

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VICTOR HUGO PEREIRA DA SILVA

**DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO LABORATORIAL EM INDIVÍDUOS
PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

CURITIBA

2019

VICTOR HUGO PEREIRA DA SILVA

**DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO LABORATORIAL EM INDIVÍDUOS
PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do título de especialista em Análises Clínicas fornecido pelo Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Wesley Mauricio de Souza

CURITIBA

2019

DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO LABORATORIAL EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Victor Hugo Pereira da Silva - hugo.victorsilva@gmail.com
Wesley Maurício de Souza – wesleysouza@ufpr.br

Resumo: A doença inflamatória intestinal (DII) agrupa duas entidades clínicas: a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Chron (DC). Embora possuam sintomas semelhantes e características anatomopatológicas distintas podem apresentar alguns parâmetros clínico-patológicos sobrepostos. As principais manifestações da RCU são diarreia e perda de sangue nas fezes, que podem ser vistas como consequências diretas da inflamação intensa que acomete a mucosa do cólon e a ela se circunscribe, a Doença de Chron em contrapartida, pode envolver qualquer área do trato gastrointestinal e frequentemente é transmural, é uma doença séria afetando principalmente a parte inferior do intestino delgado (íleo) e intestino grosso (cólon), mas pode causar diarreia, cólica abdominal às vezes febre e sangramento retal. Embora a literatura descreva desde anamnese a testes genéticos como auxiliares para a detecção dessa enfermidade, é necessária a abordagem com métodos mais simples, confortáveis e economicamente viáveis, visto o aumento de portadores de doença inflamatória intestinal nos últimos anos.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal, doença de Chron, Retocolite Ulcerativa, Coprologia funcional, marcadores fecais.

DIAGNOSIS AND LABORATORY MONITORING IN INDIVIDUALS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) groups two clinical entities: ulcerative colitis (RCU) and Chron's disease (DC). Although they have similar symptoms and distinct anatomopathological characteristics, they may present some overlapping clinical-pathological parameters. The main manifestations of RCU are diarrhea and blood loss in the stool, which can be seen as direct consequences of the intense inflammation that affects and is limited to the colonic mucosa, Chron's disease in contrast, may involve any area of the gastrointestinal tract and is often transmural, is a serious disease mainly affecting the lower intestine (ileum) and large intestine (colon), but can cause diarrhea, abdominal colic sometimes fever and rectal bleeding. Although the literature describes from anamnesis to genetic tests as aids to the detection of this disease, it is necessary to approach with simpler, comfortable and economically viable methods, since the increase of inflammatory bowel disease in recent years.

Key words: Inflammatory bowel disease, Chron's disease, Ulcerative colitis, Functional coprology, fecal markers.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	5
2.METODOLOGIA	5
3. REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	6
3.2 FISIOPATOLOGIA.....	8
3.3 DIAGNÓSTICO DAS DII.....	11
3.3.1 Diagnóstico clínico.....	11
3.3.2 Diagnóstico histopatológico	11
3.3.3 Diagnóstico hematológico	13
3.3.3.1 Hemograma completo.....	13
3.3.3.2 PCR e Hemossedimentação.....	14
3.3.4 Exame de Fezes	14
3.3.4.1 Análise física e microscópica	14
3.3.4.2 Pesquisa de leucócitos e muco	15
3.3.4.3 Pesquisa de sangue oculto.....	15
3.3.4.4 Pesquisa de marcadores fecais.....	15
3.3.4.4.1 Calprotectina.....	16
3.3.4.4.2 Lactoferrina.....	17
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
REFERÊNCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) agrupa duas entidades clínicas, a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Chron (DC), embora apresentem sintomas semelhantes possuem características anatomopatológicas distintas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE COLITE ULCERATIVA E DOENÇA DE CHRON, 2018). Em trabalhos sobre RCU realizados na América do Norte e Europa estudos apontam a prevalência de 19,2 por 100 mil e 24,3 por 100 mil habitantes respectivamente, embora seja escasso o estudo dessa doença no Brasil, a incidência de DC na América do Sul atingiu uma média de 1-3 por 100 mil habitantes, elevando-se para 3-4 por 100 mil habitantes nas áreas mais desenvolvidas do Brasil (MARTINS et al., 2016).

Embora o sistema imunológico seja o principal responsável por essa doença, estudos contribuem no sentido de que a DII, possa ser controlada por meio da dieta, evitando consumo de alimentos contendo glúten embora também ocorra intolerância a outros componentes de itens alimentares como a lactose (KUMAR et al., 2013; ROGLER, 2013). O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas, porém recursos de imagem tais como colonoscopia e radiografia contribuem para a confirmação do diagnóstico (MARTINS et al., 2016). Atualmente existem alguns testes laboratoriais que auxiliam o diagnóstico e monitoramento de doenças intestinais, mas ainda é pouco na literatura. A coprologia funcional atualmente é uma ferramenta utilizada para o acompanhamento de portadores dessas doenças (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2015).

Assim, este trabalho apresenta esforços no intuito de elaborar uma revisão abordando os principais aspectos clínicos e laboratoriais das doenças inflamatórias intestinais, demonstrando os ensaios disponíveis para o diagnóstico e monitoramento da doença.

2 METODOLOGIA

Por meio de levantamento bibliográfico, mediante consulta à bases de dados MedlinePubMed (US. National Library of Medicine National Institutes of Health, USA), SciELOBrazil (Scientific Eletronic Library Online), BIREME (Biblioteca Regional de Medicina, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), Biblioteca virtual e Minha biblioteca, foi realizada uma pesquisa de

publicações sobre a doença inflamatória intestinal, diagnóstico e monitoramento, com prioridade para autores e trabalhos de grande impacto científico. Além disso, foi realizada consulta a livros de patologia, clínica médica e diagnóstico laboratorial. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias “doença inflamatória intestinal, doença de Chron, Retocolite Ulcerativa, diagnóstico” além de palavras similares ao tema central em língua portuguesa e inglesa. O lapso temporal dos trabalhos abordados compreendeu o período entre os anos de 1985 até 2018.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A doença inflamatória intestinal (DII) representa um grupo de afecções intestinais inflamatórias crônicas idiopáticas. As duas principais categorias de doenças são a Doença de Chron (DC) e a Colite Ulcerativa (CU) que apresentam algumas características clínico-patológicas sobrepostas e outras bem distintas (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2015).

A patogênese da DII não está completamente compreendida. Fatores genéticos e ambientais, como a modificação das bactérias luminais e o aumento da permeabilidade intestinal, desempenham um papel importante na má regulação na imunidade intestinal, o que leva à agressão gastrointestinal (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2015).

Uma revisão sistemática publicada em 2012 incluiu dados de 167 estudos baseados em populações na Europa (1930 – 2008), 52 estudos na Ásia e Oriente Médio (1950 – 2008) e 27 estudos na América do Norte (1920 – 2004) e, comunicou os valores de incidência e prevalência da doença. Na análise de tendência no tempo, 75% dos estudos sobre DC e 60% dos estudos sobre CU mostraram um aumento da incidência que foi estatisticamente significativo. O estudo que não incluiu dados da América do Sul, atingiu uma média de 1-3 por 100.000 habitantes elevando-se a 3-4/100.000 habitantes nas áreas urbanas mais desenvolvidas do Brasil (MARTINS et al., 2016). Apesar de haver poucos dados epidemiológicos dos países em desenvolvimento, a incidência e a prevalência da DII está aumentando com o tempo em diferentes regiões do mundo – indicando seu surgimento como doença global.

Em um estudo comparativo de 2013 baseado em populações da Ásia, foi encontrado que a incidência da DII variava em toda a Ásia, passando de 0,54 por 100.000 habitantes para 3,44 por 100.000 habitantes (KUMAR et al., 2013). Em estudo realizado em 2004 na Austrália, as taxas de incidência normalizadas para a idade (População Padrão Mundial da OMS) de DII, DC e RCU foram 25,2, 16,5 e 7,6/100.000/ano, respectivamente (ROGLER, 2013). Em um estudo sobre DII baseado em populações na Austrália publicado em 2010, as taxas de incidência anuais estiveram entre as mais altas descritas na literatura: 23,5 – 36,7 por 100.000 por ano (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2015). No Japão, um trabalho de 2009 mostrou dados de prevalência para CU de 64/100.000 e para DC de 21/100.000 (ASAKURA et al., 2009).

As apresentações da DC e RCU são bastante parecidas em áreas tão diferentes do mundo como América do Norte, América do Sul, Europa, Austrália e Nova Zelândia. A DC se distingue da CU por apresentar envolvimento proximal do cólon, doença perianal, fístulas, granulomas histológicos e envolvimento limitado na mucosa. Na DC, os granulomas são evidentes em até 50% dos pacientes e as fístulas em 25%. No entanto, também existem diferenças quanto à apresentação no Oriente e Ocidente, no leste asiático, existe uma maior prevalência de homens com DC, DC ileocolônica, menor agrupamento familiar, menores taxas de cirurgia e menores manifestações extra-intestinais. A colangite esclerosante primária (CEP) associada com CU tem menor prevalência. De forma geral, a necessidade de cirurgia é cerca de 5-8% menor nos pacientes asiáticos. Na Ásia, porém, existe uma alta taxa de doença penetrante e doença perianal até mesmo no momento do diagnóstico, sugerindo que no leste asiático não é incomum que a doença apresente complicações (ROTHFUSS et al., 2006; KUMAR et al., 2013).

Tanto a DC quanto a RCU são mais comuns em mulheres e frequentemente apresentam-se durante a adolescência ou adultos jovens. A incidência geográfica da doença varia consideravelmente. Em países industrializados ocidentais, a DII é mais comum entre os brancos e, nos Estados Unidos, ocorre 3-5 vezes mais frequentemente entre judeus do Leste europeu (Asquenazi). A DII é mais comum no norte da Europa, em países como Inglaterra e em regiões como a Escandinávia e os países baixos, e é reconhecidamente elevada na América do Norte, sobretudo Estados Unidos onde a taxa de incidência de RCU varia entre 0,5 e 24,5 casos por 100000 habitantes por ano e para DC pode variar de 0,1 a 16 casos por 100000

habitantes por ano. A DII pode acometer indivíduos de ambos os sexos em qualquer faixa etária, porém incide predominantemente entre os 20 e 40 anos de idade, com pico de incidência da doença por volta dos 30 ou 40 anos, sendo que 10 a 25% dos pacientes tem o diagnóstico na infância ou adolescência (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2015).

Foram identificados numerosos locos genéticos contendo genes de susceptibilidade para DII. Quase todos os locos são de risco baixo absoluto, mas é importante identifica-los como instrumento para o desenvolvimento de marcadores diagnósticos e objetivos terapêuticos no futuro. A distribuição das mutações de genes conhecidas por alterar a predisposição à DC ou a CU varia nos diferentes países do mundo, particularmente onde há diferenças raciais (WRIGHT et al., 2014). Nenhum dos estudos da Ásia apontaram mutações de NOD2, mas foi detectado que os polimorfismos do gene 15 da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF) (TNFSF15) estão associados à DC nos habitantes do leste asiático (GLOCKER et al., 2009).

A “hipótese da higiene” sugere que as pessoas menos expostas a infecções na infância ou condições anti-higiênicas não possuem bactérias amigáveis ou organismos que promovam o desenvolvimento de células T regulatórias (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2015).

Alguns fatores parecem estar relacionados como fator de risco tais ocorrência prévia de infecções, fatores genéticos, tipo de dieta, rica em carboidratos e frutas, uso de anticoncepcionais e de anti-inflamatórios não esteroides (AINH) e (KUMAR et al., 2003).

3.2 FISIOPATOLOGIA

A DC pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal, da boca ao ânus e frequentemente é transmural. É uma doença potencialmente grave afetando principalmente a parte inferior do intestino delgado (íleo) e intestino grosso (cólon) (figura 1), pode causar diarreia, cólica abdominal às vezes febre e sangramento retal. Já a RCU afeta somente o cólon e reto, e estende-se apenas na mucosa e submucosa. A inflamação é máxima no reto e estende-se até o cólon de modo contínuo, sem nenhuma área de intestino normal poupada. O diagnóstico é extremamente importante para o manuseio, tratamento do paciente, além de exames

físicos, anamnese (LIN et al., 2014). A identificação ocorre após a exclusão de causas específicas de doenças inflamatórias intestinais, tais como infecção (bacteriana, fúngicas e parasitárias), isquemia e danos iatrogênicos (radiação e drogas). Apesar dos inúmeros trabalhos que vem sendo realizados nos últimos anos envolvendo aspectos genéticos, imunológicos, infecciosos e ambientais que procuram esclarecer sua etiologia, a RCU e a DC permanecem como doenças de causas indefinidas (ROGLER, 2013).

A DII é uma doença crônica intermitente. Durante as recidivas a intensidade dos sintomas varia de leve a intensa e durante as remissões muitos deles podem desaparecer ou diminuir. Em geral, os sintomas dependem do segmento do trato intestinal envolvido (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2015).

São sintomas relacionados ao dano inflamatório no trato digestivo:

a) Diarreia:

- As fezes podem apresentar muco ou sangue, diarreia noturna e incontinência.

b) Constipação:

-Pode ser um sintoma primário de CU limitada ao reto (proctite)

-Em casos de obstrução intestinal, pode ser vista obstipação sem expulsão de gases

c) Dor ou sangramento retal à defecação

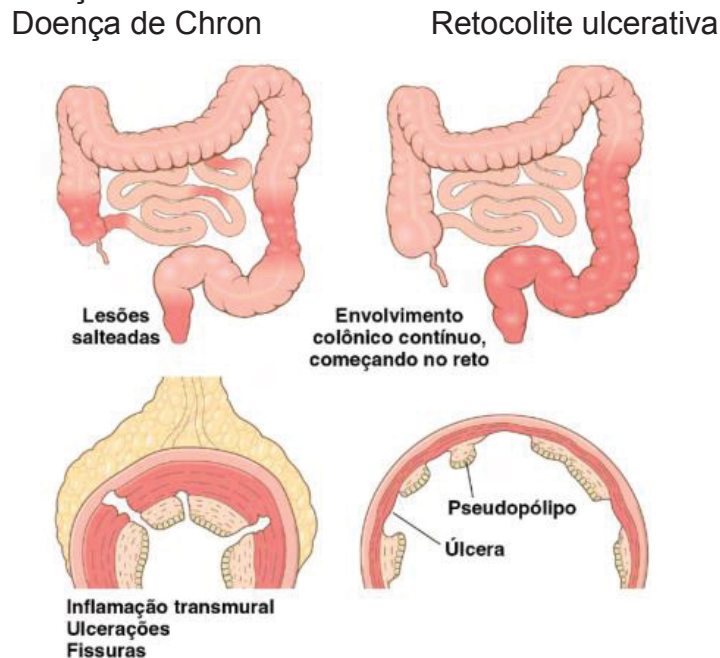
d) Urgência para defecar

e) Tenesmo

f) Câimbras e dores abdominais

A maioria dos pacientes com doença de Chron apresentam clínica extremamente variáveis, inicia com ataques intermitentes de diarreia relativamente leve, febre e dor abdominal. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam dor aguda no quadrante inferior direito, febre e diarreia sanguinolenta, que pode mimetizar apendicite aguda ou perfuração intestinal. Períodos de doenças ativa geralmente são interrompidos por intervalos assintomáticos que duram semanas e até meses. A reativação de doença pode estar associada a uma variedade de gatilhos externos, incluindo estresse físico ou emocional, itens alimentares específico e tabagismo (WRIGHT et al., 2014).

FIGURA 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS - DISTINÇÃO ENTRE DC E RCU



Fonte: Robbins (2013)

Os sintomas apresentados pelos pacientes com a RCU e DC são semelhantes em sua natureza, embora haja diferenças pronunciadas quanto a frequência de cada um deles, em cada entidade.

Como descrito acima, as principais manifestações da RCU são diarreia e perda de sangue nas fezes, que podem ser vistas como consequências diretas da inflamação intensa que acomete a mucosa do colón e a ela se circunscreve. Em tais condições, há exsudação do fluido intersticial rico em proteínas, decorrente da intensa alteração da permeabilidade do epitélio, secundária à inflamação (SKANDAR e CIORDA, 2012; MENDOZA e ABREU, 2009). Há acentuado prejuízo na absorção da água e de eletrólitos, que concorre para o aumento do teor líquido do conteúdo intraluminal. Outro importante mecanismo envolvido na produção da diarreia é constituído pelas alterações da motilidade intestinal, em decorrência direta do processo inflamatório. Essas alterações são possivelmente consequentes à ação de mediadores da inflamação sobre a musculatura do intestino grosso ou sobre vias neurais envolvidas no controle da atividade motora colônica (SKANDAR e CIORDA, 2012; MENDOZA e ABREU, 2009). A solução de continuidade da mucosa colônica, dada pelas ulcerações características da RCU, ocasiona a presença de sangue nas fezes, que expressa por evacuações de fezes com sangue e muco, ou exclusivamente

sanguinolentas, bem como pelo sangramento maciço, que constitui importante complicação da doença. Existem evidências, provenientes de estudos morfológicos funcionais, de que tanto a rede vascular dos cólons como o aporte total de sangue para o intestino grosso estão aumentados na RCU. Na DC que acomete predominantemente o intestino grosso, os sintomas e os seus respectivos mecanismos subjacentes são muito semelhantes aos que ocorrem na RCU, contribuindo para a ocorrência de sangramento intestinal. Eventualmente há má absorção de vitamina B12 no íleo comprometido ou ressecado o que pode gerar anemia megaloblástica (MARTINS, 2016).

3.3 DIAGNÓSTICO DAS DII

O diagnóstico das DII baseia-se em um conjunto de dados de ordem clínica laboratorial, radiológica, endoscópica e histopatológica, que se aplicam tanto na RCU como na DC. Deve-se ter em mente, porém que, na prática clínica, são raros os casos em que todos os dados são consistentes entre si e correspondem aos achados característicos de cada uma dessas doenças (ABCD, 2018).

3.3.1 Diagnóstico clínico

Geral: Palidez, caquexia, hipocratismo, estado nutricional, frequência de pulso e pressão arterial, temperatura corporal, peso e altura.

Região abdominal: tumoração, distensão, dor à descompressão, ruídos intestinais anormais (obstrução) hepatomegalias, cicatrizes cirúrgicas

Região perianal: pólipos, fissuras, fístulas, abscessos, tato retal.

3.3.2 Diagnóstico histopatológico

As biópsias são obtidas geralmente durante a endoscopia. É importante que o endoscopista considere as perguntas específicas que vai fazer ao patologista com cada amostra de biópsia que será submetida para avaliação. Algumas das razões importantes para realização da biópsia incluem:

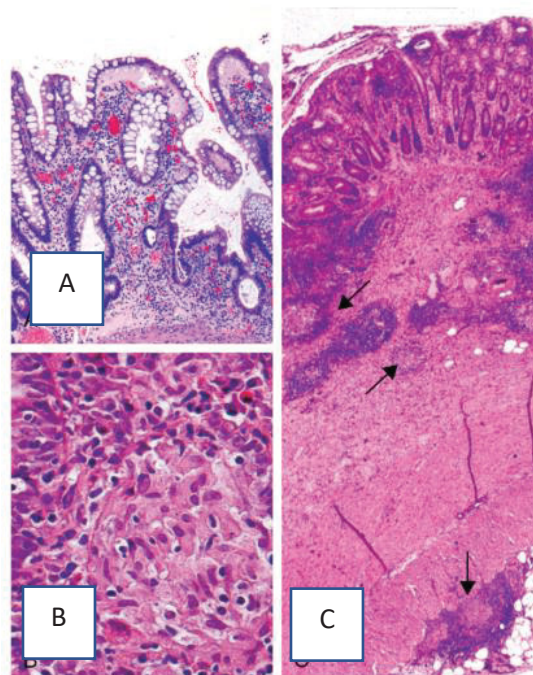
Avaliação da distorção da arquitetura críptica, “*crypt runting*” (diminuição das

criptas), aumento do espaço subcriptal, plasmocitose basal. Estas são características da colite crônica e seriam atípicas da colite infecciosa aguda.

Avaliação de granulomas que não formam caseificação, sugerindo DC. A presença de granulomas necróticos/caseosos ou grandes deve alertar o médico para diagnóstico de tuberculose, especialmente em regiões onde a doença for endêmica. Identificação de mudanças histológicas em áreas de endoscopia normal para estratificar completamente o nível da doença. O citomegalovírus (CMV) pode ser pesquisado na biopsia tissular em pacientes submetidos à tratamento com agentes imunossupressores ou corticoides de uso crônico — tanto para ARN como para histologia em tecido colônico. A sorologia pode ser útil como coadjuvante (IgM CMV).

A displasia pode ser buscada se as biópsias de rotina são obtidas para vigilância de displasias, ou se as lesões de tumorações são biopsiadas. Identificação de colite linfocítica ou colite colagenosa em cólon que parece endoscopicamente normal. Estes diagnósticos podem coexistir com a Doença de Crohn de intestino delgado, e deveriam ser buscados em pacientes com diarreia (SAVERYMUTTU et al., 1985).

FIGURA 2 – HISTOPATOLOGIA DA DOENÇA DE CROHN



- A. Organização aleatória de cripta resulta de lesões repetidas e regeneração. B. granuloma não caseoso. C. Doença de Crohn transmural com granulomas na submucosa e serosa. Extraído de: (Robbins, 2013).

O achado histopatológico mais notável da RCU ativa é o infiltrado inflamatório difuso de neutrófilos polimorfonucleares envolvendo as criptas e lâmina própria. A submucosa e a serosa permanecem livres da doença, exceto na colite fulminante. Nas agressões inflamatórias as criptas produzem uma variedade de mudanças degenerativas no epitélio. Há perdas das células caliciformes, aumento e hipercromasia nuclear. Os achados histológicos e as principais diferenças macro e microscópicas entre RCU e DC estão representadas na figura 3.

FIGURA 3. PRINCIPAIS DIFERENÇAS MICROSCÓPICAS ENTRE RCU E DC

Achados microscópicos	RCU	Crohn
Inflamação	Difusa, mucosa	Segmentar, focal, transmural
Abcessos de criptas	Frequentes	ocasionais
Distorção de criptas	Leve a intensa	Leve
Atrofia de mucosa	Comum	Rara
Depleção de células caliciformes	Pronunciada	discreta
Granulomas/células epitelioides	Ausentes	Presentes em 30 a 60%
Ulcerações com pouca inflamação adjacente	Só nos casos fulminantes	Típicas

FONTE: Robbins (2013)

3.3.3 Diagnóstico hematológico

3.3.3.1 Hemograma completo (HC)

O hemograma da fase aguda, mostra leucocitose com desvio à esquerda, linfopenia, eosinofilia moderada ou acentuada, plaquetose. Pode ainda revelar anemia microcítica, enquanto a anemia megaloblástica é mais rara, mas pode ser observada na DC, devido a alterações na absorção da vitamina B12, no íleo terminal (DANI, 2012).

3.3.3.2 PCR e hemossedimentação

A hemossedimentação está elevada na fase inicial da doença e se reduz com o tratamento, sendo um dos indicadores de atividade da doença, bem como a proteína C reativa (PCR). A dosagem de Eletrólitos tais como cálcio e magnésio, albumina, ferritina, e vitamina B12 são úteis pois podem sinalizar distúrbios de absorção (DANI, 2012).

A ferritina sérica pode estar elevada na DII ativa e pode estar na faixa normal mesmo na presença de ferropenia severa. Para determinar se existe anemia, também pode ser avaliada a saturação de transferrina. Se disponível, o melhor teste é o ensaio do receptor solúvel de transferrina (sTfR), apesar de caro (envolve também uma proteína de fase aguda) (TURKAY e KASAPOGLU, 2010).

3.3.4 Exame de fezes

3.3.4.1 Análise física e microscópica

Ao exame físico devido à menor absorção de nutrientes, as fezes se apresentam de consistência pastosa e viscosa, e devido a presença de inflamação da mucosa ocorre a presença de muco, dessa forma as fezes apresentam-se amorfas de odor muito fétido (VALLADA, 1997).

Ao exame microscópico apresenta fibras musculares pequenas, médias e grandes em quantidade abundante. Apresentando leucócitos incluídos no muco, dependendo da intensidade da inflamação a microscopia apresenta eritrócitos (VALLADA, 1997). Embora muitos métodos diagnósticos sejam empregados para diagnóstico e monitoramento das DII, o método coprológico visa o estudo das funções digestivas abrangendo as provas de digestibilidade macro e microscópicas e exames químicos, o que podem ser ferramentas úteis para mensurar por meio dos elementos presentes nas fezes a intensidade e o estado da doença inflamatória. Assim como há a necessidade da realização de exames que excluam possíveis doenças que confundam o diagnóstico, tais como infecções por vírus, bactérias, fungos e protozoários. Assim, os elementos utilizados para o reconhecimento do perfil inflamatório são a presença de leucócitos, muco e sangue por meio de métodos

químicos e citológicos tais como presença de sangue oculto e microscopia (VALLADA, 1997)

3.3.4.2 Pesquisa de leucócitos nas fezes ou no muco

A pesquisa de piócitos ou leucócitos nas fezes visa estabelecer a presença de infecção na mucosa intestinal. As infecções que provocam microulcerações determinam o aparecimento de grande quantidade de leucócitos, muco e sangue.

Denomina-se disenteria a uma tríade sintomática característica: cólicas abdominais, tenesmo e fezes muco-pio-sanguinolentas, enquanto que na diarreia ocorre evacuações mais ou menos abundantes não dolorosas, com fezes aquosas.

Escolhida uma porção das fezes ou do muco misturado com as fezes, confecciona-se esfregaços em uma lâmina, corando-a com azul de metileno, colorações hematológicas ou mesmo pelo método de Gram (VALLADA, 1997; ROSETH et al., 1992).

A soma igual ou superior a 50 leucócitos em 10 campos indica agressão na mucosa do trato intestinal, devendo-se descartar a amebíase, shigelose e enterite bacteriana (*E. coli*). A análise da salmonelose e outros microorganismos não alcançam tais índices (VALLADA, 1997).

3.3.4.3 Pesquisa de sangue oculto

Embora seja um exame solicitado isoladamente, a pesquisa de sangue oculto e dosagem de gordura fecal fornecem subsídios valiosos para o clínico, quando criteriosamente solicitados e executados no laboratório, cujo objetivo seja o diagnóstico de hemorragia gastrintestinal e esteatorréia devido a menor absorção de lipídeos (VALLADA, 1997).

3.3.4.4 Marcadores fecais

Os marcadores fecais são valiosos na DII face à sua especificidade ao trato gastrointestinal (SHERWOOD, 2012). Sob a instalação da inflamação mucosa intestinal, proteínas inflamatórias, produtos leucocitários e os próprios leucócitos são libertados a partir da mucosa permeável para o lúmen intestinal (VICTORIA et al.,

2009). O *'gold standard'* atual para a identificação do caráter inflamatório intestinal passa pela identificação de leucócitos radiomarcados nas fezes, modalidade esta que se apresenta bastante cara para a prática clínica diária, além de os perigos associados à exposição da radiação e a demora de 3 dias para coleta das fezes (LEVIS, 2011). Assim sendo, surgiu a necessidade de encontrar marcadores mais fáceis e rápidos de avaliar. Hoje, os mais usados marcadores fecais são a Calprotectina e Lactoferrina devido à sua utilidade no diagnóstico de DII, avaliação da atividade da doença, previsão da recorrência bem como resposta à terapia, além do seu reduzido custo (ANNAHÁZI et al., 2013).

Outros marcadores fecais têm sido investigados para uso clínico na DII ao longo dos anos. Entre eles incluem-se a lisozima, esterase leucocitária, mieloperoxidase, TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10, α 1 anti-tripsina, α 2-macroglobulina, óxido nítrico retal, proteína eosinófila X, metaloproteinases da matriz (JOHNE et al., 1997).

3.3.4.5 Calprotectina

Dentre os marcadores fecais, um dos mais simples é a calprotectina, um teste simples, confiável e muito disponível para medir a atividade da DII, podendo ser melhor para RCU que para DC; a utilização dos testes de calprotectina fecais rápidos podem ser muito úteis nos países em desenvolvimento (LIN ET AL, 2014).

A calprotectina é uma proteína citosólica ligante do cálcio encontrada principalmente em neutrófilos e em menor quantidade em monócitos e macrófagos reativos (FOELL et al., 2004). Está presente em condições inflamatórias agudas e crônicas bem como patologias oncológicas sendo abundante em vários fluidos corporais na mesma proporção que o grau de inflamação (JOHNE et al., 1997; VON ROON et al., 2007). Nas fezes permanece estável até 7 dias à temperatura ambiente devido à resistência à degradação bacteriana e apresenta distribuição homogênea, propriedades que permitem a sua identificação em pequenas amostras fecais e pode ser rapidamente quantificada utilizando o método *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) (KOK et al., 2012).

Recentemente, *point-of-care testing* ou testes à beira do leito da calprotectina fecal que, por permitirem resultados em menos de 30 minutos, podem se tornar bastante vantajosos na prática clínica, especialmente em cuidados primários. Foi demonstrada, em estudos iniciais recentes, correlação significativa entre

concentrações de calprotectina fecal medida a partir de ELISA e testes *point of care* (SYDORA et al., 2012).

Contudo, elevadas concentrações de calprotectina fecal não são específicas da DII. Estas podem ser encontradas também em neoplasias, na presença de pólipos, na enteropatia por Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs), com o aumentar da idade, na doença celíaca, na colite microscópica e/ou alérgica e infeções (JOHNE et al., 1997; GAYA et al., 2005). O uso de AINEs e IBPs têm sido também associados a elevações significativas deste biomarcador (MELING et al., 1996; TIBBLE et al., 1999). A excreção deste biomarcador tem mostrado uma boa correlação com a excreção de leucócitos radiomarcados (GAYA et al., 2005).

3.3.4.6 Lactoferrina

A lactoferrina é uma glicoproteína ligante do ferro identificada em secreções presentes na maioria das superfícies mucosas que interagem diretamente com patógenos externos, incluindo a saliva, lágrimas, secreções vaginais, fezes, fluido sinovial e leite materno (BAVEYE et al., 1999; KANE et al., 2003). É um componente maior dos grânulos secundários dos neutrófilos e parece ser um fator primário na resposta inflamatória aguda (KANE et al., 2003). No lúmen intestinal, as concentrações de lactoferrina aumentam rapidamente com o influxo de neutrófilos durante a inflamação e é proporcional em relação ao nível de recrutamento neutrofilico para o trato gastrointestinal (KANE et al., 2003; DESAI et al., 2007).

A lactoferrina apresenta atividade antibacteriana e é resistente à proteólise nas fezes, podendo permanecer estável nas fezes por até 5 dias (ANGRIMAN et al., 2007). Armazenadas a temperatura ambiente durante 48 horas, as concentrações fecais deste biomarcador demonstraram preservação de concentração de 90% dos níveis iniciais, enquanto as de calprotectina demonstraram cerca de 82% da preservação da concentração inicial (JOISHY et al., 2009). Investigações prévias demonstraram que a lactoferrina fecal é altamente sensível na detecção da infiltração neutrofílica (JOISHY et al., 2009; KONIKOFF et al., 2006).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes com DC e CU dependem, essencialmente, de parâmetros clínicos, endoscópicos e histológicos. A análise radiológica e laboratorial parece ser aditiva e acessória. Contudo, existem algumas limitações inerentes ao uso destes métodos convencionais devido essencialmente à presença de casos com DII não classificável, ao caráter oneroso e invasivo do uso repetido do método endoscópico e à falta de ferramentas de previsão do curso da doença.

Os biomarcadores parecem poder dar resposta a estas limitações na medida em que fornecem dados reprodutíveis, quantitativos, rápidos e, preferencialmente, menos dispendiosos sendo já usados na prática clínica na assessoria do diagnóstico das DII, diferenciação entre os seus subtipos, avaliação da atividade da doença e previsão de recorrência.

Apesar de ser o marcador sorológico melhor estabelecido e mais usado em termos históricos nas DII, a PCR apresenta, pelo fato de ser um marcador de inflamação sistêmica, utilidade limitada no diagnóstico e na diferenciação entre os subtipos da DII. Contudo, a presença de elevados valores de PCR quando do diagnóstico, principalmente da DC, correlacionam-se com maior probabilidade de recorrência clínica, fenótipo agressivo e necessidade de terapia biológica. Devido à rapidez da obtenção da sua análise, pode, em conjunto com a avaliação clínica, ser suficiente para prever inflamação ativa da mucosa.

Devido à falta de sensibilidade, a pesquisa de anticorpos não são aconselháveis para o uso no estabelecimento do diagnóstico de DII, mas antes na diferenciação dos seus subtipos, particularmente com o uso de painéis de anticorpos. De acordo com a crescente evidência da associação entre a magnitude da sororeatividade aos anticorpos e fenótipos clínicos específicos, talvez a importância maior da utilidade destes marcadores seja a estratificação de pacientes de acordo com o risco para fenótipos agressivos da doença e complicações associadas, especialmente na DC. Tal *score* de risco que integre marcadores da resposta imunológica, características clínicas e também genéticas poderia permitir a aplicação de estratégias terapêuticas personalizadas e melhor monitorização dos pacientes em risco. Contudo, há evidências insuficientes na sua utilidade na monitorização do tratamento. Os marcadores fecais pela sua especificidade ao trato gastrointestinal

revelam-se altamente úteis, especialmente a calprotectina e lactoferrina, na diferenciação entre DII e doenças gastrointestinais não inflamatórias com clara superioridade em relação a todos os outros biomarcadores neste aspeto. Ainda que não substituam a capacidade diagnóstica da colonoscopia, a criação de um algoritmo com valores de *cut-off* validados poderiam intervir na redução de colonoscopias necessárias para o estabelecimento de DII. Demonstram também uma melhor correlação na avaliação da inflamação da mucosa do que todos os outros marcadores e até índices clínicos e ainda que a colonoscopia com biópsia da mucosa se apresente como *gold-standard* na avaliação da extensão e gravidade da atividade da doença, os marcadores fecais podem permitir uma avaliação não-invasiva da monitorização da atividade da doença e avaliação à resposta terapêutica, especialmente quando uma dinâmica de avaliações repetidas se impõe. A elevação dos valores de marcadores fecais quando do diagnóstico e até em pacientes em remissão clínica estão fortemente associados com um alto risco de recorrência num *follow-up* de 12 meses, indicando que avaliações repetidas podem ser bastante úteis na previsão de recorrências. Neste aspeto, os marcadores S100A12 e M2-PK carecem ainda de mais estudos.

Melhorias nos estudos genômicos, proteômicos e metabolômicos têm facilitado a descoberta de novos biomarcadores. Metabólitos como o triptofano ou a L-arginina, perfis de expressão genética ou mRNAs associados a DC ou RCU ou até componentes proteicos celulares e subcelulares parecem bastante promissores na identificação da doença ativa, na diferenciação dos subtipos da DII e na previsão da resposta à terapia e podem abrir um novo caminho na etiopatogênese destas doenças com consequente melhora na eficiência dos diagnósticos e consequente qualidade de vida dos portadores da Doença Inflamatória Intestinal.

REFERÊNCIAS

ANGRIMAN I, SCARPA M, D'INCA R et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. **Clin. Chim. Acta** 2007; 381: 63–8.

ANNAHÁZI A, MOLNÁR T, FARKAS K, ROSZTÓCZY A, IZBÉKI F, GECSE K et al. Fecal MMP-9: a new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. **Inflamm Bowel Dis**. 2013;19(2):316-20.

ASAKURA K, NISHIWAKI Y, INOUE N, HIBI T, WATANABE M, TAKEBAYASHI T. Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan. **J Gastroenterol**. 2009; 44: 659–65.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE COLITE ULCERATIVA E DOENÇA DE CHRON. -. Sobre a doença de Chron. 2018. Disponível em: <<https://abcd.org.br/sobre-a-doenca-de-crohn/>>. Acesso em: 13 maio 2018.

BAVEYE S, ELASS E, MAZURIER J, SPIK G, LEGRAND D. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37: 281–6.

DANI, Renato; PASSOS, Maria do Carmo Frich. **Gastroenterologia essencial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-1970-4/cfi/4!/4/4/4@0.00:29.4>>. Acesso em: 23 fev. 2019.

DESAI D, FAUBION WA, SANDBORN WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 2007; 25: 247–55.

FOELL D, FROSCH M, SORG C, ROTH J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. **Clin Chim Acta** 2004; 344:37-51.

GAYA DR, LYON TD, DUNCAN A, NEILLY JB, HAN S, HOWELL J, ET AL. Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. **QJM** 2005;98:435-41.

GLOCKER EO, KOTLARZ D, BOZTUG K, ET AL: Inflammatory bowel disease inflammation in inflammatory bowel disease. **Inflamm. Bowel Dis.** 2006; 12: 524–34.

GLOCKER, EO ET AL. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. **N Engl J Med.** 2009; 361:2033,. [Identification of IL-10 receptor mutations in a subset of ulcerative colitis patients.].

ISKANDAR N, CIORBA MA. Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Current Practices and Recent Advances. **Transl Res.** 2012 April; 159(4): 313–325.

JOHNE B, FAGERHOL MK, LYBERG T, PRYDZ H, BRANDTZAEG P, NAESS-ANDRESEN CF, DALE I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. **Mol Pathol** 1997;50: 113-123

JOISHY M, DAVIES I, AHMED M et al. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.** 2009; 48: 48– 54.

KANE SV, SANDBORN WJ, RUFO PA et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. **Am. J. Gastroenterol.** 2003; 98: 1309–14.

KOK L, ELIAS SG, WITTEMAN BJ, GOEDHARD JG, MURIS JW, MOONS KG et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) study. **Clin Chem** 2012; 58:989-998.

KONIKOFF MR, DENSON LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal
LEWIS JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel
disease. **Gastroenterology**. 2011; 140(6):1817–26.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins, Patologia Básica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 928
p.

LIN, JF; CHEN, JM; ZUO, JH; YU, A; XIAO, ZJ; DENG, FH; ET AL. Meta-analysis:
fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. **Inflamm
Bowel Dis** 2014; 20:1407–15.

MARTINS, Milton de Arruda et al. **Doenças Nutricionais: Doenças do
Aparelho Digestivo**. In: MARTINS, Milton de Arruda et al. (Org.). Clinica
medica. 4. ed. São Paulo: FCMUSP, 2016. cap. 11, p. 411-432. v. 4.

MELING TR, AABAKKEN L, RØSETH A, OSNES M. Faecal calprotectin shedding
after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Scand J
Gastroenterol** 1996; 31:339-344.

MENDOZA JL, ABREU MT. Biological markers in inflammatory bowel disease:
practical consideration for clinicians. **Gastroenterol Clin Biol**. 2009 Jun; 33 (Suppl
3):S158–73.

PINTO VALLADA, Edgard. **Manual de exames de fezes: coprologia e
parasitologia**. São Paulo: Atheneu, 1997. 201 p.

ROGLER, G. The history and philosophy of inflammatory bowel disease. **Dig dis**.
2013; 31 (3-4): 270-7.

ROSETH AG, FAGERHOL MK, AADLAND E, SCHJONSBY H. Assessment of the
neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. **Scand J
Gastroenterol** 1992; 27:793-8.

ROTHFUSS, KS; STANGE, EF; HERRLINGER, KR. Extraintestinal
manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. **World J
Gastroenterol** 2006;12(30):4819-31

SAVERYMUTTU SH, PETERS AM, CROFTON ME, et al. 111Indium autologous
granulocytes in the detection of inflammatory bowel disease. **Gut**. 1985 Sep;
26(9):955–60.

SHERWOOD RA. Faecal Markers of Gastrointestinal Inflammation. **J Clin Pathol**.
2012; 65(11):981-985.

SYDORA MJ, SYDORA BC, FEDORAK RN. Validation of a point-of-care desk top
device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from
irritable bowel syndrome. **J Crohns Colitis** 2012; 6: 207-214.

TIBBLE JA, SIGTHORSSON G, FOSTER R, SCOTT D, FAGERHOL MK, ROSETH A, BJARNASON I. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. **Gut** 1999; 45: 362-366.

TURKAY C, KASAPOGLU B. Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: where do we stand now? An update. **Clinics (São Paulo)**. 2010 Feb;65(2):221-31.

VICTORIA, CR; SASSAK, LY; NUNES, HR; DE C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arq Gastroenterol** 2009; 46:20–5.

VON ROON AC, KARAMOUNTZOS L, PURKAYASTHA S, REESE GE, DARZI AW, TEARE JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. **Am J Gastroenterol** 2007; 102:803-13.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. Organização Mundial de Gastroenterologia. **Doença inflamatória intestinal**. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines, Rio de Janeiro, p. 3-27, jan. 2015. Disponível em: <<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/celiac-disease>>. Acesso em: 21 maio 2018.

WRIGHT, EK; DE CRUZ, P; GEARRY, R; DAY, S; KAMM, MA. Fecal biomarkers in diagnosis and monitoring of Chron's disease. **Inflamm Bowel Dis**. 2014; 20: 1668-77.

WRIGHT, EK; DE CRUZ, P; GEARRY, R; DAY, S; KAMM, MA. Fecal biomarkers in diagnosis and monitoring of Chron's disease. **Inflamm Bowel Dis**. 2014; 20: 1668-77.