apresenta partes saudáveis com os segmentos inflamados) por infiltrados de macrófagos e linfócitos, podendo comprometer somente uma região ou envolver outros órgãos próximos. Tal evento clínico pode se caracterizar, segundo Rubin e Palazza, em dois tipos de patologias: a Colite Ulcerosa (CU) e a Doença de Crohn (DC) (RUBIN e PALAZZA ,2006; BEYER, 2012). Segundo os autores a DC é um processo inflamatório crônico afetando qualquer área do trato digestivo, porém ocorre na maioria das vezes no intestino delgado e mais ainda no cólon terminal, sendo caracterizada de ileíte local (RUBIN e PALAZZA ,2006).

Tais manifestações ocorrem geralmente na fase adulta jovem 20 a 30 anos, todavia não há um padrão em qual fase da vida ocorre, mas é possível observar que sua maior incidência dos indivíduos entre 15 e 30 anos de idade (POLI, 2007; BAPTISTA, 2008; SOUZA, BELASCO e NASCIMENTO, 2008). Para outros autores, a maior incidência ocorre em indivíduos entre 30 e 40 anos de idade e pouco

frequente em pessoas entre 60 e 70 anos (POLI, 2007; SALVIANO, BURGOS e SANTOS, 2007; MYRELID, 2009).

A maioria dos estudos apresentam os principais sinais e sintomas como: dor abdominal e diarreia com sangue, evoluindo para anemia, fadiga, perda de peso, inapetência e sangramento do reto. Em alguns casos podendo apresentar abscesso e fistulas. Seu tratamento requer uso de medicamentos que auxiliam no controle da doença, caso não haja melhora é necessário a realização de colectomia total (FRANCES et al., 2010).

3.2 Incidência

Segundo Poli (2007), a DC vem acrescentando de maneira branda e progressiva afetando ambos os sexos, no entanto tem se mostrado mais prevalente em mulher do que em homens numa proporção de 2:1. O gráfico 1 mostra a maior incidência em pessoas brancas e pardas quando comparadas as demais raças (amarela, negra e indígena). No que diz respeito a procedência étnica, indivíduos de origem europeia têm maior prevalência do que africanos, misto africana e europeia, indígena, latina e oriental (POLI, 2007).

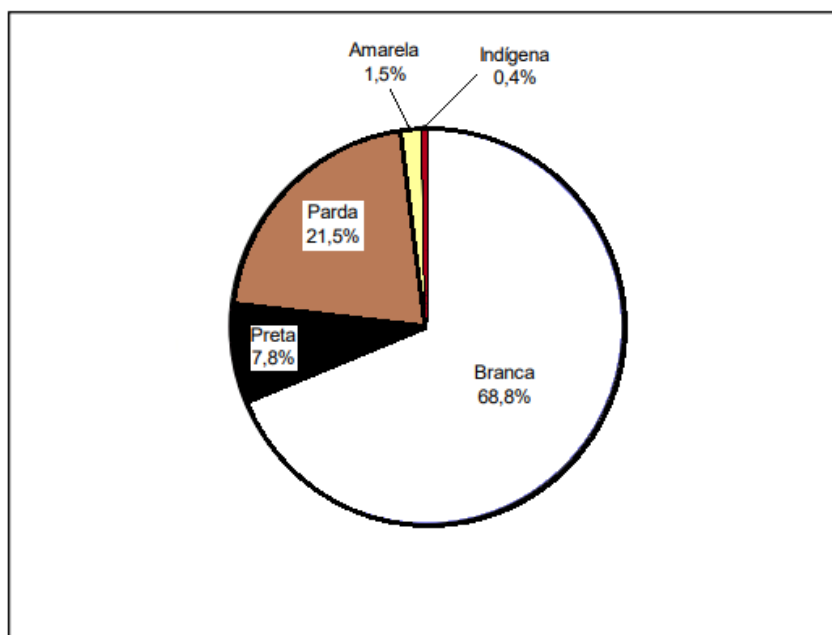


Gráfico 1: Distribuição proporção-porcentagem por cor/etnia da amostra estudada da DC. Adaptado de Poli, 2007.

Recentemente, é possível estimar que haja aproximadamente 4 milhões de pessoas diagnosticada com DC no mundo, a maioria dos casos são encontrados na Europa, com aproximadamente 2.2 milhões de pessoas afetadas, e em segundo lugar os Estados Unidos com 1.4 milhões de pessoas afetadas (POLI, 2007; SOUZA, BELASCO e NASCIMENTO, 2008). Dados estatísticos apontam que a DC cresceu 17% da incidência na faixa etária de 10 anos, tendo como previsão 7 novos casos por 100.000 habitantes/ano no mundo (WGO, 2009).

Contudo, os casos da doença na população em geral são complicados de serem geridos, principalmente pela dificuldade de diagnosticar a doença inflamatória intestinal, atendendo que as manifestações clínicas da DC e RCU são semelhantes (TSIANOS et al., 2012).

3.3 Mecanismos imunológicos subjacentes na DC

A imunidade, de modo geral, pode ser determinada como uma soma de todos os mecanismos de defesa do nosso organismo, que nos resguardam de todas as agressões, sejam elas de natureza antigênica ou por meio de microrganismos ou macromoléculas estranhas ao organismo. Todo este processo pode ser contido em dois tipos de respostas: 1) a resposta imunológica inata ou natural que se apresenta como uma resposta rápida e de largo espectro, porém limítrofe de estímulos e, 2) a resposta imunológica adaptativa ou adquirida que depende da ativação de células especializadas como os linfócitos e das moléculas solúveis por eles produzidas (de especificidade restrita). Uma resposta imunológica excessiva ou exacerbada, pode reger ao desenvolvimento de lesões tecidulares de caráter autoimune. Pelo contrário, uma resposta deprimida pode favorecer o desenvolvimento de infecções persistentes (PACHECO E CARDOSO, 2007; CRUVINEL, 2010).

Não se sabe se a reação inicial dos mecanismos imunológicos efetores é desencadeada por fatores externos e/ou internos, persistindo a dúvida se o sistema

imunológico está respondendo a um distúrbio histológico na mucosa devido à uma anormalidade primária ou se a resposta imune inicial é primariamente desregulada. A lesão da barreira da mucosa por agentes infecciosos ou toxinas e a constante exposição a antígenos da dieta ou bactérias residentes do intestino levam ao processo inflamatório (KOTZE e KOTZE, 2010).

O mecanismo que serve como defesa entre hospedeiro e antígeno é o sistema imune mucoso, responsável por manter o equilíbrio entre a resposta imune perante as injúrias e tolerância a antígenos normalmente inócuos, entretanto, nos indivíduos com DC este o equilíbrio (reação – agressão) está comprometido, originando um processo inflamatório crônico com consequente lesão tecidual secundária e característica. O sistema imune inato tem um papel importante no controle da invasão das bactérias e na prevenção de respostas pró-inflamatórias de duração prolongada. Qualquer falha nestes mecanismos pode originar a DC além de que as citocinas produzidas pelas células T e macrófagos estão associadas ao início e a sequência da inflamação em indivíduos com DC (MURPHY e WARD, 2006; HEAD e JURENKA, 2004; BIALATE, 2007; KOTZE e KOTZE, 2010).

A primeira linha de defesa na mucosa intestinal é composta por monócitos e macrófagos, esses são os primeiros a receber o antígeno e apresentar através das moléculas do complexo de histocompatibilidade para as células T CD4+ e aqueles, ativados, produzem citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-12, induzindo a resposta Th1 da célula T CD4+. Os linfócitos T CD4+ ativados podem se diferenciar em Th1 e Th2, que diferem no tipo de citocinas liberadas e em suas funções. A continuidade do processo inflamatório na mucosa intestinal leva à progressão da resposta imune, caracterizada pelo aumento significativo de IL-2, INF- γ e de citocinas inflamatórias. É sugerido que na DC ocorre um desequilíbrio entre esses fatores pró e anti-inflamatórios que resultam no quadro clínico da doença (HEAD e JURENKA, 2004; BIALATE, 2007; BAPTISTA, 2008).

3.4 Causas

Há vários fatores de risco apontados na etiologia da DC como: dieta, tabagismo, uso crônico de Antiinflamatórios Não Esteroidais; infecções intestinais

repetidas e ainda outros fatores ambientais como: amamentação, obesidade, vacinas, contraceptivos orais, apendicectomias e estresse emocional/psicológico (RIBEIRO, 2009).

O histórico familiar positivo para as doenças inflamatórias intestinais sugerem um componente genético importante. A ocorrência da DC em múltiplos membros de uma mesma família indica uma predisposição genética, especialmente entre irmãos (RIBEIRO, 2009). Análises expõem que o risco de descendente de primeiro grau com DC é de 5 a 12 vezes superior, e isso está ainda associado a possibilidade de ter doença mais grave e com idade mais precoce. Estudos demonstraram que gêmeos monozigóticos possuem uma taxa maior de incidência de DC que gêmeos dizigóticos (RIBEIRO, 2009).

Em indivíduos geneticamente predispostos com lesão da mucosa intestinal desencadeada por agentes etiológicos diferenciados, há incidência maior de inflamação crônica e ativação sucessiva e excessiva das respostas imunitárias que em conjunto podem desencadear a DC (KOTZE et al., 2011).

Existe ainda uma forte relação entre os fatores ambientais e a DC, nenhum destes por si só é capaz de originar o seu desenvolvimento (KIRSNER, 1996; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009).

O tabagismo é analisado como a principal influência do fator ambiental no desenvolvimento da DC. O uso de tabaco eleva o risco de desenvolver complicações como estenoses ou fístulas, aumento de surtos da doença, e maior necessidade de consumo de corticóides e imunossupressores, porém, a descontinuação do tabaco propicia melhoras significativas do quadro (SARTOR, 2006; POLI, 2007; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE e KOTZE, 2010; KOTZE et al., 2011).

Acredita-se que a ação da nicotina do tabaco sirva para promover a supressão da imunidade que está envolvida na atividade das doenças intestinais inflamatórias (RIBEIRO, 2009; SARTOR, 2006). Já outros autores afirmam que a nicotina altera a imunidade humoral e celular, podendo ou não estimular a produção exagerada das células de defesa, além de inibir as células Th2, que têm um efeito protetor para tal doença (SANTOS, 1999; SARTOR, 2006).

A alimentação baseada em alimentos industrializados, contendo aditivos e preparos químicos diversos, a baixa ingestão de fibras e de leite e o consumo excessivo de carboidratos refinados, o desmame precoce, gorduras polissaturadas, e a presença de pesticidas em alimentos vegetais, associados a micro-organismos, poderia justificar o aumento dos casos da DC (KIRSNER, 1996; SANTOS, 1999; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE e KOTZE, 2010; KOTZE et al., 2011).

3.5 Diagnóstico

O diagnóstico fundamenta-se, primeiramente, na avaliação da história clínica do paciente, tomografia computadorizada, realização de enemas de bário, trânsito intestinal, ecografias transabdominais, ressonância magnética e procedimentos endoscópicos como a colonoscopia (RAMESHSHANKER e AREBI, 2012; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE COLITE ULCERATIVA E DOENÇA DE CROHN, 2013).

Os testes laboratoriais para complementação diagnóstica de DC são os exames sorológicos de anticorpos como o ASCA (IgA / IgG - anticorpos contra epitopos oligomanosídicos) que é o marcador mais específico para DC; porém pouco sensível, e ANCA (anticorpos contra citoplasma de neutrófilos) usado para identificar colite ulcerativa. Vale ressaltar que nem todos os portadores de DC são positivos em ASCA, entretanto quando o resultado é positivo provavelmente será Crohn (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE COLITE ULCERATIVA E DOENÇA DE CROHN, 2013).

3.6 Tratamento clínico

O tratamento tende a ser complexo e podendo exigir, em certos casos, combinação medicamentosa e dependendo da gravidade intervenção cirúrgicas.

Nas formas leves usa-se sulfassalazina, mesalazina (para indivíduos que possuem resposta alérgica ao primeiro), em casos moderados pode-se usar metilprednisolona ou prednisona e azatioprina, nos graves azatioprina e metotrexato.

Quando há presença de fistulas usa metronidazol, azatioprina, infliximabe, adalimumabe. Assim, no tratamento, consoante a fase da doença, podem ser usados corticosteróides como prednisolona, hidro cortisona e budesonido (CONASS, 2017e CONITEC, 2014).

Além do uso farmacológico e cirúrgico, uma estratégia terapêutica que pode ser associada ao tratamento é a dieta alimentar e uso de pró-bióticos que é específica para cada caso de DC (SIMÃO, 2014).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível notar que a doença de Crohn é uma patologia crônica, sendo por quadro crônico associado ao processo inflamatório podendo ser multifocal e atingindo o trato gastrointestinal, com grau de severidade variante. Embora a DC tenha etiologia inconclusiva, estudos asseguram estar associada a um caráter autoimune e multifatorial, que submerge fatores genéticos, imunitários e ambientais.

Em relação aos sinais e sintomas da DC duas fases são observadas: a fase ativa, que é definida por alguns sintomas comuns como dor abdominal, diarreia, anorexia, perda de peso, fadiga e menorreia; e a fase silenciosa, na qual a doença está em remissão e controlada por medicamentos.

O tratamento para a DC envolve o controle severo da alimentação concomitante à terapia farmacológica.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABCD em FOCO. REVISTA DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE COLITE ULCERATIVA E DOENÇA DE CROHN. Ano XIII, nº 54 - Inverno, 2013. Disponível em: www.abcd.org.br. Acesso em: 04/10/2019.

BAPTISTA ML. **Associação de Polimorfismo dos genes CARD15 e IL23R com Doença de Crohn em uma População Brasileira.** Curitiba. 113 f.

Dissertação de Doutorado de Medicina Interna, setor de Ciências da Saúde – Universidade Federal do Paraná, 2008.

BERSTEIN CN, FRIED M, KRABSHUIS JH, et al. **Doença inflamatória intestinal: uma perspectiva global.** WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES. 2009

BEYER, P., L. **Tratamento médico nutricional para doenças do trato gastrointestinal** inferior. In: Mahan, L., K. e Escott-Stump, S. (Ed.). Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 12ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, p. 689-695.2010.

BILATE, A., M., B. **Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêuticas.** Reumatologia Clínica, n.8 v.2, pp. 47-51. 2007.

CONASS. Saúde incorpora medicamento para tratamento da doença de crohn, 2017. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/themes/conass/img/logo.png>. Acesso em: 04/10/2019.

CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Doença de Crohn. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DoencaCrohn.pdf>. Acesso em: 04/10/2019.

CRUVINEL WM, JÚNIOR DM, ARAÚJO JAP, et al. Sistema Imunitário – Parte I **Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Artigo de revisão. Rev Bras Reumatol 2010;50(4):434-61.

FRANCES, D., MONAHAN, F., SHARON, A., ET AL. **Problemas do intestino.** In: Monahan. F., D., Sands, J., K., Neighbors, M., et al. (Ed.). Enfermagem MédicoCirúrgica. Perspectivas de Saúde e Doenças. 8ª edição. Loures, Lusodidacta, Volume III, p. 1284-1291. 2010.

HEAD, K., N., D., JURENKA, J., M., T. **Inflammatory bowel disease part II: Crohn's Disease – pathophysiology and conventional and alternative treatment options.** Alternative Medicine Review, n. 9 v. 4, pp. 360-401. 2004.

KIRSNER JB. **Historical Review:** Historical Antecedents of Inflammatory Bowel Diseases Therapy. Chicago, USA. Inflammatory Bowel Diseases, v.2, n.2, p. 73-81, 1996.

KOTZE LMS; KOTZE PG; KOTZE LR. **Doença de Crohn.** In: DANI R; PASSOS MCF. Gastroenterologia Essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

KOTZE LMS; PAROLIN MB; KOTZE PG. **Doença de Crohn.** In: DANI R. Gastroenterologia Essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 276-295.

KOTZE LMS; PAROLIN MB; KOTZE PG. **Doença de Crohn.** In: DANI R. Gastroenterologia Essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

MURPHY, H., S., E WARD, P., A. **Inflamação.** In: Rubin, E., Gorstein, F., Rubin, R., et al. (Ed.). Patologia. Bases Clinicopatológicas da Medicina. 4ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 45-46. 2006.

MYRELID P. **Surgery and immuno modulation in Crohn's Disease:** Intraoperative endoscopy during surgery for Crohn's disease of the small bowel. Linköping. Division of Surgery Department of Clinical and Experimental Medicine Faculty of Health Sciences Linköping University. 2009.

NUNES, PAULA MFBB. **Contribuição para o conhecimento da cancerigénese na Colite Ulcerosa de longa evolução – Fenótipo aberrante de mucinas e mecanismos relacionada com a expressão.** Lisboa. Dissertação de Doutorada de Medicina na especialidade de Anatomia Patológica – Universidade de Lisboa. 2009.

PACHECO, F., C. E CARDOSO, E., M. **Imunidade inata e adaptativa.** In: Arosa, F., A., Cardoso, E., M., e Pacheco, F., C. (Ed.). Fundamentos de Imunologia. Lisboa, Lidel, p. 35-60. 2007.

POLI D D. **Impacto da raça e ancestralidade na apresentação e evolução da doença de Crohn no Brasil. São Paulo.** Dissertação de Mestrado de Medicina, Gastroenterologia Clínica – Universidade de São Paulo. 2007.

RIBEIRO ICT. **Doença de Crohn:** Etiologia, Patogénese e suas Implicações. Covilhã. Dissertação de Mestrado de Medicina – Universidade da Beira Interior. 2009.

RIBEIRO ICT. **Doença de Crohn:** Etiologia, Patogénese e suas Implicações. Covilhã, Dissertação de Mestrado de Medicina – Universidade da Beira Interior. 2009.

RUBIN, E., E PALAZZA, J., P. **Doença intestinal inflamatória.** In: Rubin, E., Gorstein, F., Rubin, R., et al. (Ed.). Patologia. Bases clinicopatológicas da Medicina. 4ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 710, 725-730. 2006.

SALVIANO FN, BURGOS MGPA, SANTOS EC. **Perfil Socioeconômico e Nutricional de Pacientes com a Doença Inflamatória Intestinal Internados em um Hospital Universitário.** Recife. Arq Gastroenterol, v.44, n. 2, pag. 99-106, 2007.

SANTOS JR JCM. **Doença de Crohn:** Aspectos Clínicos e Diagnósticos. Guaratinguetá. Rev Bras Coloproct, v. 19, n. 44, p. 276-285, 1999.

SARTOR RB. **Mechanisms of Disease:** pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. USA. Nature Publishing Group: Gastroenterology & Hepatology, v.3, n. 7, p. 390-407, 2006.

SIMÃO, PL. Orientações Terapêuticas para o Tratamento da Doença de Crohn. Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2014.

SOUZA MM; BELASCO AG; NASCIMENTO JEA. **Perfil Epidemiológico dos Pacientes de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso.** Cuiabá. Rev Bras Coloproct, v. 28, n.3, p. 324-328, 2008.

TSIANOS, E., V., KATSANOS, K., H., E TSIANOS, V., E. (2012). **Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease.** World Journal of Gastroenterology, 18(2), p.105-118. 2012.

VICTORIA CR, SASSAKI LY, NUNES HRC. **Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo state, Brazil.** São Paulo. Arq Gastroenterol, v. 46, n.1, p. 20-25, 2009.