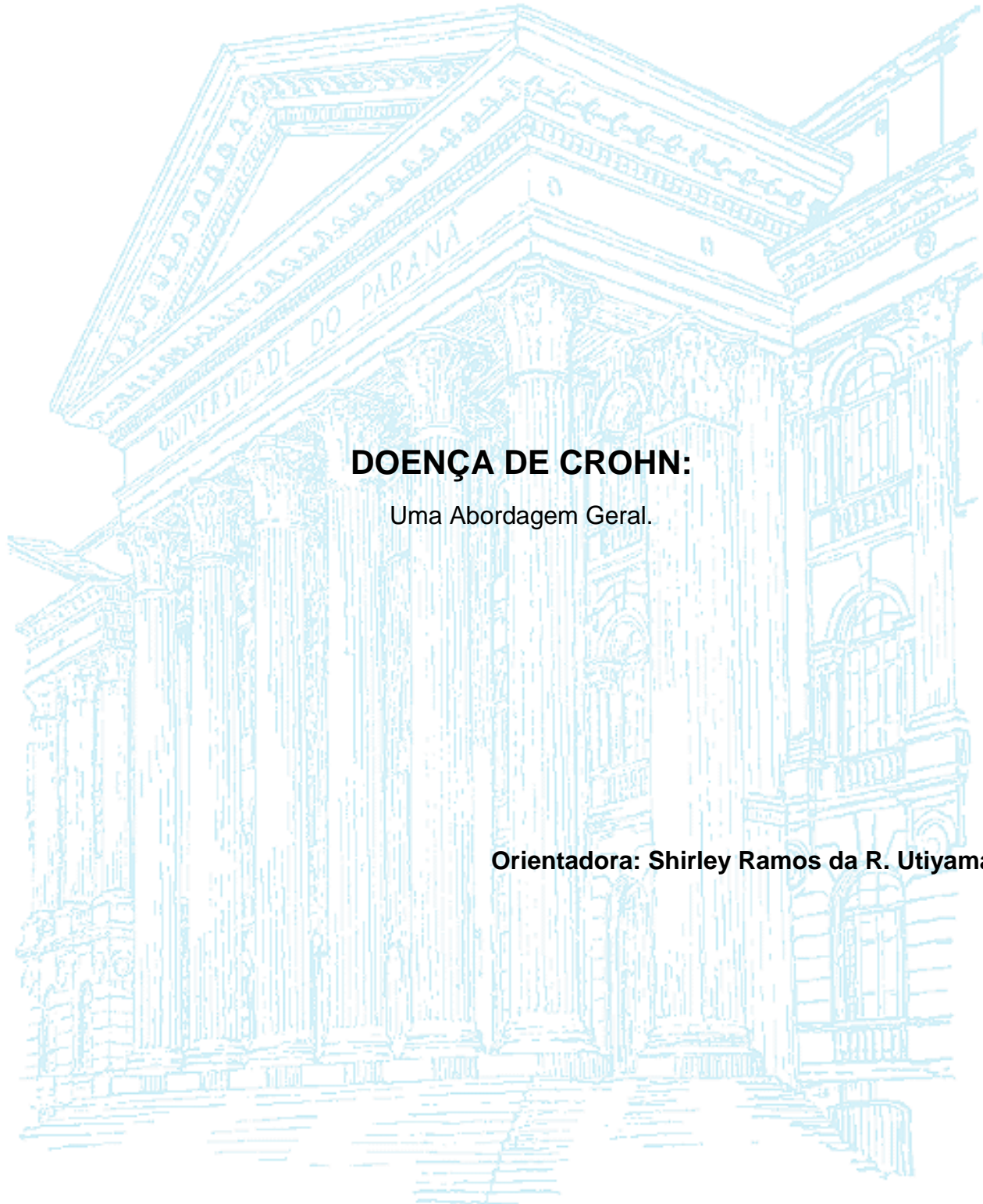


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SHAYENNE DE CASTRO SANTOS



DOENÇA DE CROHN:

Uma Abordagem Geral.

Orientadora: Shirley Ramos da R. Utiyama

CURITIBA

2011

SHAYENNE DE CASTRO SANTOS

DOENÇA DE CROHN:

Uma Abordagem Geral.

Monografia apresentada à Pós-Graduação em Análises Clínicas, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do Título de Especialista em Análises Clínicas.

Orientadora: Shirley Ramos da R. Utiyama.

CURITIBA

2011

DOENÇA DE CROHN:

Uma Abordagem Geral.

SHAYENNE DE CASTRO SANTOS

Monografia defendida e aprovada, em 30 / 11 / 2011, pela banca examinadora:

Professora Dr^a Shirley Ramos da R. Utiyama.
Orientadora

Professora MSc. Paola Rosa Luz
Banca examinadora

Dedico para pessoas mais importante da minha vida: meu pai, minha mãe, meu irmão, minhas avós, minhas tias, minha primas, meus amigos e minha pet Nick.

Dedico, também, meu avó (*in memorian*), meus bisavôs (*in memorian*), minha tia de coração (*in memorian*) e minha outra pet Sasha (*in memorian*). Saudades eternas.

Dedico esta monografia a todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta para conclusão da mesma.

AGRADECIMENTO

Deus:

Pela minha existência. Pela fé e força, que me ajudou a não desistir diante das barreiras. Pela Lei da vida que mostra a sabedoria de fazer o bem, caridade e o amor ao próximo.

Aos meus pais, Júnior e Eliane:

Que me deram a vida, que me ensinaram a fazer escolhas certas e que me ajudaram com tudo para realizar o sonho ou atingir tal objetivo. A eles eu devo a pessoa que me tornei, sou extremamente feliz e tenho muito orgulho por chamá-los de pai e mãe. Amo vocês.

Ao meu irmão, Caio:

Ao meu irmão pelo carinho e atenção que sempre teve comigo e considero um amigo que sempre me apoiou em todos os momentos. Com meu orgulho de irmã, obrigada pela companhia, carinho e pelos conselhos.

A minha família:

Pelo carinho dispensados em todos os momentos que precisei. Que me incentivou e que sempre me apoiaram com muito amor e compressão. Obrigada por tudo.

A orientadora, professora Shirley Ramos da R. Utiyama:

Orientação, atenção e incentivo com os quais me conduziu à realização deste trabalho.

A Suzana e as meninas da biblioteca da UFPR – HC:

Agradeço muito pela ajuda que precisava na elaboração de acordo das normas ABNT.

Aos Amigos:

Obrigada por estarem na minha vida.

“ É exatamente disso que a vida é feita, de momentos. Momentos que temos que passar, sendo bons ou ruins, para o nosso aprendizado.

Nunca esquecendo do mais importante: nada nessa vida é por acaso.

Absolutamente nada.

Por isso, temos que nos preocupar em fazer a nossa parte, da melhor forma possível.

A vida nem sempre segue a nossa vontade, mas ela é perfeita naquilo que tem que ser.”

Chico Xavier

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 OBJETIVOS.....	14
1.1.1 Objetivo Geral.....	14
1.1.2 Objetivos Específicos.....	14
1.2 METODOLOGIA.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Epidemiologia.....	15
2.2 Etiopatogenia.....	17
2.2.1 Sistema Imunológico.....	18
2.2.2 Hereditariedade / Genética.....	21
2.2.3 Fator Ambiental.....	25
a) Tabagismo.....	25
b) Dieta Alimentar.....	26
c) Uso de Fármacos.....	27
d) Infecção Bacteriana.....	27
2.3 Fisiopatologia.....	29
2.4 Quadro Clínico e Sintomas.....	32
2.5 Complicação da Doença.....	34
2.6 Diagnóstico.....	36
2.7 Tratamentos.....	39
3 CONCLUSÕES.....	43
REFERÊNCIAS.....	44

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	INTERAÇÃO ENTRE OS VÁRIOS FATORES RESPONSÁVEIS PELO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE CROHN.....	18
FIGURA 2 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO GENE E DA PROTEÍNA CARD15.....	22
FIGURA 3 -	MECANISMOS RESPONSÁVEIS PELA ATIVAÇÃO DO NF-Kb E SUAS CONSEQUÊNCIAS A NÍVEL DA TRANSCRIÇÃO GENÉTICA.....	24
FIGURA 4 -	REPRESENTAÇÃO DE FALHA DA BARREIRA DA MUCOSA DEVIDO À RESPOSTA ANORMAL DA BACTÉRIA.....	29
FIGURA 5 -	COMPARAÇÃO ENTRE A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA.....	32
FIGURA 6 -	ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO.....	42
	a) Top-down	
	b) Step-up	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	- Anti-Inflamatórios Não Esteróides
APC	- Células Apresentadora de Antígeno
CARD15	- Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 15
CDs	- Células Dendríticas
COX	- Ciclooxygenase
DC	- Doença de Crohn
DII	- Doença Inflamatória intestinal
IBD	- Inflammatory Bowel Disease
IFN- γ	- Interferon Gama
IL	- Interleucina
LRR	- Leucine Rich Repeat
MDP	-Muramildipeptídeo
MHC	- Complexo Maior de Histocompatibilidade
NF- $K\beta$	- Fator Nuclear Kappa Beta
NOD	- Nucleotide Oligomerization Domain
RCU	- Retocolite Ulcerativa
SNPs	- Single Nucleotide Polymorphisms
TGF- β	- Fator de Crescimento de Transformação Beta
Th	- Linfócito T Auxiliador
TLR	- Receptores Toll-like
TNF	- Fator de Necrose Tumoral

RESUMO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica da mucosa que se estende por todas as camadas da parede intestinal, afetando-a de forma segmentar e assimétrica. Os sintomas mais descritos da doença são cólica abdominal, diarreia, vômitos, febre e perda de peso. A DC envolve também uma grande variedade de sintomas sistêmicos e extra-intestinais. Suas complicações são caracterizadas pela formação de ulcerações, fístulas, estenoses e granulomas, mas também pode causar complicações fora do trato gastrointestinal, tais como erupções na pele, artrite e inflamação dos olhos. As manifestações clínicas da doença geralmente iniciam na idade adulta jovem, mas podem ocorrer em qualquer faixa etária. A DC acomete ambos os sexos, sendo que a relação mulher/homem varia entre 1-1,8 mulher : 1 homem. Os primeiros estudos mostraram que descendentes de judeus e brancos de origem norte européia ou anglo-saxônica eram mais afetados na doença. No entanto, atualmente cresce o número de casos, não somente em brancos, mas também em negros, hispânicos e asiáticos. A incidência da DC no Brasil e no mundo aumentou nos últimos anos. Devido a sua etiologia desconhecida, têm-se teorias envolvendo infecções bacterianas, fatores imunológicas, genética, distúrbios psicológicos, dietas nutricionais, alergia gastrointestinal e fatores ambientais. Sugere-se que indivíduos geneticamente predispostos apresentam resposta imunológica inadequada na mucosa intestinal frente a diferentes estímulos ambientais. Apesar das inúmeras pesquisas que buscam esclarecer sua etiologia, a DC permanece ainda como uma entidade clínica sem causa definida.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Epidemiologia; Etiopatogenia; Patologia; Sintoma; Tratamento.

ABSTRACT

Cronh's Disease (CD) is a chronic inflammatory disease of the mucous that occurs by all layers of intestinal wall, affecting them segmentar and asymmetrically. The described symptoms of the disease are abdominal cramps, diarrhea, vomiting, fever and weight loss. The CD also involves a variety of systemic and extraintestinal symptoms. Its complications are characterized by the formation of ulcers, fistulas, stenosis and granulomas, but can also cause complications outside the gastrointestinal tract such as skin rashes, arthritis and eye inflammation. The clinical manifestations of the disease usually begin in early adulthood but can occur at any age. The CD affects both genders, and the female/male ratio ranges from 1 to 1.8 female: 1 male. The first studies showed that the descendants of Jews and whites of North European or Anglo-Saxon were more affected in the disease. However, nowadays there are a growing number of cases, not only in whites but also in blacks, Hispanics and Asians. The incidence of CD in Brazil and the world has increased in recent years. Due to its unknown etiology, there are theories involving bacterial infections, immune factors, genetic, psychological disorders, nutritional diets, gastrointestinal allergy and environmental factors. It has been suggested that genetically predisposed individuals have inadequate immune response in the intestinal mucosa against different environmental stimuli. Despite innumerous studies seeking to clarify its etiology, CD remains as a clinical entity of unknown cause.

Keywords: Crohn's Disease, Epidemiology, Etiology, Pathology, Symptoms, Treatment.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença crônica de etiologia desconhecida que, juntamente com a retocolite ulcerativa (RCU), também conhecida como colite ulcerativa, é classificada na categoria de “doença inflamatória intestinal” (DII).

O primeiro caso de DII publicado na literatura médica ocorreu em 1761, e foi descrito pelo italiano Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), que relatou o caso de um paciente 20 anos, do sexo masculino, com “enterocolite granulomatosa” fatal (DICKINSON e GODDEN, 1964; KIRSNER, 1995; POLI, 2007; NUNES, 2009). Desde então, foram numerosas as publicações relatando casos de doença inflamatória idiopática.

A retocolite ulcerativa foi descrita pela primeira vez em 1859, pelo médico patologista Samuel Wilks, em Londres. Este publicou o relatório de autópsia de uma mulher de 42 anos, que morreu após vários meses de manifestações de diarreia e febre, no qual demonstrou o envolvimento do cólon e do reto por uma inflamação ulcerativa. Outro caso de doença inflamatória intestinal foi relatado por C. Combe e W. Saundres, caracterizando um homem com longa história de queixas de dores abdominais, cuja autópsia demonstrou um íleo inflamado, espessado e com estenoses. São inúmeros os casos da DII, porém nem sempre os autores diferenciam da RCU (WILKS, 1859; DICKINSON e GODDEN, 1964; KIRSNER, 1995 e 1996; POLI, 2007; NUNES, 2009; RIBEIRO, 2009).

Em 1932, Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg e Gordon Oppenheimer descreveram a ileíte terminal. Nesta publicação os detalhes clínicos e patológicos da doença inflamatória foram observados. Estas afetam principalmente os jovens adultos e se manifestam por uma inflamação crônica ou subaguda, necrotizante e cicatrizante, com ulcerações, fístulas e estenoses (KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO, 2005; MERKLE, 2007; BAPTISTA, 2008; MYRELID, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG E KOTZE LR, 2011).

Erick Brooke, em 1954, considerou que os aspectos patológicos da doença gastrointestinal descrita por Crohn seriam diferentes daqueles encontrados na RCU, separando claramente as duas doenças. Porém, essa teoria não foi aceita.

Em 1959, o cirurgião H. E. Lockhart-Mummery destacou a importância de se conhecer os aspectos patológicos típicos da DC e da RCU separadamente. Este descreveu as alterações habituais nas várias fases das doenças, os aspectos histológicos da mucosa intestinal, formação de úlceras e pseudopólipos, entre outros, e defendeu que a Ileíte terminal / DC deveria ser claramente separada da RCU. A partir dessa data, com base no estudo macroscópico e microscópio detalhado, as duas doenças estavam definitivamente individualizadas e assumidas como patologias distintas (DICKINSON e GODDEN, 1964; KIRSNER, 1995 e 1996; NUNES, 2009).

Define-se doença de Crohn como uma doença inflamatória crônica da mucosa, que se estende por todas as camadas da parede intestinal (transmural), afetando-a de forma segmentar e assimétrica (lesões salteadas). Esta é caracterizada pela formação de ulcerações, fístulas, estenoses e granulomas, e evolui caracteristicamente por períodos de agravamento e remissão. É também conhecida como Colite Granulomatosa e Enterite Regional, e pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, a partir da boca até ânus, porém, atinge geralmente o íleo e o cólon. Pode envolver, também, os linfonodos regionais e o mesentério. Diferente da DC, a RCU afeta apenas a camada mucosa e submucosa, de modo contínuo, e atinge somente o cólon e o reto (STEINWURZ, 1999; KOTZE, PAROLIN e KOTZE PG, 2001; MERKLE, 2007; BAPTISTA, 2008; SOUZA, BELASCO E NASCIMENTO, 2008; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

A DC envolve ainda uma grande variedade de sintomas sistêmicos e extra-intestinais. Os sintomas mais relatados na doença inflamatória do intestino são cólica abdominal, diarreia (que pode ser sanguinolenta), vômitos, febre ou perda de peso. Esta também pode causar complicações fora do trato gastrointestinal, tais como erupções na pele, artrite e inflamação dos olhos (KOTZE, PAROLIN e KOTZE PG, 2001; SOUZA et al., 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO, 2005; MERKLE, 2007; MYRELID, 2009; NUNES, 2009; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010).

As manifestações clínicas da doença geralmente iniciam na idade adulta jovem, entre segunda e terceira décadas de vida, ou tardiamente, num segundo pico entre quinta e sexta décadas de vida. Porém esta pode ocorrer em qualquer faixa etária. A doença afeta ambos sexos, sendo que a relação mulher/homem varia entre 1-1,8 mulher : 1 homem.

Desde o seu reconhecimento nos primeiros estudos, demonstrou-se que judeus e brancos de origem norte europeia ou anglo-saxônica eram os mais afetados. No entanto, atualmente cresce número de casos da doença, não somente em brancos, mas também em negros, hispânicos e asiáticos. As taxas de prevalência entre os hispânico e asiáticos são inferiores às dos brancos e negros (POLI, 2007; BAPTISTA, 2008; MYRELID, 2009; WGO, 2009). Cresce ainda a incidência no Brasil e no mundo.

Com o reconhecimento de maior número de casos, o interesse pela DC direcionou-se não apenas para a clínica, mas também para as complicações, estratégias terapêuticas e busca de critérios de diagnóstico. Devido à sua etiologia desconhecida, surgiram teorias envolvendo infecções bacterianas, fatores imunológicos, genética, distúrbios psicológicos, dietas nutricionais, alergia gastrointestinal e fatores ambientais (SANTOS JR, 1999; SOUZA et al., 2002; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010 ; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011). Apesar das inúmeras pesquisas que vêm sendo realizadas e que procuram esclarecer sua etiologia, tanto a DC como RCU permanecem entidades clínicas ainda sem causa definida.

As opções de tratamentos e medicamentos disponíveis atualmente são restritas para reduzir a inflamação, controlar os sintomas, manter a qualidade de vida e prevenir a recaída, mas não curam a doença.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Realizar uma ampla revisão da literatura sobre Doença Crohn.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Fornecer aos acadêmicos e profissionais de saúde informações atuais sobre Doença Crohn;
- Conhecer e discutir as possíveis etiologias da DC, os sintomas e as complicações da doença;
- Entender as estratégias terapêuticas da DC para a melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

1.2 METODOLOGIA

Levantamento da literatura nacional e internacional nas bases de dados, com obtenção de artigos originais e artigos de revisão. Consultas em teses, dissertações e livros disponíveis no acervo da UFPR.

Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves) foram utilizados em várias combinações: Doença Crohn, Epidemiologia, Fatores Etiológicos, Diagnóstico, Sintomas e Tratamentos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Epidemiologia

As manifestações clínicas da DC geralmente iniciam na idade adulta jovem, entre a segunda e terceira décadas de vida, ou tardiamente, em um segundo pico entre a quinta e sexta décadas de vida, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária. Alguns autores mostram que a doença começa a partir dos 15 anos, sendo que o maior pico fica próximo dos 25 anos (SOUZA et al., 2002; POLI, 2007; BAPTISTA, 2008; SOUZA, BELASCO E NASCIMENTO, 2008). Outros afirmam haver maior incidência da doença na faixa etária entre 30 a 40 anos de idade e menos frequentemente dos 60 a 70 anos (POLI, 2007; SALVIANO, BURGOS e SANTOS, 2007; MYRELID, 2009). Estudos recentes evidenciam que a incidência da DC vem aumentando de forma lenta e progressiva, principalmente quando a avaliação é realizada sobre a população infantil. Estes demonstram que a doença, que raramente inicia antes dos 10 anos, em geral começa entre os 12 e 18 anos de idade, o que faz com que seu maior pico de incidência fique ao redor dos 20 anos (SANTOS JR, 1999; POLI, 2007; WGO, 2009).

Por sua vez, um estudo voltado especificamente para população pediátrica com DC mostrou que 17% dos pacientes têm idade inferior a 10 anos, ocorrendo de 4 a 7 novos casos por 100.000 habitantes/ano no mundo (SANTOS JR, 1999; WGO, 2009).

A DC afeta ambos sexos, sendo que a relação mulher/homem pode variar na média entre 1-1,8 mulher:1 homem. Há controvérsias sobre a influência do sexo na incidência da doença. Alguns autores afirmam como sendo igual para ambos os sexos; enquanto outros mostram preponderância do sexo masculino sobre o feminino (SOUZA, BELASCO E NASCIMENTO, 2008; VICTORIA, SASSAKI e NUNES, 2009), e outros ainda, preponderância do sexo feminino (SANTOS JR, 1999; POLI, 2007; BAPTISTA, 2008; RIBEIRO, 2009). Observa-se que os dados da prevalência em relação ao sexo variam de acordo com a região estudada.

Desde o reconhecimento da doença, os primeiros estudos mostraram que pessoas de origem judaica e brancos de origem norte européia ou anglo-saxônica eram os mais afetados (POLI, 2007). No entanto, hoje cresce o número de casos de

DC nos grupos étnicos, não somente em brancos, mas também negros, hispânicos e asiáticos. Mundialmente, as taxas de prevalência entre os hispânicos e asiáticos são inferiores às dos brancos e negros (SANTOS JR, 1999; POLI, 2007; BAPTISTA, 2008; MYRELID, 2009; VICTORIA, SASSAKI e NUNES, 2009).

No Brasil, em uma pesquisa recente em relação à raça e grupo étnico na DC, Poli (2007) demonstrou que pessoas de raça branca e parda têm maior incidência do que na raça negra, amarela e indígena. E na origem étnica, Poli (2007) mostrou que indivíduos de origem europeia têm maior prevalência do que africanos, mista africana e europeia, indígena, latina e oriental.

A prevalência e a incidência variam de acordo com a área geográfica. Os maiores índice de casos de DC são observados na Europa ocidental e do norte, assim como na América do Norte. Índices moderados são registrados no Oriente Médio, Austrália e Nova Zelândia, enquanto os mais baixos são registrados na África, América do Sul e Ásia. A taxa de incidência da DC a nível mundial é de 0,1 a 16 por 100.000 habitantes / ano.

A prevalência da DC na América do Norte varia de 26 a 198,5 por 100.000 habitantes, sendo a incidência de 3,1 a 14,6 casos por 100.000 habitantes / ano. A incidência maior é no Canadá. Na Europa, a prevalência é de 8,3 a 214 por 100.000 habitantes e a incidência de 0,7 a 9,8 casos por 100.000 habitantes / ano, sendo as mais altas incidência e prevalência nos países nórdicos (Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega e Suécia) (POLI, 2007; SOUZA, BELASCO E NASCIMENTO, 2008; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; VICTORIA, SASSAKI e NUNES, 2009; WGO, 2009).

Enquanto os dados de prevalência na África, Ásia, América do Sul, Nova Zelândia e Austrália são desconhecidos, a taxa de incidência é maior na Austrália e Nova Zelândia e mais baixa na América do Sul, Ásia e África. Alguns autores afirmam que, mesmo que a DC tem sido considerada rara nos países com baixa incidência, tem-se observado tendência ao aumento do número de casos diagnosticados nos últimos anos, inclusive no Brasil (SOUZA et al., 2002; POLI, 2007; SALVIANO, BURGOS e SANTOS, 2007; SOUZA, BELASCO E NASCIMENTO, 2008; MYRELID, 2009; VICTORIA, SASSAKI e NUNES, 2009; WGO, 2009).

Atualmente, estima-se que o mundo possui aproximadamente 4 milhões de pessoas com DC, sendo as maiores taxas registradas na Europa, com 2,2 milhões

de pessoas afetadas, seguida de 1,4 milhões de pessoas afetadas nos Estados Unidos (POLI, 2007; SOUZA, BELASCO E NASCIMENTO, 2008; MYRELID, 2009; WGO, 2009). Porém, os casos da doença na população em geral são difíceis de serem estabelecidos, especialmente pela dificuldade de diagnosticar a doença inflamatória intestinal, considerando que as manifestações clínicas da DC e RCU são semelhantes.

A DC prevalece, também, em áreas urbanas em relação às rurais e em classes econômicas mais altas, em fumantes e familiares de primeiro grau de indivíduos acometidos (SOUZA et al., 2002; MERKLE, 2007; RIBEIRO, 2009; VICTORIA, SASSAKI e NUNES, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

2.2 Etiopatogenia

Devido a etiologia desconhecida da DC, surgiram teorias envolvendo infecções bacterianas, fatores imunológicos, genética, distúrbios psicológicos, dietas nutricionais, alergia gastrointestinal e fatores ambientais (Figura 1).

A maioria dos autores sugere a participação de fatores genéticos e ambientais na DC, sendo que indivíduos geneticamente predispostos apresentam resposta imunológica inadequada na mucosa intestinal frente a diferentes estímulos ambientais (SANTOS JR, 1999; SARTOR, 2006; MERKLE, 2007; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011; MALOY e POWRIE, 2011).

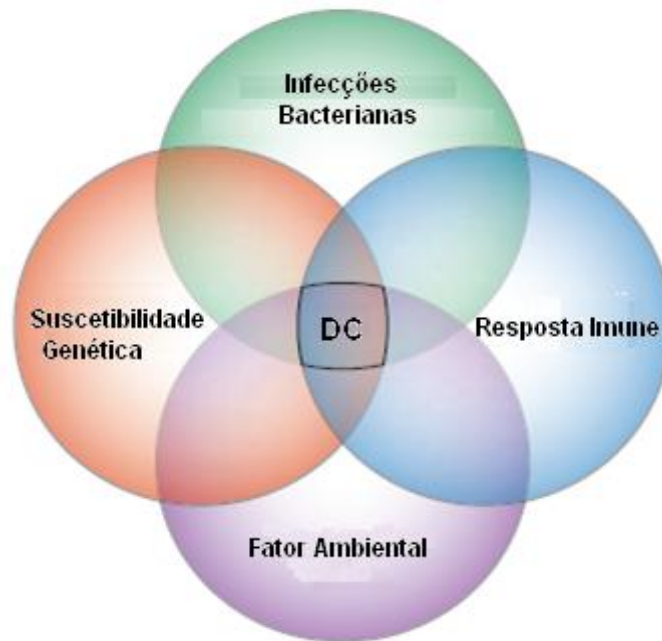


Figura 1- Interação entre os vários fatores responsáveis pelo desenvolvimento da DC. (Adaptado de SARTOR, 2006.)

2.2.1 Sistema imunológico

Diferentes autores sugerem que um antígeno inespecífico associado a fatores ambientais e à flora microbiana intestinal ativam uma resposta inflamatória e imune desregulada, em indivíduos geneticamente susceptíveis ou não. Em um segundo estágio, esta resposta se amplificaria, envolvendo macrófagos, linfócitos e neutrófilos (GRIMM e DOE, 1996; MYRELID, 2009; SARTOR, 2009; WGO, 2009; MALOY e POWRIE, 2011).

Não se sabe se a ativação inicial dos mecanismos imunológicos efetores é desencadeada por fatores extrínsecos ou intrínsecos, persistindo a dúvida se o sistema imune está respondendo a uma falha anormal na mucosa devido à outra anormalidade primária ou se a resposta imune inicial é primariamente desregulada. A quebra de barreira da mucosa por agentes infecciosos ou toxinas e a contínua exposição a antígenos da dieta ou bactérias da luz intestinal perpetuam a cascata inflamatória (GRIMM e DOE, 1996; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011; MALOY e POWRIE, 2011).

O equilíbrio imunológico baseia-se em grande parte no reconhecimento de moléculas associadas aos microorganismos, através de receptores do tipo Toll-like receptor (TLR) e nucleotide oligomerization domain - domínio de oligomerização nucleotídea (NOD), presentes em células de defesa como macrófagos, neutrófilos, linfócitos B e T, células de Paneth (célula exócrina presente no intestino delgado) da e células epiteliais intestinais existentes na mucosa intestinal. Dentre os receptores da família NOD, destacam-se as proteínas NOD-1 e NOD-2, que são capazes de detectar componentes de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo que, uma vez alteradas, podem influenciar na fisiopatologia, características e evolução clínica da DC (GRIMM e DOE, 1996; CHO, 2001; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; MALOY e POWRIE, 2011).

O sistema imune inato tem um importante papel no controle da invasão das bactérias luminais e na prevenção de respostas pró-inflamatórias de longa duração. Qualquer falha nestes mecanismos pode resultar na origem da DC (KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

A primeira linha de defesa é representada por polimorfonucleares, monócitos e macrófagos na mucosa intestinal. O macrófago é a primeira célula a receber o antígeno e o apresenta através das moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) para as células T CD4+. Os macrófagos 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. Células Th1 produzem grandes quantidades de citocinas IL-2, TNF- α e interferon γ (INF- γ) e perpetuam a resposta inflamatória, enquanto as Th2 produzem citocinas como IL-4, IL-10 e TGF- β (fator de crescimento de transformação beta) que reduzem a inflamação.

A continuidade deste processo inflamatório na mucosa intestinal leva à progressão da resposta Th1, caracterizada por aumento significativo de IL-2, INF- γ e de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-8 e TNF- α). Nas lesões crônicas, INF- γ desempenha papel importante ao estimular o macrófago, que por sua vez irá estimular a produção de TNF- α (GRIMM e DOE, 1996; SARTOR, 2006; BAPTISTA, 2008; RIBEIRO, 2009; MALOY e POWRIE, 2011).

O TNF- α é um dos mediadores mais importantes nesta doença. É produzido por vários tipos de células e tem entre outras funções, a produção de moléculas de

adesão e citocinas inflamatórias, apoptose celular, recrutamento de neutrófilos para os locais de inflamação, ativação da coagulação e indução da formação de granulomas. Vários estudos demonstraram um aumento do TNF- α no soro, fezes e mucosa intestinal de indivíduos com DC. Um desequilíbrio entre a secreção e a inibição do TNF- α poderá estar implicado na patogênese da doença. O bloqueio do TNF- α por anticorpos monoclonais (Infliximab) diminui as respostas Th1, sendo por isso usado como uma forma de tratamento eficaz na DC moderada a severa, com melhoras em termos clínicos e endoscópicos (GRIMM e DOE, 1996; CHO, 2001; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011; MALOY e POWRIE, 2011).

Na DC, os macrófagos e as células dendríticas (CDs) não só estão aumentados em número, como também expressam de forma acentuada TLR2 e TLR4, moléculas co-estimuladoras e produzem mais citocinas pró-inflamatórias como IL-12 e IL-6, com a consequente ativação de células Th1. Além disso, as CDs produzem menos IL-10, o que diminui as respostas reguladoras. As células de Paneth também têm uma contribuição importante na resposta imune. Na DC, a mutação do gene NOD-2 diminui a produção das defensinas por estas células, o que reduz a resistência contra os microorganismos entéricos. As moléculas de adesão, como ICAM-1 e as integrinas, são essenciais para a migração dos leucócitos para o foco inflamatório. A sua produção está aumentada na DC (GRIMM e DOE, 1996; SARTOR, 2006; BAPTISTA, 2008; RIBEIRO, 2009; MALOY e POWRIE, 2011).

O sistema imune adaptativo também desempenha um papel essencial na patogênese da DC. A natureza das respostas imunitárias e o tipo de citocinas produzidas estão sob o controle genético e determinam as características do processo inflamatório. No sistema imune adaptativo, uma resposta exagerada das células Th1 aos componentes da microflora intestinal contribui para a inflamação na DC. Estas células, têm entre outras funções, o aumento da expressão de moléculas MHC-II nas células apresentadora de antígeno (APC), a ativação de células T citotóxicas (células T CD8+), ativação de macrófagos e a produção de IgG pelos linfócitos B (GRIMM e DOE, 1996; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009; MALOY e POWRIE, 2011).

Além desta resposta imunológica de Th1, tem se dado ainda maior atenção as citocinas IL-23 e IL-17. Estas citocinas estão aumentadas nos tecidos de indivíduos com DC. A IL-23, produzido pelas APC, tais como as células dendríticas e

macrófagos, estimula a produção de IL-17, TNF- α e IL-6 pelas células Th17. A IL-17 tem uma potente atividade pró-inflamatória que induz a produção de citocinas que aumentam as respostas Th1, quimiocinas e moléculas de adesão pelas células epiteliais, endoteliais e fibroblastos. Embora se considere que a DC seja mediada por células Th1 devido aos elevados níveis de IL-12 e IFN- γ detectados, novos achados sugerem que a IL-23 é uma citocina chave na inflamação intestinal. Apesar destes resultados, o papel das células Th1 não deve ser excluído, uma vez que a IL-12/IFN- γ e a IL-23/IL-17 são vias paralelas na DC. No entanto, elas são mutuamente exclusivas, uma vez que o IFN- γ suprime a IL-17 e vice-versa. Sendo assim, quer a resposta Th1 quer o eixo IL-17/IL-23 devem ser considerados da maior importância para a patogênese da DC (GRIMM e DOE, 1996; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009; MALOY e POWRIE, 2011).

2.2.2 Hereditariedade / Genética

O histórico familiar positivo para a DII é o fator mais importante considerando o aspecto genético. A ocorrência da DC em vários membros de uma mesma família sugere uma predisposição genética, principalmente entre irmãos. Pesquisas relatam que o risco de descendente de primeiro grau com DC ou de descendente judeu ter DC na família é 5 e 12 vezes superior, respectivamente, e isso está ainda associado com probabilidade de ter doença mais grave e com idade mais precoce. Demonstrou-se através dos estudos que gêmeos monozigóticos possuem maior taxa de incidência de DC que gêmeos dizigóticos (CHO, 2001; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009).

Através de dados como incidência familiar e epidemiologia indica-se que, dependendo da constituição genética, a mesma causa ambiental poderia desencadear a DC. Esta outra possibilidade seria que em indivíduos geneticamente predispostos e com lesão da mucosa intestinal desencadeada por agentes etiológicos diferentes, origina uma inflamação crônica e uma ativação contínua e excessiva das respostas imunitárias, porque há uma incapacidade de remover as bactérias ou outro fator ambiental e reparar os defeitos epiteliais. (CHO, 2001; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

A descoberta do primeiro locus ligado à suscetibilidade para a DC contribuiu para o importante avanço do entendimento da base genética da doença. O locus de suscetibilidade para DC, denominado IBD1 (Inflammatory Bowel Disease 1 – Doença Inflamatória Intestinal 1), se localiza na região pericentromérica do cromossomo 16 (16q12). Posteriormente, foi descrita uma associação entre mutações no gene CARD15 (Caspase recruitment domain-containing protein 15 - proteína 15 do domínio de recrutamento da caspase), o qual codifica a proteína NOD-2 (nucleotide oligomerization domain 2 - domínio de oligomerização nucleotídica 2), com a ocorrência de doenças inflamatórias intestinais, sendo este o gene mais estudado na DC (CHO, 2001; SARTOR, 2006; BAPTISTA, 2008; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011; MALOY e POWRIE, 2011).

O gene CARD15 (Figura 2) contém 12 exons, incluindo o primeiro exon como facultativo. Mais de 30 diferentes mutações, espalhadas ao longo do gene CARD15, foram identificadas. Entretanto, somente três polimorfismos comuns em pacientes com DC foram associados com um risco aumentado de desenvolvimento da DC: SNP8 (R702W), SNP12 (G908R) e SNP13 (Leu1007insC), localizados no exons 4, 8 e 11 respectivamente.

A proteína CARD15 contém 1040 aminoácidos e apresenta na sua estrutura dois domínios de recrutamento da caspase na porção N-terminal, um domínio central de ligação nucleotídica; e uma região rica em repetições de leucina na porção C-terminal (RRL) (leucine rich repeat - LRR). As proteínas pertencentes à família NOD contêm estrutura semelhante, como o CARD1 para NOD-1 (CHO, 2001; SARTOR, 2006; BAPTISTA, 2008; RIBEIRO, 2009).

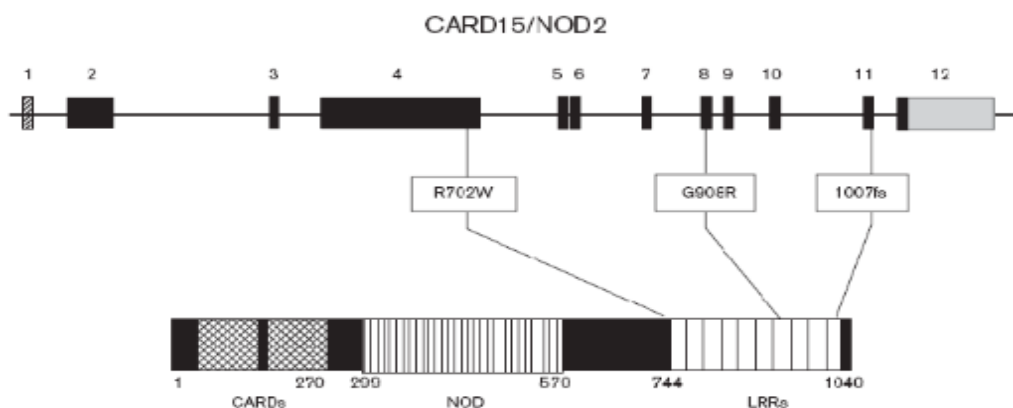


Figura 2 - Representação esquemática do gene e da proteína CARD15 (Adaptado de BAPTISTA, 2008)

O NOD-2/CARD15 é um receptor de reconhecimento padrão citoplasmático do sistema imune inato, cujo domínio LRR é responsável pelo reconhecimento intracelular de produtos bacterianos, muramildipeptídeo (MDP), um derivado da degradação de peptidoglicanos encontrado na parede celular de bactérias gram-positivas e gram-negativas (CHO, 2001; SARTOR, 2006; BAPTISTA, 2008; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; MALOY e POWRIE, 2011).

A proteína CARD15 induz a apoptose e a ativação da via de sinalização do fator de transcrição nuclear kappa beta (NF- κ B). A ativação do NF- κ B (Figura 3) estimula a expressão de diversas moléculas relevantes para a patogênese da DC: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, TNF- α , moléculas de adesão e moléculas co-estimuladoras (CD40, CD80 e CD86) essenciais para a interação entre os vários elementos do sistema imunitário, nomeadamente para ativação das células T. O NF- κ B desempenha função importante na manutenção da homeostasia da mucosa e também age como mediador nas respostas específicas a patógenos. É um importante fator de transcrição pró-inflamatório induzindo a expressão de mediadores como TNF ou IL-1 e outras citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12; IL-18), antiinflamatórias (IL-10), quimiocinas (IL-8), moléculas de adesão, as defensinas, entre tantos outros mediadores inflamatórios. A proteína CARD15 encontra-se nos macrófagos, neutrófilos, linfócitos B e T, células de Paneth e células epiteliais intestinais. Em circunstâncias normais, o MDP é detectado na região RRL da proteína NOD-2, induzindo a via de sinalização para a ativação do fator NF- κ B (GRIMM e DOE, 1996; CHO, 2001; SARTOR, 2006; BAPTISTA, 2008; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011; MALOY e POWRIE, 2011).

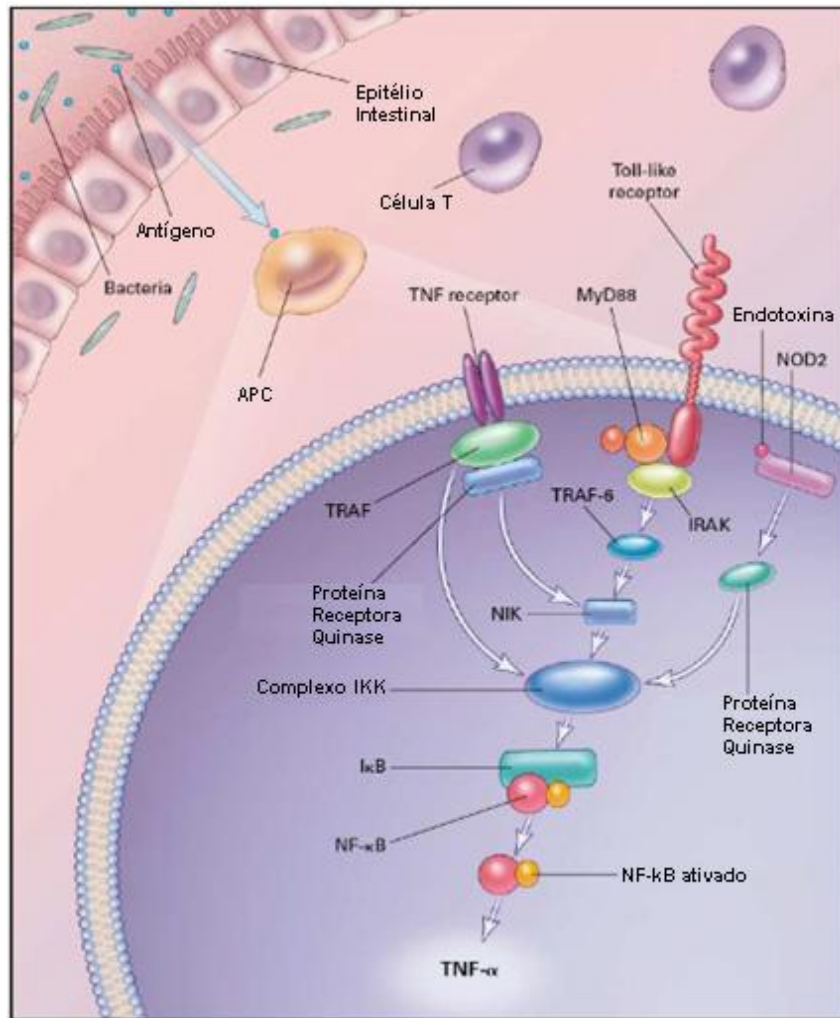


Figura 3 – Mecanismos responsáveis pela ativação do NF- κ B e suas consequências a nível da transcrição genética. (Adaptado de RIBEIRO, 2009)

Este achado demonstra a possível origem do desequilíbrio na resposta imunológica inata entre bactérias/ hospedeiro observado na DC, uma vez que a proteína NOD-2 tem por função a ativação de uma resposta inflamatória moderada, a partir do reconhecimento de um produto bacteriano específico. As mutações em NOD-2 afetam a capacidade desta proteína ativar adequadamente a expressão de NF- κ B, um fator necessário para manter uma adequada homeostasia intestinal. Além disso, estes polimorfismos podem alterar a produção de defensinas e citocinas (CHO, 2001; SARTOR, 2006; BAPTISTA, 2008; RIBEIRO, 2009; MYRELID, 2009; MALOY e POWRIE, 2011).

Além da descoberta da NDO-2/CARD15, descobriu-se novos lóci associados não só com a DC, mas também com a RCU. Estes genes também têm funções importantes na regulação da imunidade inata, integridade da barreira epitelial, eliminação microbiana e homeostase. Apesar desta descoberta ter sido um grande

avanço no estudo da DC, não pode ser considerada como a causa específica do seu desenvolvimento pois estima-se que essas mutações no gene NOD-2/CARD15 estão presentes em até 30% dos indivíduos com DC (CHO, 2001; SARTOR, 2006; POLI, 2007; BAPTISTA, 2008; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009).

2.2.3 Fator Ambiental

Estudos de risco ambiental envolvem vários fatores na DII. Dentre eles incluem-se o tabagismo, o uso de fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e outras drogas, dieta alimentar, estresse, alteração da permeabilidade intestinal e infecção microbiana. Os mecanismos envolvidos com estes fatores que desencadeiam o aparecimento ou reativam a doença, ainda não são bem compreendidos.

Embora exista uma forte relação entre os fatores ambientais e a DC, nenhum destes isoladamente é capaz de determinar o seu desenvolvimento, sendo também importante a susceptibilidade genético para que a doença se manifeste (KIRSNER, 1996; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

a) Tabagismo

O tabagismo é considerado o melhor exemplo da influência do fator ambiental no desenvolvimento da DC. O consumo de tabaco aumenta o risco de desenvolver DC, as complicações como estenoses ou fístulas, a frequência dos surtos da doença, a necessidade de cirurgia e consumo de corticóides e imunossupressores. Por sua vez, a descontinuação do mesmo propicia melhoras significativas (SARTOR, 2006; POLI, 2007; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

Alguns autores acreditam que a ação da nicotina do tabaco seja a de promover supressão da imunidade, interferindo na formação de subprodutos da degradação do ácido araquidônico, cujos metabólitos estão altamente envolvidos na

atividade das doenças intestinais inflamatórias (SANTOS JR,1999; SARTOR, 2006; MYRELID, 2009; KOTZE, KOTZE e KOTZE LR, 2011).

Outros autores afirmam que a nicotina afeta a imunidade humoral e celular, podendo ou não estimular a produção exagerada de células Th1 que produzem as citocinas que perpetuam a resposta inflamatória (TNF- α , IL-2 e INF- γ). Além disso, nicotina tem um efeito inibitório nas células Th2, que predominam na RCU, na qual se observa um efeito protetor para essa doença (SANTOS JR,1999; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009).

No entanto, poucos autores acreditam que a nicotina poderia causar uma diminuição da produção de IgA, a capacidade de fagocitose pelos macrófagos e os mecanismos anti-oxidantes. Também, diminuindo a capacidade de vasodilatação dos vasos inflamados, originando uma isquemia e perpetuação da fibrose e ulceração; e, por último, aumenta o potencial trombótico associado com a lesão vascular, contribuindo desta forma para a patogênese da DC. Porém, nem todos os estudos são considerados aceitos em relação aos efeitos do tabaco no desenvolvimento da DC (KIRSNER, 1996; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009).

b) Dieta alimentar

A participação crescente na dieta do homem de alimentos industrializados contendo aditivos e preparados químicos diversos; o consumo excessivo de carboidratos refinados, gorduras poli-saturadas, a baixa ingestão de fibras e de leite; o desmame precoce, e a presença de pesticidas em alimentos vegetais, associados a microorganismos, poderiam justificar o aumento da incidência da DC nos últimos anos (KIRSNER, 1996; SANTOS JR, 1999; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

Embora não existam, ainda, evidências experimentais que comprovem a influência de fatores dietéticos na etiologia da DC, sugere-se que determinados antígenos da dieta possam ser impropriamente absorvidos devido a algum defeito na permeabilidade das células da mucosa, ou que ocorra um aumento da permeabilidade intestinal a macromoléculas e a alguns açúcares não-absorvíveis em pacientes com DC e seus familiares (SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009).

Alguns autores acreditam que o aumento da tendência de DC nos países considerados com baixa taxa de incidência, como Ásia, poderia ser causada pela adaptação aos hábitos alimentares ocidentais (MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009).

c) Uso de fármacos

Outros agentes ambientais, como os fármacos, também tem sido estudados visando estabelecer uma relação com a DC. As drogas antiinflamatórias não-esteróides (AINES) e os contraceptivos orais são os mais comentados como a causa de DC (SANTOS JR., 1999; SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

As mulheres que tomam contraceptivos orais têm um risco duas vezes superior de desenvolver DC, embora não se encontre provada essa evidência (SARTOR, 2006; MYRELID, 2009).

Em relação aos antiinflamatórios não-esteróides (AINES), essas drogas inibem as prostaglandinas que regulam sua função no processo inflamatório e podem causar atividade de DII. É interessante notar que os outros medicamentos de inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 (COX 2), que também diminuem ou inibem a síntese de prostaglandinas pelo intestino, podem provocar a DC (SARTOR, 2006; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

d) Infecções bacterianas

Uma das hipóteses etiológicas para o desenvolvimento da DC considera que esta é causada pela infecção persistente por um microorganismo específico. Vários agentes patogênicos tais como *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Escherichia Coli*, *Listeria spp*, *Yersinia spp*, *Clostridium septicum*, *Helicobacter pylori*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pseudomonas maltophilia*, *Mycobacterium Kansasii*, têm sido apontados como possíveis causas (SARTOR, 2006; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010;

KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011; HEIBL e KNOFLACH, 2011). No entanto, ainda existe muita controvérsia nesta relação.

Embora todo o tubo digestivo seja amplamente colonizado por bactérias, existe entre seus diversos segmentos uma grande variedade na concentração destas. A presença de secreções ácidas e biliares no estômago e intestino delgado proximal, e a presença de um trânsito mais acelerado, contribuem para uma redução da quantidade de bactérias nestes segmentos. A colonização bacteriana aumenta de forma exponencial no intestino delgado distal, devido à ausência das referidas secreções e pelo retardo de trânsito pela ação da válvula ileocecal. No cólon iremos observar um aumento acentuado da flora bacteriana, na qual coexistem cerca de 400-500 espécies.

A microflora intestinal forma uma barreira de defesa natural e exerce numerosos efeitos protetores, estruturais e metabólicos no epitélio intestinal, síntese de aminoácidos e vitaminas (folatos, biotina, vitamina K e vitaminas do complexo B), manutenção da integridade do epitélio intestinal através da interação com os receptores TLR e NOD, produção de fatores antimicrobianos, por exemplo ácido láctico, entre outros (MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; SARTOR, 2006; MERKLE, 2007; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009).

Apesar de todas estas importantes funções, os microorganismos que constituem a flora intestinal podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da DC em indivíduos geneticamente predispostos e no contexto de uma desregulação imunitária. Existem múltiplas evidências de que os microorganismos desempenham um papel chave no surgimento das doenças inflamatórias intestinais crônicas. Estudos experimentais demonstram a impossibilidade do desenvolvimento desta inflamação na ausência de microorganismos. Com esse achado, cada vez mais a infecção bacteriana intestinal tem sido considerada como um dos mais importantes fatores no desenvolvimento da DC (MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; SARTOR, 2006; MERKLE, 2007; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011; MALOY e POWRIE, 2011). No entanto, o papel exato do agente microbiano ainda não está totalmente estabelecido.

Há várias teorias de infecção bacteriana que poderiam explicar a DC. A maioria dos autores sugere que a perda do equilíbrio entre as bactérias comensais e as bactérias patogênicas poderia estimular o sistema imunológico no local, levando a um aumento da secreção de TNF- α . Outros estudos sugerem que a resposta

anormal da bactéria comensal, com antígeno desconhecido, poderia ativar o sistema imunológico em indivíduos geneticamente predispostos (Figura 4) (MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; SARTOR, 2006; MERKLE, 2007; MYRELID, 2009; RIBEIRO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

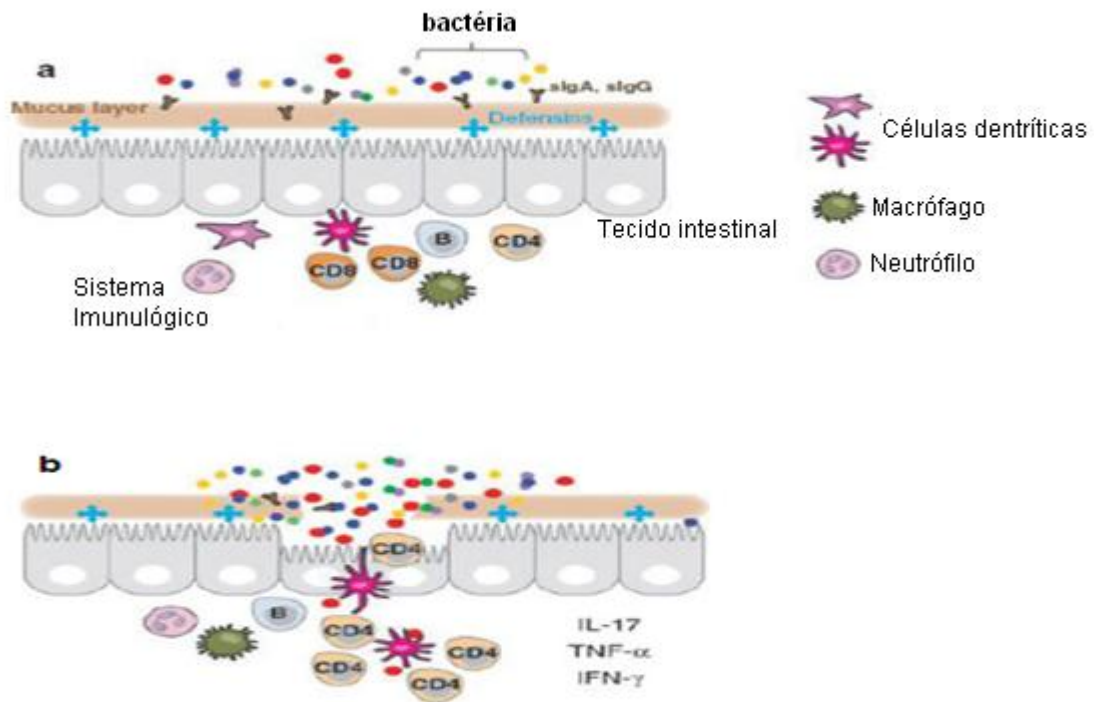


Figura 4 - Representação de falha da barreira da mucosa devido à resposta anormal da bactéria. (Adaptado de RIBEIRO, 2009)

2.3 Fisiopatologia

DC é uma doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal, que pode envolver qualquer segmento desde a boca até ao ânus. A presença de áreas de mucosa normal intercalando áreas afetadas pela doença, isto é, o envolvimento segmentar, acometendo toda a parede do órgão e com lesões tipicamente granulomatosas do intestino, caracteriza a DC, diferenciando-a da retocolite ulcerativa (RCU), que apresenta envolvimento confinado à mucosa do cólon e reto, de forma contínua (MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; MERKLE, 2007; NUNES, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

A DC pode ser classificada em cinco subgrupos, de acordo com a localização anatômica das lesões (MOTA, 2007; SOUZA et al., 2002; WGO, 2009; STEINWURZ, 1999):

- (1) ileal: envolvimento exclusivo no íleo, mas poderia incluir o envolvimento do trato gastrointestinal alto;
- (2) colônica: envolvimento limitado ao cólon e raramente ao reto;
- (3) ileocolônico: envolvimento do íleo e do cólon, mas poderia incluir o envolvimento do trato gastrointestinal alto;
- (4) doença confinada somente ao trato gastrointestinal alto; como boca, língua, esôfago, estômago e duodeno.
- (5) envolvimento perianal: é considerada doença perianal os achados clínicos de fístula perianal, abscesso perianal, mas não fissuras ou plicomas (hipertrofia da pele em resposta a um processo inflamatório crônico) perianal.

Na visão macroscópica, na doença aguda encontram-se as alças intestinais róseo-acinzentadas ou vermelhas púrpuras escuras, com parede intestinal borrachuda e espessa, como resultado do edema, inflamação, fibrose e hipertrofia da muscular própria. O mesentério do segmento pode ficar espessado ou não. Encontra-se, também, na superfície da alça intestinal, áreas de um exsudato cinza-esbranquiçado espesso ou fibrose da serosa granular (KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; MOTA, 2007).

Conforme a doença progride, a parede intestinal torna-se cada vez mais espessada, com luz do lúmen intestinal estreita (estenose) e a membrana mucosa com aspecto emborrachada. O intestino proximal não envolvido pode estar dilatado secundariamente à obstrução do segmento lesado. Os estreitamentos podem ocorrer no cólon, mas em geral são menos intensos. Em muitos casos, o segmento intestinal envolvido se apresenta com hiperemia (aumento da quantidade de sangue circulante num determinado local), com deposição de fibrina, aderência entre as alças intestinais adjacentes ou outras vísceras, inflamação descontínua na mucosa, espessamento submucoso, fibrose e úlceras. Estas últimas inicialmente são pequenas, e tornam-se mais extensas e profundas, muitas vezes sob forma de fissuras que podem causar fístulas ou abscessos. O mesentério do segmento envolvido em geral torna-se espessado, fibrótico, com edema e grande quantidade

de gordura, notando-se também linfonodos aumentados (STEINWURZ, 1999; KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; MOTA, 2007; WGO, 2009).

Microscopicamente, um sinal característico da doença em fase inicial são as úlceras aftóides, puntiformes ou lineares mais profundas, edemas e perda de textura da mucosa normal. Os aspectos histológicos mais comuns encontrados na DC são: inflamação de mucosa, ulceração e presença de granulomas não-caseosos (sem caseificação). Esses processos inflamatórios na DC são caracteristicamente transmural, o que contrasta com a RCU. O envolvimento de todas as camadas da parede intestinal pelo processo inflamatório (transmural), que pode estender-se até a gordura mesentérica e linfonodos regionais, é responsável pela instalação de fissuras, fístulas entre alças intestinais, órgãos vizinhos, parede abdominal e região perianal; abscesso, densas aderências entre alças intestinais e áreas de estenose intestinal. Outro aspecto típico encontrado na mucosa intestinal acometido pela doença é o chamado “pedra de calçamento”, que resulta da combinação da ulceração mucosa profunda e espessamento submucoso nodular.

O processo inflamatório nas DII possui variação de características morfológicas, microscópicas e macroscópicas (Figura 5). Porém os achados macro e microscópicos em um paciente com DII não são suficientes para determinar o diagnóstico clínico de DC e RCU, devido às manifestações clínicas e morfológicas serem semelhantes nas duas doenças (STEINWURZ, 1999; KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; MOTA, 2007; NUNES, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

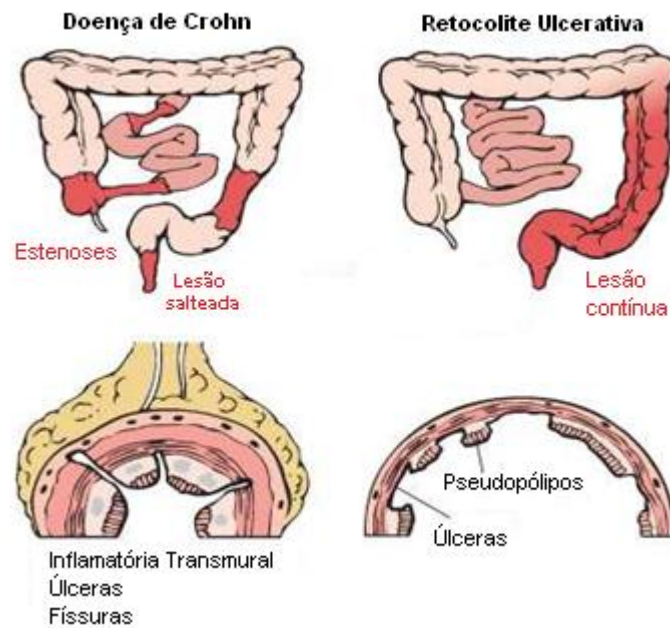


Figura 5 – Comparação entre a fisiopatologia da DC e RCU (Adaptado de MERKLE, 2007)

2.4 Quadro clínico e Sintomas

A apresentação clínica da DC é extremamente variável. Os sintomas diferem conforme a localização predominante das lesões e sua extensão, a presença ou não de manifestação sistêmicas e de complicações da doença.

Os sintomas iniciais, em geral, são diarreia persistente, dor abdominal, febre moderada e perda de peso corporal, que, eventualmente, não são de intensidade suficiente para merecer investigação mais detalhada, resultando em atraso do diagnóstico por alguns anos. Em alguns casos, as manifestações podem iniciar por sintomas extra-intestinais (boca, língua, esôfago, estômago e duodeno), dificultando seu diagnóstico clínico (KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; SOUZA et al., 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; MOTA, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

A diarreia é a queixa mais comum nos pacientes com DC, cursando com maior número de evacuações diárias (4 a 6 por dia). Chama atenção, também, a ocorrência durante o período noturno, em alguns casos. A diarreia pode acompanhar com febre e dor abdominal no quadrante inferior direito. Com a evolução da doença,

os sintomas tornam-se mais severos apresentando diarreia líquida com perdas hidroeletrólíticas, emagrecimento excessivo, anemia, mal-estar geral e fraqueza.

A diarreia presente na DC pode apresentar-se sob duas formas: alta e baixa. Na diarreia alta ocorre envolvimento da região ileocecal. As fezes apresentam-se líquidas ou parcialmente formadas, geralmente com esteatorrêia (causada por má absorção de gordura) e sem sangue visível.

Caracteriza-se como diarreia baixa quando há envolvimento da região do cólon e reto. As evacuações são mais frequentes e há presença de fezes com sangue ou oculto, o que pode resultar em anemia com passar do tempo. O sangramento maciço é incomum, mas algumas vezes pode ocorrer muco e pus. É comum o tenesmo e a urgência quando há envolvimento retal. A diarreia na DC pode ter característica mista quando a mesma acomete o intestino delgado e o cólon (KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; SOUZA et al., 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; MOTA, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

Menos frequentemente, a constipação é a queixa inicial, quando há estreitamento do lúmen intestinal. Ocorrendo obstrução parcial, a constipação pode alternar-se com períodos de diarreia e ser acompanhada de cólicas abdominais. (MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MOTA, 2007).

A dor abdominal é considerada como o mais importante sintoma para o diagnóstico da DC, localizando-se habitualmente no quadrante inferior direito. Dor persistente e em cólica é causada por inflamação aguda e irritação de fibras nervosas, resultando em espessamento submucoso das paredes do intestino, edemas, fibroses e úlceras.

Apresenta massa palpável dura e irregular no quadrante inferior direito, em consequência de espessamento do intestino e inflamação na área ileocecal. Uma das queixas mais frequentes da dor abdominal é a sensação de distensão abdominal piorada durante refeições e dor por obstrução do segmento lesado, sentida à volta do umbigo (periumbilical) ou do lado direito, principalmente no período pós-prandial. Algumas vezes a dor abdominal, as cólicas e a reação inflamatória nas paredes do intestino podem interferir com o desejo de se alimentar, causando anorexia, anemia e perda de peso corporal.

Na evolução da doença, a fibrose, que desenvolve nas áreas ulceradas, atribui às alças maior ou menor grau de estenose, que tende a se apresentar com maior frequência de episódio de suboclusão intestinal e, conseqüentemente, mais intensidade da dor abdominal (KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; SOUZA et al., 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; MOTA, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

Febre ocorre na maioria dos indivíduos afetados, podendo ser acompanhada ou não de dor abdominal, a qual é decorrente do próprio processo inflamatório ou de complicações como abscessos e fístulas. A ocorrência de febre e de dor, hipersensibilidade no quadrante inferior direito e, algumas vezes, diarreia, pode ser confundida com apendicite aguda ou uma perfuração intestinal aguda devido às semelhanças de sintomas.

Perda de apetite e de peso são comuns na DC e podem se manifestar no início da doença. São causados por três fatores: dor abdominal, má-absorção e diarreia. A dor abdominal e/ou cólica pode interferir com o desejo de se alimentar ou medo de piorar os sintomas de DC. O dano mucoso crônico do intestino ou atrofia progressiva pode dificultar a absorção dos nutrientes necessários à manutenção do nível de energia e causar diarreias. A desnutrição inclui perda de peso, anemia, fadiga, deficiência de vitaminas, balanço nitrogenado negativo, atraso no crescimento nas crianças, entre outros.

O paciente pode permanecer completamente sem sintomas após um ou dois episódios da doença ou pode haver recorrência dos episódios de dor abdominal, diarreia e, algumas vezes, febre ou sangramento com momento imprevisível (STEINWURZ, 1999; KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; SOUZA et al., 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; MOTA, 2007; SALVIANO, BURGOS e SANTOS, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

2.5 Complicações da doença de Crohn

Durante a evolução da DC podem ocorrer uma ou mais complicações. São elas: úlceras, fístulas, abscessos dentro do abdômen e as obstruções intestinais

causadas por espessamento da parede do local afetado. Também podem aparecer a desnutrição e os cálculos vesiculares decorrentes da má absorção de certas substâncias (STEINWURZ, 1999; CABRAL, CARVALHO e MISZPUTEN, 2001; SOUZA et al., 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; MOTA, 2007; SALVIANO, BURGOS e SANTOS, 2007; MERKLE, 2007).

A inflamação crônica e transmural pode provocar úlceras em qualquer área do trato digestivo, mas na grande maioria dos casos estas se encontram no íleo terminal, cólon e reto. Dependendo da gravidade da inflamação, a ulceração pode ser superficial ou em todas as camadas do órgão. As úlceras, quando profundas, podem atingir toda a espessura da parede intestinal e criar fístulas.

As fístulas constituem uma comunicação que permite a passagem entre segmentos adjacentes do intestino ou com outros órgãos vizinhos (cólon, bexiga, órgãos reprodutores, mesentério e exterior da pele). Essa situação, além de muito desconfortável, expõe o paciente a infecções graves que podem causar risco de vida se não tratado. As fístulas ocorrem isoladamente ou em associação com outras doenças, como fissuras anais e abscessos (infecção com pus) dentro do abdome ou na superfície da pele.

Outra complicação da DC é a obstrução intestinal. Esta é causada pelo processo inflamatório de todas as camadas da parede levando ao espessamento do local. Esse comprometimento pode dificultar ou bloquear a passagem do conteúdo digestivo através do intestino delgado e, raramente, no cólon. Em alguns casos torna-se necessária uma cirurgia para remover a porção afetada do intestino.

Além das úlceras, fístulas e estenoses, a inflamação crônica e transmural pode dificultar ou eliminar a função de absorção dos nutrientes no tecido afetado, causando uma desnutrição de menor ou maior grau, dependendo do local intestinal (STEINWURZ, 1999; KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; SOUZA et al., 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; MOTA, 2007; SALVIANO, BURGOS e SANTOS, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

Outras complicações, ainda que menos freqüentes, são o câncer de intestino grosso e os sangramentos digestivos (MOTA, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009).

A DC pode comprometer praticamente todos os sistemas e órgãos, seja por efeito local ou sistêmico. As manifestações extra-intestinais podem acompanhar ou

surgir após o início das alterações intestinais. Entre estas se tem manifestações articulares, oculares, dermatológicas, hepatobiliares, nefrológicas, hematológicas, vasculares, pancreáticas, pulmonares e cardíacas. Pacientes que apresentam uma das manifestações extra-intestinais têm maior risco de apresentar as demais (KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; SOUZA et al., 2002; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; MOTA, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

De acordo com Mota (2007), as manifestações articulares, dermatológicas e hepáticas foram mais prevalentes no sexo feminino do que no masculino. As manifestações urológicas e nefrológicas foram de maior prevalência no sexo masculino, enquanto a manifestação vascular ocorreu em ambos os sexos de forma semelhante.

As manifestações articulares, dermatológicas e vasculares foram consideradas as manifestações extra-intestinais mais comuns na atividade da DC durante a pesquisa. No entanto, as outras manifestações, oculares, pulmonares e cardíacas, embora consideradas raras, não deixam de ser importantes (MOTA, 2007).

Não se sabe exatamente a causa destas complicações nos pacientes com DC. Alguns autores acreditam que a mesma resposta do sistema imunológico que promove a inflamação no intestino poderia também causar inflamação em outras partes do corpo, devido à deposição de complexos imunes circulantes. Entretanto, nem todos os pacientes apresentam manifestações extra-intestinais que cursam com complexos imunes circulantes no soro. (SOUZA et al., 2002; MOTA, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009).

2.6 Diagnóstico

O aumento da suspeita clínica pelo pediatra e/ou clínico do adulto, aliada ao achado de manifestações intestinais e extra-intestinais, tem diminuído o intervalo entre sintomas e diagnóstico da DC. No entanto, apesar dos avanços tecnológicos, o diagnóstico da DC permanece eminentemente clínico.

Entretanto, autores de diferentes centros ainda afirmam que o diagnóstico de DC é feito após grande intervalo desde o aparecimento dos sintomas e sinais

compatíveis com a afecção (KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

O diagnóstico ainda depende da experiência clínica do gastroenterologista, combinada à do endoscopista e do patologista, através de dados macroscópicos e histológicos do trato gastrointestinal alto e baixo, que documentam os aspectos típicos focais, assimétricos, transmurais ou, ocasionalmente, granulomatosos, e a exclusão de todas as outras possibilidades diagnósticas (síndrome do intestino irritável, diverticulite e câncer colorretal) (KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; COELHO JCU, 2005; ARAUJO *et al.*, 2008; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011). O diagnóstico da DC baseia-se no histórico do paciente e no exame clínico.

Pacientes com idade entre 20 e 30 anos ou 50 e 70 anos, que apresentem queixa de diarreia crônica, acompanhada ou não de sangue, dor abdominal intensa, perda de peso, febre e manifestações extra-intestinais, constituem os dados mais valorizáveis na história clínica.

Os achados ao exame físico variam conforme o grau de atividade da doença. Alterações gerais importantes são representadas por anemia, desnutrição, febre e dor à palpação, principalmente no quadrante inferior direito do abdome, com ou sem massa palpável. Pode haver lesões, fissuras, abscessos ou fístulas na região perianal. Dor constante, picos febris e leucocitose sugerem abscessos, fistulas e manifestações extra-intestinais (STEINWURZ, 1999; KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

Além da história clínica e do exame físico, os pacientes são submetidos a exames laboratoriais (análises clínicas), a técnicas de imagem (Raios-X, endoscopia, ecografia, ressonância magnética) e a coleta de fragmentos de tecido intestinal para exame microscópico (biópsias). A observação do interior do cólon, através de um tubo flexível (sigmoidoscópio ou colonoscopia) permite avaliar a atividade e a extensão da inflamação.

Os exames laboratoriais são úteis, principalmente nos casos atípicos ou quando se pretende fazer a diferenciação com outras doenças intestinais. A contagem das hemácias e das plaquetas, a dosagem da hemoglobina, frações

protéicas, albumina, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação apresentam relação com o estado de atividade da doença. Outras análises do sangue permitem ainda verificar se há anemia (que pode indicar sangramento no intestino), e se há uma alta taxa de glóbulos brancos (sinal de infecções). Dentre outras alterações laboratoriais destacam-se redução de eletrólitos (Na, K, Cl), cálcio, magnésio, ferro, zinco; as enzimas hepáticas e pancreáticas podem estar alteradas, embora não tenham valor diagnóstico ou prognóstico (CABRAL, CARVALHO e MISZPUTEN, 2001; KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; SOUZA et al., 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; SALVIANO, BURGOS e SANTOS, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

Nos testes sorológicos específicos, dois novos ensaios que pesquisam a presença de anticorpos, conhecidos pelas siglas ASCA e p-ANCA, podem ajudar no diagnóstico de DII. Porém, estes testes não são confirmatórios e seu uso é limitado devido ao custo elevado (MERKLE, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

Os estudos de imagem (Raios-X, endoscopia, ecografia, ressonância magnética), na fase aguda e crônica da DC, podem trazer informações importantes, como complicações intestinais, a evolução da doença e localização no órgão afetado. Os exames de imagem permitem verificar anormalidades na parede intestinal, tais como úlceras, estenoses, espessamento, fístulas internas, abscessos e áreas de mucosa normal entre lesões. Ocasionalmente, esse exame poderá evidenciar complicações graves como a perfuração intestinal, megacólon tóxico, caracterizado por grande dilatação do cólon transversal e perda das haustrações (sáculos ou dilatações do intestino grosso). Raramente pode-se encontrar massas tumorais através dos exames, nos casos onde a inflamação severa se tornou cancerígena.

A endoscopia e a biópsia são consideradas como exame diferencial, no qual é possível determinar o diagnóstico, na maioria dos casos, entre a DC e RCU. A endoscopia exibe características semelhantes aos achados na RCU, embora o envolvimento preponderante do íleo terminal e cólon ascendente, a presença de lesões salteadas, pedra de calcamento, fístula, estenoses e ausência de comprometimento retal sejam características mais marcantes da DC. Durante o procedimento da endoscopia, pode-se realizar uma biópsia, retirando uma pequena

amostra da parede do intestino para análise laboratorial (STEINWURZ, 1999; KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

O exame da região anal é importante para detecção de lesão perianal para diagnóstico de fístulas ou outras lesões, podendo ser o único achado para diagnosticar a DC (STEINWURZ, 1999; KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; COELHO JCU, 2005; MERKLE, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

2.7 Tratamento

Como não há cura definitiva para a DC, os objetivos terapêuticos são reduzir a inflamação, controlar os sintomas, induzir e manter a remissão da doença e suas complicações, de preferência com o mínimo de efeitos colaterais e com o menor custo. O tratamento para DC envolve geralmente terapia com drogas (medicamentos) ou cirurgia.

Os medicamentos utilizados para tratamento são: drogas antiinflamatórias, drogas imunossupressoras e antibióticos. Outros medicamentos, além de controlar a inflamação, são utilizados para melhorar ou aliviar os sintomas da doença, entre eles são: laxativos (nos casos de constipação), antidiarréicos, analgésicos, suplemento de ferro, entre outros. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações severas e doença refratária ao tratamento clínico. A escolha dos tratamentos depende da gravidade do quadro e da localização predominante das lesões (KIRSNER, 1996; KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; BRASIL, 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; DEWULF, 2007; ARAUJO *et al.*, 2008; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

As drogas antiinflamatórias geralmente são o primeiro passo no tratamento das DII. Elas incluem: sulfasalazina, mesalazina, olsalazine, balsalazide e corticóides. Estes medicamentos atuam inibindo a inflamação em diferentes níveis, porém, apesar ser efetiva em reduzir sintomas, é considerado um dos problemas de não-adesão terapêutica por ter diversos efeitos colaterais tais como diminuição do

apetite, náusea, vômito, erupção na pele e dor de cabeça, quando são usados sulfasalazina e mesalazina, e face de "lua cheia", crescimento de pelos na face, suadores noturnos, insônia e hiperatividade quando são usados corticóides.

As drogas imunossupressoras também reduzem a inflamação, mas sua ação direciona-se ao próprio sistema imunológico, ao invés de tratar diretamente o processo inflamatório, ou seja, ao suprimir a resposta imunológica a inflamação também é reduzida. As drogas imunossupressoras incluem: azatioprina (Imuran), 6-mercaptopurina (6-MP), infliximabe, metotrexate e ciclosporina. Azatioprina e 6-mercaptopurina são os imunossupressores mais usados para tratamento da DC, ajudam a reduzir os sintomas em geral e podem curar fístulas causadas pela doença. Infliximabe é uma droga biológica e é específica para pessoas com DC. Trata-se de um anticorpo monoclonal que neutraliza a proteína produzida pelo sistema imunológico conhecida como fator de necrose tumoral (TNF- α). O uso desse medicamento pode trazer efeitos colaterais indesejáveis como náuseas, dor de cabeça, febre, mal estar e pode aumentar o risco de infecções graves. A grande preocupação com relação ao uso desse medicamento é que há uma possibilidade de reativação de infecções latentes, como tuberculose. Metotrexate e ciclosporina são reservados para pessoas que não tem resposta positiva a outros medicamentos e ajudam aliviar os sintomas causados pela doença.

Os antibióticos são efetivos em algumas situações, oferecem alguns benefícios na doença no intestino delgado, mas sua maior eficácia é na doença dos cólons, RCU. Os antibióticos alteram a flora intestinal e diminuem a estimulação antigênica ao sistema imune da mucosa intestinal, sendo usados como tratamento primário ou das infecções intercorrentes. Típicos antibióticos usados neste caso incluem: Metronidazol e ciprofloxacina. O metronidazol é um dos antibióticos mais usados para a DC, mostra-se efetivo no tratamento da doença fistulosa perianal, porém, não é efetiva na ileíte isolada. Pode causar vários efeitos colaterais leves e moderados, como formigamento nas mãos e pés e, ocasionalmente, dor muscular ou fraqueza. Esses sintomas tendem a desaparecer lentamente, mas em alguns casos nunca cessam totalmente. Outros efeitos colaterais incluem náusea, dor de cabeça, infecção por fungos e diminuição de apetite.

A ciprofloxacina tem sido apontada como opção terapêutica para pacientes adultos intolerantes ao metronidazol. O efeito colateral mais comum é hipersensibilidade à luz e pode retardar o crescimento em crianças. Ambos os

medicamentos exercem efeito sobre a flora intestinal, mas tem propriedades imunomoduladoras.

Além de controlar a inflamação, outros medicamentos são utilizados para melhorar ou aliviar os sintomas da doença. Estes dependem da gravidade do quadro e da necessidade de alívios para sintomas indesejáveis. Este grupo inclui: tratamento nutricional, suplemento de ferro, injeções de vitamina B12, analgésicos, laxativos e antidiarréicos. O tratamento nutricional, suplemento de ferro e injeções de vitamina B12 são indicados para prevenir anemia, promover o crescimento e o desenvolvimento normal do corpo, respeitar a intolerância alimentar do paciente e evitar desnutrição. Os analgésicos são indicados para aliviar a dor geral, porém, alguns analgésicos podem piorar ou agravar a doença. Os laxativos e antidiarréicos são indicados para aliviar sintomas leves e outras complicações da doença; laxativo é utilizado para paciente com estenose severa, por isso causa constipação em alguns casos, e o antidiarréico ajuda diminuir a frequência de evacuações (KOTZE, PAROLIN E KOTZE PG, 2001; BRASIL, 2002; MISZPUTEN e CUTAIT, 2003; COELHO JCU, 2005; DEWULF, 2007; RIBEIRO, 2009; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

Segundo estudo de Dewulf (2007), os efeitos benéficos do tratamento para DC se contrapõem a uma variedade de efeitos colaterais que podem variar desde apenas mal-estar, chegando, porém, a incidência de problemas mais graves, causando o aumento de não-adesão terapêutica sobre o paciente e tratamento ineficaz. Para evitar isso, Dewulf (2007) sugere a necessidade de acompanhamento constante dos pacientes, informar da possibilidade da ocorrência de benefícios e efeitos colaterais e fácil acesso ao medicamento.

As estratégias de tratamento “Step-up e Top-down” (Figura 6 a e b), servem para dar melhoria de qualidade de vida aos pacientes e evitar novas complicações, de acordo com as observações dos autores (BRASIL, 2002; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011). Estes ressaltam que quanto mais precoces e leves forem os sintomas da DC, mais eficaz o tratamento. A estratégia “Step-up” baseia-se no uso precoce de terapia com antiinflamatório e antibiótico no início da evolução da DC. Ajuda a evitar nova recaída, e caso os pacientes venham a apresentar maior gravidade, na evolução da DC, passa-se a utilizar imunossupressores e corticóides. Reservam-se os agentes biológicos como última opção, na falha de ação dos medicamentos previamente utilizados ou na presença

de complicações da doença (BRASIL, 2002; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

No caso da estratégia “Top-down”, tem-se que o uso precoce de terapia biológica em pacientes selecionados pode trazer benefícios como um tratamento preventivo de complicações da DC, diminuindo a necessidade de cirurgias. Esta estratégia deixa a cirurgia como alternativa para casos mais graves, em fases mais tardias da DC ou falha da terapia biológica (BRASIL, 2002; WGO, 2009; KOTZE L e KOTZE PG, 2010; KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011).

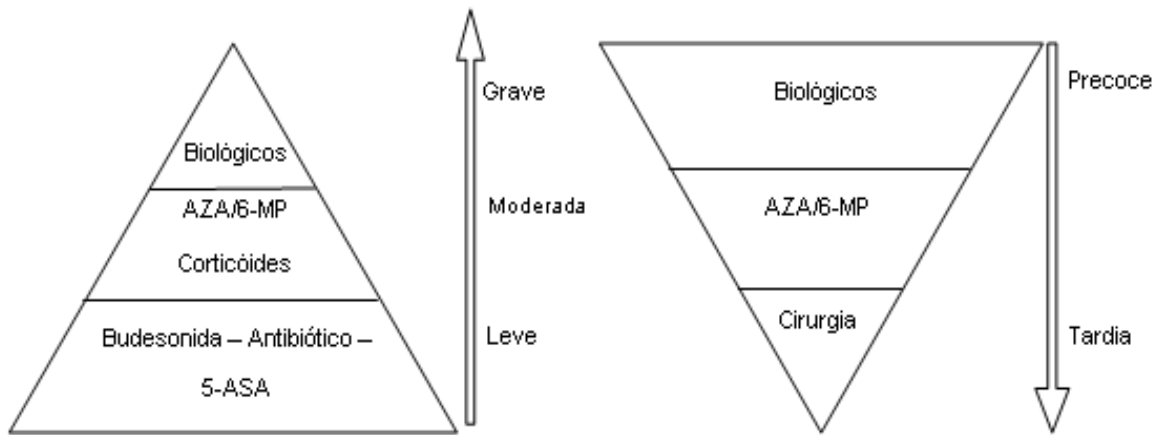


Figura 6- Estratégia de tratamento, (a) Step-up e (b) Top-down. (Adaptado de KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011)

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tem sido demonstrado, através de estudos recentes, que a incidência de DC vem aumentando mundialmente, inclusive no Brasil. Além disso, é sabido que esta ocorre em diferentes grupos étnicos, sendo mais freqüente em brancos e com baixa incidência em negros, hispânicos e asiáticos.

Sua etiologia e patogênese permanecem desconhecidas, porém diversas teorias foram propostas. Atualmente se sabe que esta é uma doença multifatorial, que resulta da interação entre a predisposição genética e fatores ambientais relacionados a microorganismos, sistema imunitário e epitélio intestinal. No entanto, apesar dessa maior compreensão, muitos aspectos ainda precisam ser investigados e esclarecidos na DC.

A padronização de novos testes laboratoriais, aliados a uma criteriosa avaliação clínica do paciente, tem ajudado a diferenciar essa doença da retocolite ulcerativa (RCU), apesar de alguns casos ainda permanecerem como DII não identificada, devido principalmente ao aumento de casos de pacientes com sintomas muito semelhantes entre DC e RCU.

Os tratamentos disponíveis para DC ajudam a aliviar os sintomas, porém são insatisfatórios para grande parte dos pacientes, decorrente dos efeitos colaterais, alto custo dos medicamentos e difícil acesso, que representam riscos de não-adesão terapêutica entre pacientes.

Os conhecimentos alcançados na DC, através de estudos clínicos, genéticos e imunológicos, agregaram consideráveis avanços na área de farmacogenética, a qual trouxe novas estratégias para o tratamento de DC, como o uso do Infiximabe (anti-TNF- α). Por sua vez, os novos testes laboratoriais, com a detecção do ASCA e p-ANCA, através de ensaios sorológicos, tem possibilitado maior precocidade e acerto no diagnóstico, diferenciando a DC de outras doenças inflamatórias intestinais.

REFERÊNCIA

ARAUJO SEA, OLIVEIRA JR O, MOREIRA JPT, HABR-GAMA A, CERSKI CTS, CASERTA NMG. Doença de Crohn Intestinal: Manejo. **Projeto Diretrizes**. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. São Paulo. 2008.

BAPTISTA ML. **Associação de Polimorfismo dos genes CARD15 e IL23R com Doença de Crohn em uma População Brasileira**. Curitiba, 2008. 113 f. Dissertação de Doutorado de Medicina Interna, setor de Ciências da Saúde – Universidade Federal do Paraná.

KOTZE LMS; KOTZE PG. Doença de Crohn. In: BARBIERI D; KOTZE LMS; RODRIGUES M; ROMALDINI CC. **Atualização em Doenças Diarréicas da Criança e do Adolescente**. São Paulo: Editora Atheneu, 2010. p. 465-509.

BRASIL. Secretária de Assistência à Saúde / Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de Doença de Crohn. Portaria n. 858, de 04 de novembro de 2002. **DOU**, Brasília, DF, n.214, seção I, p. 77-85, 5 de Nov. 2002.

CABRAL VLR; CARVALHO L de; MISZPUTEN SJ. Importância da Albumina sérica na Avaliação Nutricional e de Atividade Inflamatória em Pacientes com Doença de Crohn. São Caetano do Sul. **Arq Gastroenterol**, v.38, n.2, p. 104-108, 2001.

CHO JH. The NOD-2 Gene in Crohn's Disease: Implications for Future Research Into the Genetics and Immunology of Crohn's Disease. USA. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 7, n. 3, p. 271–275, 2001.

COELHO JCU. Aparelho Digestivo: Clínica e Cirúrgica. In: CAMPOS FGCM; TEIXEIRA MG. **Doença de Crohn**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p. 772-785.

DEWULF NLS. **Investigação sobre a adesão ao tratamento medicamentoso em paciente com doenças inflamatórias intestinais**. Ribeirão Preto, 2005. 99f. Dissertação de Mestrado de Medicina na área de concentração Clínica Médica, Investigação Biomédica – Universidade Ribeirão Preto.

DICKINSON GT; GODDEN JO. Idiopathic Inflammatory Disease of the Intestine. Canada. **Canadian Medical Association**, v. 91, n.1, p. 40-41, 1964.

GRIMM MC, DOE WF. Chemokines in Inflammatory Bowel Disease Mucosa: Expression of RANTES, Macrophage Inflammatory Protein (MIP)-1 α , MIP-1 β and γ -Interferon – Inducible Protein-10 by Macrophages, Lymphocytes, Endothelial Cell and Granulomas. U.S.A **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 2, n. 2, p. 88-96, 1996.

HEIBL C; KNOFLACH P. Clostridium septicum Causing Sepsis With Severe Disseminated Intravascular Coagulation in a Patient With Crohn's Disease. Austria. **Gastroenterology**, v. 106, n.1, p. 170-171, 2011.

KIRSNER JB. Historical Review: The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. Chicago, USA. **Inflammatory Bowel Diseases**, v.1, n.1, p. 2-26, 1995.

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

KOTZE LMS; KOTZE PG; KOTZE LR. Doença de Crohn. In: DANI R; PASSOS MCF. **Gastroenterologia Essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 347-379.

MALOY KJ; POWRIE F. Intestinal homeostasis and its breakdown in Inflammatory Bowel Disease. Oxford. **Nature**, v. 474, n.1, p. 298-306, 2011.

MERKLE CJ. Manual de Fisiopatologia. In____: **Sistema Gastrointestinal: Doença de Crohn**. São Paulo: Roca, 2007. p. 310-311.

MISZPUTEN SJ; CUTAIT R. Doenças Inflamatórias Intestinais: Doença de Crohn. In: PRADO FC; RAMOS J; VALLE JR. **Atualização Terapêutica**. São Paulo: Editora Artes Médicas LTDA, 2003. p. 452-455.

MOTA E S. **Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença**. São Paulo, 2007. 51f. Dissertação de Mestrado de Medicina – Universidade de São Paulo.

MYRELID P. **Surgery and immuno modulation in Crohn's Disease: Intra-operative endoscopy during surgery for Crohn's disease of the small bowel**. Linköping, 2009. 95f. Division of Surgery Department of Clinical and Experimental Medicine Faculty of Health Sciences Linköping University

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, 2009. 164f. Dissertação de Doutorado de Medicina na especialidade de Anatomia Patológica – Universidade de Lisboa.

POLI D D. **Impacto da raça e ancestralidade na apresentação e evolução da doença de Crohn no Brasil**. São Paulo, 2007. 51f. Dissertação de Mestrado de Medicina, Gastroenterologia Clínica – Universidade de São Paulo.

RIBEIRO ICT. **Doença de Crohn: Etiologia, Patogénese e suas Implicações**. Covilhã, 2009. 99f. Dissertação de Mestrado de Medicina – Universidade da Beira Interior.

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

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.

SOUZA MH; TRONCON LEA; RODRIGUES CM; VIANA CFG; ONOFRE PHC et al. Evolução da Ocorrência (1980-1999) da Doença de Crohn e da Retocolite Ulcerativa Idiopática e Análise das suas características Clínicas em um Hospital Universitário do Sudoeste do Brasil. Ribeirão Preto. **Arq Gastroenterol**, v. 39, n.2, p. 98-105, 2002.

STEINWURZ F. Estudo Evolutivo de Fístulas na Doença de Crohn. São Paulo. **Arq Gastroenterol**, v. 36, n. 4, p. 207-209, 1999.

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.

WILKS S. Morbid appearances in the intestine of Miss Banks. London. **Medical Times and Gazete**, v. 2, n. 1, p. 264-269, 1859.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES. Doença inflamatória intestinal: uma perspectiva global. **World Gastroenterology Organisation**,v.1, n.1, 2009.