

Doença de Crohn – novas tecnologias

Crohn disease – new technologies

DOI:10.34119/bjhrv5n5-239

Recebimento dos originais: 12/09/2022

Aceitação para publicação: 13/10/2022

Lys Ponte Moreira Baratta

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário EuroAmericano (UNIEURO)

Instituição: Centro Universitário EuroAmericano (UNIEURO)

Endereço: Sqnw 109, Bloco F, Noroeste, Brasília - DF

E-mail: lysponte@gmail.com

Akemi Kai Heldwein

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário EuroAmericano (UNIEURO)

Instituição: Centro Universitário EuroAmericano (UNIEURO)

Endereço: St. de Clubes Esportivos Sul Núcleo de Prática Jurídica Assistência à Comunidade,
Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70200-001

E-mail: Kemikai@hotmail.com

Lara Medeiros de Souza

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Lote 2/3, Setor Leste Industrial, Pte. Alta Norte, Gama, Brasília - DF

E-mail: lara.souza@medicina.uniceplac.edu.br

Marcella Motão Ribeiro

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Lote 2/3, Setor Leste Industrial, Pte. Alta Norte, Gama, Brasília - DF

E-mail: marcellamr95@gmail.com

Vitor Crispim Soares

Graduando em Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)

Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)

Endereço: Rua São João, 48, Divino Espírito Santo, Vila Velha - ES, CEP: 29101-420

E-mail: maisvitor@gmail.com

Felipe da Silva Lopes

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Lote 2/3, Setor Leste Industrial, Pte. Alta Norte, Gama, Brasília - DF

E-mail: felipelopest18@gmail.com

Amanda Curione de Castro

Graduando em Medicina pela Universidade Católica de Brasília
Instituição: Universidade Católica de Brasília
Endereço: SGCV lotes 27/30, Brasília - DF
E-mail: bada.ccastro@gmail.com

Leonardo Bernardes da Silva

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Endereço: SIGA Lote 2/3, Setor Leste Industrial, Pte. Alta Norte, Gama, Brasília - DF
E-mail: leonardo.bernardes@hotmail.com

Beatriz Santos Cordeiro

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Endereço: SIGA Lote 2/3, Setor Leste Industrial, Pte. Alta Norte, Gama, Brasília - DF
E-mail: bia.scordeiro1@gmail.com

Victor Hugo Ferrante Maia Athayde

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Atenas (UNIATENAS)
Instituição: Centro Universitário Atenas (UNIATENAS)
Endereço: Rua Dr. Almir Alar Porto Ajuto, 347, Jóquei Clube, Paracatu – MG
E-mail: victorferrante@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória do trato gastrointestinal (TGI), autoimune. É uma doença multifatorial envolvendo genética, meio ambiente e microbiota intestinal, a DC está relacionada com uma inflamação da microbiota intestinal por dominância de citocinas pró-inflamatórias em detrimento das anti-inflamatórias. A identificação de genes envolvidos na DC é feita por duas abordagens, a clonagem posicional e a abordagem do gene candidato que permitem identificar se polimorfismos genéticos estão associados ao risco de desenvolvimento da doença. O diagnóstico é feito por meio de exames de imagem, biópsia e testes para diagnóstico diferencial. Realiza-se o tratamento com base em fármacos e cirurgia caso haja complicações do quadro clínico. O estudo objetiva elucidar novas tecnologias ligadas a DC. **METODOLOGIA:** A metodologia foi realizada a partir dos descritores “Crohn Disease”, “Treatment”, “Diagnosis”, “Gastrointestinal tract” pesquisados no banco de dados do Pubmed, Scielo, e do Google Acadêmico onde foram escolhidos 31 artigos para produção desta revisão de literatura. **DISCUSSÃO:** A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica que acomete qualquer parte do sistema gastrointestinal, sendo mais comum entre 15 e 35 anos de idade, entre irmãos e com maior prevalência em países industrializados. A fisiopatologia da doença de crohn ainda não é totalmente esclarecida, entretanto é identificável fatores genéticos e adquiridos que resultam no desequilíbrio da microbiota intestinal e ainda na dominância de citocinas pró-inflamatórias que são um pilar fundamental para o desenvolvimento e curso da doença. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que é extremamente importante a educação médica para o manejo adequado da Doença de Crohn, especialmente no uso de novas tecnologias, como a terapia biológica.

Palavras-chave: Doença de Crohn, trato gastrointestinal, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Crohn's disease (CD) is an autoimmune inflammatory disease of the gastrointestinal tract (GIT), It is a multifactorial disease involving genetics, environment and intestinal microbiota, CD is related to an inflammation of the intestinal microbiota by the dominance of pro-inflammatory cytokines over anti-inflammatory drugs. The identification of genes involved in CD is done by two approaches, positional cloning and candidate gene approach, which allow identifying whether genetic polymorphisms are associated with the risk of developing the disease. The diagnosis is made through imaging tests, biopsy and tests for differential diagnosis. Treatment based on drugs and surgery is performed if there are complications of the clinical picture. The study aims to show new technologies related to DC. **METHODS:** The methodology was carried out from the descriptors "Crohn Disease", "Treatment", "Diagnosis", "Gastrointestinal tract" searched in the Pubmed, Scielo and Google Scholar databases, where 31 articles were chosen for the production of this literature review. **DISCUSSION:** Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that affects any part of the gastrointestinal system, being more common between 15 and 35 years of age, among and with higher prevalence in industrialized countries. The pathophysiology of Crohn's disease is still not fully understood, it is specific and acquired genetic factors that are not yet complementary to the intestinal microbial and are still integral to the cytoplasmic microbial, the dominance of inflammation and the course of the disease that are a fundamental for the development of the disease. **CONCLUSION:** In conclusion, medical education is extremely important for the management of Crohn's Disease, especially in the use of new technologies, such as biological therapy.

Keywords: Crohn disease, gastrointestinal tract, diagnosis, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória do trato gastrointestinal (TGI), autoimune, que pode acometer qualquer porção do trato digestório, sendo o íleo, cólon e região perianal as regiões mais comuns podendo haver manifestações extraintestinais.¹ É uma doença multifatorial envolvendo genética, meio ambiente e microbiota intestinal.³ Estima-se que há aproximadamente 4 milhões de pessoas com DC no mundo e no Brasil, a região sudeste apresenta o maior índice de DC evidenciando a influência da industrialização que colabora para a DC com fatores como poluição, alimentação industrializada e alto número de transgênicos e estudos brasileiros citam maior taxa de incidência familiar entre irmãos reforçando o fator genética.^{1,4}

A etiopatogenia da DC está relacionado com uma inflamação da microbiota intestinal por dominância de citocinas pró-inflamatórias em detrimento das anti-inflamatórias pela sensibilização de células citotóxicas do aparelho intestinal por alguns agentes infecciosos como pseudomonas, micobactérias atípicas e até mesmos alguns vírus, que resulta na produção de quimiocinas, moléculas de adesão e recrutamento de mais células inflamatórias da corrente sanguínea, como a TLR2, TLR4, e citocinas como IL-12 e IL-6.²

Duas principais abordagens têm sido usadas para a identificação de genes envolvidos na DC, a abordagem da clonagem posicional e abordagem do gene candidato.² Estes estudos permitem identificar se determinados polimorfismos genéticos estão associados a um risco para o desenvolvimento da doença, como os genes NOD2 e CARD15 e o gene TLR4.⁴

O diagnóstico da Doença de Crohn (DC) consiste principalmente em exames como cápsula endoscópica (CE).⁵ A colonoscopia com ileoscopia possibilita a observação e biópsia de mucosas intestinais.⁸ A ultrassonografia, enterografia por ressonância magnética, enterografia por tomografia computadorizada (entero-TC), enteróclise convencional e tomografia abdominal também se inserem como métodos investigativos.^{10,12,13} Cita-se ainda alguns testes não invasivos como IgA e ensaio de liberação de interferon- γ , utilizados para diagnóstico diferencial.⁸

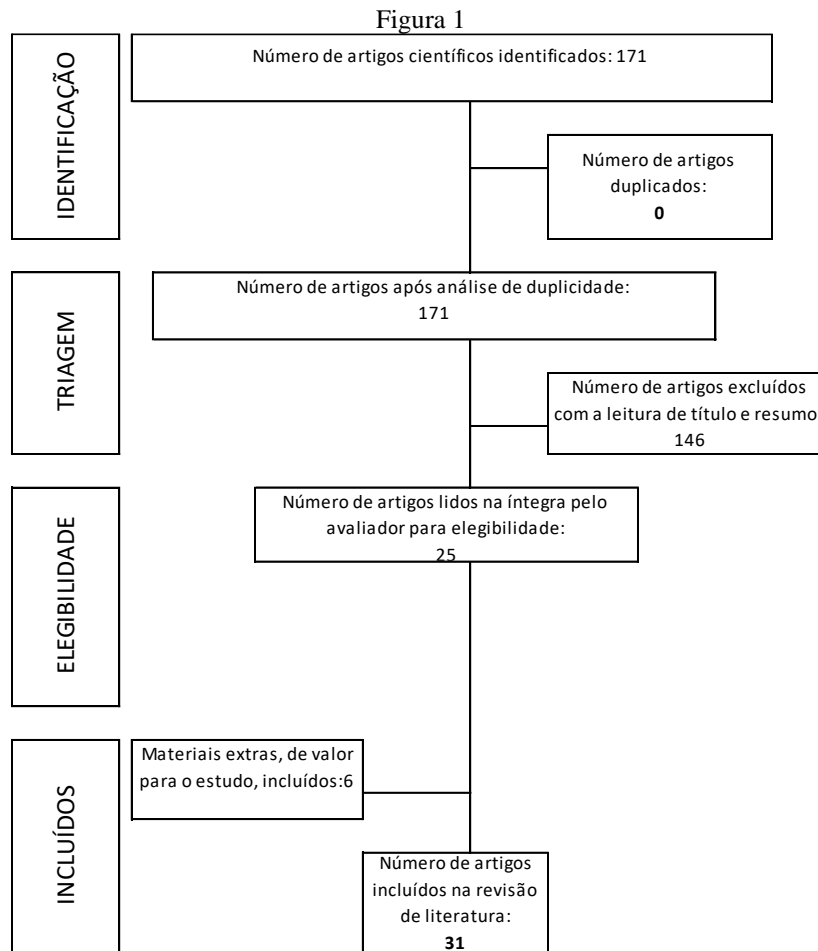
O tratamento busca manter a função fisiológica intestinal, já que o quadro clínico oscila entre estado de remissão e exacerbação.¹⁵ Para esse fim, podem ser selecionados para melhora da enfermidade aminossalicilatos, antibióticos, corticosteróides e imunossupressores.^{15,19} Atualmente cita-se até mesmo a terapia biológica.¹⁶ A cirurgia frequentemente é necessária para tratar complicações da doença.¹⁷

Em suma, esse estudo tem como objetivo relatar os achados da literatura que permitem entender e expor novas tecnologias relacionadas à Doença de Crohn (DC) possibilitando o direcionamento de um melhor diagnóstico e tratamento da doença.

2 METODOLOGIA

O presente estudo constitui-se de uma revisão de literatura na qual se realizou uma busca com ênfase no estudo sobre Doença de Crohn. A pesquisa foi realizada no banco de dados do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Pubmed/Medline), da Scientific Electronic Library Online (SciELO) e do Google Acadêmico através do uso dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde: “Crohn Disease”, “Treatment”, “Diagnosis”, “Gastrointestinal tract”, tais descritores foram utilizados através dos Operadores Booleanos AND e NOT. Foram encontrados 3.205 artigos, dos quais após a filtragem para artigos de Revisão Sistemática, Ensaio Clínico Randomizado e Metanálise publicados na língua inglesa e portuguesa nos últimos 10 anos, foram encontrados 171 dos quais 25 foram escolhidos para a produção deste estudo. Em seguida, buscou-se compreender e sintetizar os principais aspectos da doença de Crohn e as principais atualizações sobre seu manejo.

3 RESULTADOS



4 DISCUSSÃO

4.1 EPIDEMIOLOGIA

A doença de Crohn (DC) pode ser considerada de baixa incidência, isso porque é uma doença de difícil diagnóstico, devido à grande variedade de formas clínicas e limitações de recursos propedêuticos.² É uma doença prevalente em países desenvolvidos e industrializados, afeta de 0,5 a 5 em 100.000 pessoas sendo a faixa etária entre 15-35 anos.¹

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.⁴ No Brasil, a região sudeste apresenta o maior índice de DC e a região Norte o menor índice, sendo evidenciado a influência da industrialização, em função do aumento de fatores estressantes como, poluição, alimentação industrializada e alto número de transgênicos, que desencadeiam a DC.¹ Um dado interessante

acerca da herdabilidade da DC que muitos estudos brasileiros citam é a maior taxa de incidência familiar entre irmãos.²

4.2 FISIOPATOLOGIA

Nos últimos anos muitos estudos foram publicados sobre a Doença de Crohn, mas sem muitas novidades acerca da identificação e desenvolvimento da doença. Atualmente, identifica-se a DC como uma doença multifatorial, somando-se fatores de riscos, fatores genéticos e imunológicos que desencadeiam no surgimento da doença. Sabe-se que um pilar da etiopatogenia da DC está relacionado com a sensibilização de células citotóxicas do aparelho intestinal por alguns agentes infecciosos como pseudomonas, micobactérias atípicas e até mesmo alguns vírus.² Esta inflamação da microbiota intestinal está relacionada com a dominância de citocinas pró-inflamatórias em relação as anti-inflamatórias, que resulta na produção de Quimiocinas, moléculas de adesão e recrutamento de mais células inflamatórias da corrente sanguínea. Como por exemplo, os macrófagos e as células dendríticas (CDs) que não só estão aumentados em número na DC, como também expressam de forma acentuada TLR2 e TLR4, moléculas coestimuladoras e produzem mais citocinas pró-inflamatórias como IL-12 e IL-6, com a consequente ativação de células Th1.⁴

Além desse mecanismo inflamatório da microbiota intestinal, destacam-se também os papéis da imunidade inata e adaptativa, o prejuízo no processo de apoptose celular, a disfunção das células de Paneth e, acima de tudo a suscetibilidade genética como prováveis alicerces das alterações da doença. Entretanto, ainda não está claro a ordem com que esses eventos ocorrem ou se todos são necessários para instalação, desenvolvimento e manutenção da DC.³

Devido a isso, os estudos de marcadores genéticos relacionados às doenças intestinais inflamatórias e, em especial, à doença de Crohn se fazem cada vez mais necessários. Assim, apesar do progresso significativo sobre a etiopatologia dessas doenças nos últimos anos, ainda há muito a ser elucidado. Atualmente, duas principais abordagens têm sido usadas para a identificação de genes envolvidos na doença de Crohn: abordagem da clonagem posicional e abordagem do gene candidato. Estes estudos são designados de GWAS (Genome-Wide Association Study) e permitem identificar se determinados polimorfismos genéticos estão associados a um risco para o desenvolvimento da doença.²

Até agora, foram identificados vários genes envolvidos em diferentes mecanismos. Os principais são os genes NOD2 e CARD15 e o gene TLR4, sendo associados à imunidade inata, através do reconhecimento de receptores padrões, genes relacionados com a homeostasia da barreira epitelial, com o mimetismo molecular e autofagia, com a diferenciação dos linfócitos,

com a resposta imunitária secundária e com a apoptose.² 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). O NOD-2 é um receptor de reconhecimento do sistema imune inato, que estimula a expressão de diversas moléculas relevantes para a patogênese da DC: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, TNF- α , essenciais para a interação entre os vários elementos do sistema imunitário, nomeadamente para ativação das células T.⁴

4.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Doença de Crohn (DC) pela atualizada cápsula endoscópica (CE) utiliza um dispositivo que registra centenas de fotos da mucosa, seguindo o trânsito natural do intestino delgado e, assim, essa ferramenta é considerada precisa, não invasiva e vital para o diagnóstico inicial. Enquanto que na radiologia e na colonoscopia os resultados obtidos podem ser normais ou inconclusivos, a CE é capaz de detectar lesões superficiais no duodeno e no íleo terminal, inacessíveis à endoscopia convencional.⁵

A CE, a enterografia por ressonância magnética (ERM) e a ultrassonografia com contraste são avaliados como diagnósticos semelhantes na determinação da DC e o risco de cirurgia. Ainda assim, a CE é mais indicada para estabelecer o prognóstico inicial por apresentar melhor avaliação da cicatrização da mucosa, além de detectar de forma acurada complicações existentes - como inflamação ativa no jejuno e/ou no íleo proximal detectado em mais de 50% de pacientes com essa patologia - e estabelecer o prognóstico, sendo contraindicada na presença de estenose.⁶

Já a colonoscopia com ileoscopia permite a visualização e biópsia da mucosa do cólon, do reto e do terminal do íleo, sendo, assim, considerada fundamental em diferenciar o diagnóstico de colite ulcerativa (UC) com DC com eficácia de 90%. Igualmente, a CE é considerada fundamental para ratificar essa diferença e determinar a evolução da doença, assim como a resposta do tratamento.⁷ Sobre a eficácia dos testes não invasivos, IgA é melhor classificada para diferenciar o diagnóstico entre DC e UC, enquanto que o ensaio de liberação de Interferon- γ é próprio para distinguir entre DC e tuberculose intestinal. Em comparação à

ultrassonografia e à enterografia por ressonância magnética, a ultrassonografia por contraste apresenta alta sensibilidade a atividade da patologia e a calprotectina fecal é considerada com maior especificidade na detecção da DC.⁸

A ressonância magnética tem eficácia de 61% em prever o tipo (67,78%) ou o subtipo (61,88%) da DC. Com esse modelo, tendo como referência as imagens ponderadas em T1 e T2, é possível detectar estenoses fibróticas, em contraste não homogêneo. Além disso, a partir de imagens ponderadas em T2 ou por técnicas de imagem ecoplanar, obtidas antes da administração do fármaco espasmolítico, é realizável a identificação da ausência de motilidade intestinal na DC ativa ou crônica.⁹

A Doença de Crohn pode se manifestar em qualquer parte do trato gastrointestinal, mas é estimado que 50% dos pacientes com essa doença terão acometimento do intestino delgado e 30% terão acometimento somente do intestino delgado.¹⁰ A endoscopia é um método que carrega riscos e traz desconforto ao paciente, além de que cerca de 10% dos pacientes podem ter envolvimento do intestino delgado não passível de visualização por endoscopia, não examina camadas mais profundas da parede intestinal e perde complicações extra-intestinais.^{10,14} Esses fatores tornaram mais relevantes métodos de imagens para a detecção de inflamações no intestino.¹⁰

A enteroclise convencional e TC apresentam boa precisão diagnóstica, mas são limitados pela exposição à radiação ionizante. O ultrassom não contém radiação, mas é limitado, porque a qualidade da imagem depende da experiência do técnico e tem difícil acesso a algumas áreas de visualização. Vários estudos mostram grande sensibilidade e especificidade quanto à avaliação da atividade do intestino delgado na doença de Crohn pela RM. A RM tem como vantagem a alta precisão diagnóstica, segurança e capacidade de avaliar complicações intra e extra luminais, porém também apresenta desvantagens como o alto custo e limitação na disponibilidade.¹⁰

A escolha do melhor método para monitorar a Doença de Crohn deve levar em consideração idade, tolerabilidade, fenótipo da doença e disponibilidade de recursos, visto que os exames apresentam alto grau de concordância a depender do que será observado. Quando comparamos enterografia por tomografia computadorizada e a colonoscopia, observamos maior concordância nos abscessos e na detecção da redução da luz. Na comparação de enterografia por ressonância magnética e colonoscopia vemos grande concordância na detecção de abscessos. Já ao compararmos enterografia por ressonância magnética e enterografia por tomografia computadorizada há maior concordância na detecção da redução/dilatação do lúmen.¹¹

Segundo a pesquisa feita por dos Santos, Carlos Henrique Marques, *et al*, a enterografia por Tomografia Computadorizada (Entero-TC) apresenta boa avaliação do acometimento intestinal pela DC, sendo que os principais achados nos pacientes analisados foram realce de parede intestinal, ingurgitamento vascular, densificação de gordura perientérica, espessamento de parede intestinal e linfonomegalia.¹²

Técnicas como a distensão do intestino delgado e administração de agente de contraste intravenoso diferem a Entero-TC da TC abdominal padrão, tornando-a a forma mais adequada de diagnóstico de distúrbios do intestino delgado. Quando comparamos a Entero-TC com enterografia de ressonância magnética, vemos que a primeira apresenta vantagens quanto a rapidez do exame, menor risco de movimentos, melhor resolução espacial, menor necessidade de sedação, ampla disponibilidade, menor custo e maior segurança em pacientes com marca-passos ou dispositivos implantados sensíveis à RM. Sua maior desvantagem é o uso de radiações ionizantes, porém com desenvolvimentos recentes na área é possível que a utilização da Entero-TC aumente nos próximos anos.¹³

As vantagens da enterografia de RM em relação à Entero-TC incluem ausência de radiação ionizante, possibilidade de imagens dinâmicas, possibilidade de avaliação de estreitamento luminal por longos períodos, possibilidade de repetição de imagens em caso de limitações diagnósticas e resolução maior de contraste de tecidos moles. Como desvantagens podemos citar a menor resolução espacial, exame um pouco mais demorado, maior dificuldade de acesso e maior custo.¹³

Os principais achados na TC que indicam Doença de Crohn são o espessamento da parede intestinal, hiper realce mural, estratificação mural, sinal do pente causado pelas *vasa recta* ingurgitadas e gordura perienérica de maior densidade.¹³

A RM é melhor em achados relacionados à área perianal devido ao alto contraste de tecidos moles. Na inflamação intestinal ativa na DC, encontramos espessamento da parede intestinal, hiperintensidade da parede intestinal nas imagens ponderadas em T2 e hiper realce nas imagens ponderadas em T1 com contraste.^{13,14} Alguns biomarcadores foram propostos como potenciais marcadores da DC, mas ainda não há evidências científicas suficientes para que sejam usados no manejo ou monitoramento de pacientes com DC.¹⁴

4.4 TRATAMENTO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença crônica que tem percurso clínico composto por períodos de exacerbação e remissão. Assim, o principal objetivo no tratamento é a preservação da função intestinal, melhora da qualidade de vida e, por fim, uso de fármacos que mantenham

os pacientes em remissão clínica e endoscópica da doença.¹⁵ A cirurgia é frequentemente necessária para tratar complicações da doença, colocando os pacientes em risco de morbidade operatória, função intestinal prejudicada e recorrência pós-operatória.¹⁷

Os aminossalicilatos como a sulfassalazina e a mesalazina são usados para uma abordagem clínica inicial para casos leves. A sulfassalazina, ao ser degradada por ação bacteriana, divide-se em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico que possui ação anti-inflamatória tópica. Em relação à administração, a sulfassalazina deve ser prescrita na dose de 2 a 6 g/dia e, a cada uso, o ácido fólico de 2 a 5 mg/dia deve ser utilizado para prevenir o risco de anemia macrocítica. Ademais, a mesalazina possui uso oral ou tópico, e a dose oral diária recomendada é de 2 a 4 g/dia. É relevante pontuar que sulfassalazina não é recomendada para sulfa piridina manter a remissão da DC induzida por corticosteróides. Entretanto, a mesalazina tem se mostrado efetiva para a proteção contra o aparecimento de displasias e câncer colorretal em pacientes com colite.¹⁵

Os antibióticos são usados para evitar complicações decorrentes da DC. Assim, pacientes com esta enfermidade possuem microbiota intestinal alterada que possui estreita relação com a patogênese do processo inflamatório. Dessa maneira, os antibióticos são usados para evitar exacerbações agudas com repercussões sistêmicas desencadeadas por megacólon tóxico, abscessos, fístulas e sepse. Os dois antibióticos mais usados são ciprofloxacina (1g/dia) e metronidazol (10-30 mg/kg) que podem ser administrados por até três meses, no entanto, o uso de metronidazol não deve passar de 16 semanas pelo risco dos efeitos colaterais como a neuropatia periférica.¹⁵ Entretanto, além destes antibióticos rifaximina e claritromicina são fármacos de escolha para terapêutica da DC. A rifaximina é um antimicrobiano não sistêmico minimamente absorvido que possui liberação intestinal estendida induzindo remissão clínica com poucos eventos adversos em pacientes com CD moderadamente ativo.¹⁹

Os corticosteróides podem ser utilizados em casos de DC ativa moderada e grave. Na forma oral podem ser administrados prednisona ou prednisolona, já a hidrocortisona pode ser via parenteral. Dessa forma, a prednisona na dose de 0,75 a 1 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) é indicada para induzir a remissão clínica que ocorre de 2 a 4 semanas após o início. Esse corticosteroide tem como objetivo reduzir a atividade da doença, porém não muda a evolução natural. Ademais, os pacientes que não respondem aos corticosteróides ou que são dependentes de corticosteróides devem ser submetidos ao tratamento em fases, com introdução de imunossupressores ou terapia biológica. Essa terapia em fases é indicada nas seguintes situações: piora clínica em até 6 semanas após a retirada dos esteroides; necessidade de mais

de dois ciclos de corticosteroides em um período de um ano; e recorrência dos sintomas sempre que a dose for reduzida abaixo de 15 mg.¹⁵

Os imunossuppressores são indicados para manter a remissão alcançada após o uso de corticosteroides. A terapia combinada de imunossupressor e terapia biológica possui excelentes resultados. Os imunossuppressores utilizados são a azatioprina e a 6-mercaptopurina. São medicamentos com início de ação lento, assim, faz-se necessário esperar de 14 a 16 semanas para o efeito farmacológico completo. É necessário pontuar que os imunossuppressores são indicados nos casos de resistência ou refratários aos corticosteróides, na manutenção da remissão alcançada com corticosteróides e na prevenção de recorrência pós-operatória.¹⁵

A terapia biológica, introduzida no tratamento da DC há duas décadas, tem se mostrado eficiente na cicatrização da mucosa além de resposta clínica e remissão. Ademais, pacientes com DC grave e mau prognóstico pode ser beneficiado com o uso desses anticorpos. São utilizados anticorpos monoclonais como o infliximabe (INX) e o adalimumabe (ADA). Essas drogas atuam inibindo os fatores de necrose tumoral alfa e, conseqüentemente, inibindo suas ações pró-inflamatórias. A administração do infliximab é intravenosa, já a do adalimumabe é subcutânea.¹⁶

O ADA é o agente biológico de primeira linha para a DC, podendo induzir a remissão clínica em pacientes que não obtiveram respostas ou são intolerantes ao INX. Além disso, é relevante mencionar que a eficácia do ADA tem íntima relação com o local de acometimento da doença. Esses locais podem ser: íleo, cólon, íleo e cólon, e o trato gastrointestinal superior. Uma metanálise, realizada pela Escola de Biofarmácia da China, demonstrou que pacientes com DC apenas no íleo que receberam ADA podem atingir um maior benefício clínico quando comparados aos pacientes, que também receberam ADA, mas têm doença de Crohn apenas no cólon. Além disso, foi notado que os pacientes com doença apenas no cólon não só tiveram uma pior eficácia, mas também tiveram o pior prognóstico após o tratamento com ADA.¹⁸ Logo, percebe-se que a escolha de drogas para pacientes com a doença no cólon deve ser mais cautelosa. Pacientes com DC no íleo e cólon, geralmente, têm um pior prognóstico pela variedade de lesões. No entanto, o estudo já citado apontou que esses pacientes tratados com ADA tiveram menores recidivas da doença.¹⁸ Ademais, a gravidade da doença antes de iniciar o ADA parece ser um fator particularmente importante fator que afeta a eficácia do tratamento. Os estudos envolvendo pacientes com doença menos grave relataram taxas mais altas de eficácia do que estudos envolvendo pacientes com doença mais grave.²⁹

A indicação da terapia biológica é essencial nos casos de pacientes que não respondem à terapia convencional ou desenvolvem efeitos adversos a essas terapias. Além disso, o uso

concomitante de imunossupressores e infliximabe é mais eficaz do que o uso exclusivo de infliximabe para induzir remissão livre de esteroides e cicatrização da mucosa intestinal. É relevante pontuar que até 60% dos pacientes perdem resposta aos agentes anti-TNF ao longo dos anos, gerando “falhas no tratamento”. A presença de nível sérico insuficiente do fármaco pode ser uma das causas da não resposta. Dessa forma, o aprimoramento da dose é uma estratégia para recuperar a resposta, seja com o aumento da dose ou diminuição do intervalo entre as infusões. No entanto, caso não se resolva a falha terapêutica, podem ser instituídos outros anticorpos monoclonais como o vedolizumab, natalizumab e ustekinumab.¹⁶ Entretanto, o alto custo destes medicamentos pode tornar-se um empecilho para sua utilização. Além disso, uma revisão de Mao *et al.*³¹ reafirmou que a terapia biológica anti-TNF leva a uma redução significativa de cirurgia e hospitalizações decorrentes da exacerbação da DC. Houve uma redução de 50% na cirurgia e hospitalização com infliximabe.³¹

Um estudo randomizado controlado, realizado por Sandborn *et al.*³⁰ apresentou dados de eficácia e segurança no uso de ustequinumabe por 5 anos de tratamento. Esse estudo revelou que a terapia com ustequinumabe a longo prazo foi bem tolerada e eficaz na manutenção da remissão em 5 anos, em pacientes que foram intolerantes ao TNF antagonista ou que não responderam bem. Os pacientes foram separados em dois grupos, um grupo recebeu terapia de 12 em 12 semanas e o outro recebeu a medicação a cada 8 semanas. Após 252 semanas, ou seja, 5 anos de tratamento 84,8% dos pacientes do grupo de 12 semanas e 90% dos pacientes do grupo de 8 semanas estavam em remissão clínica da DC.³⁰

O VERSIFY é o primeiro estudo prospectivo em larga escala para avaliar os benefícios do vedolizumab nos resultados endoscópicos, radiológicos e histológicos em pacientes com Doença de Crohn. O vedolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia o tráfego de linfócitos T na mucosa gastrointestinal. Os resultados demonstram a eficácia do vedolizumab para cicatrização endoscópica após 26 semanas de tratamento dos 46 pacientes acompanhados. No estudo, houve remissão endoscópica em 11,9% dos pacientes, cicatrização completa da mucosa em 14,9% e resposta endoscópica em 24,8%.¹⁷ Esses dados têm inferências importantes para a prática clínica, pois demonstram que a terapia inicial deve minuciosamente escolhida uma vez que a probabilidade de obter remissão endoscópica ou cura após a falha do primeiro agente biológico é reduzida.¹⁷

A revisão sistemática e metanálise realizada por Ungaro *et al.*²³ demonstrou que o uso precoce de biológicos em pacientes com DC moderada a grave leva a uma remissão clínica estatisticamente e clinicamente melhor. As taxas mais altas de remissão clínica entre 26 a 52 semanas de tratamento variaram de 48 a 78 % no tratamento biológico precoce em comparação

com 35 a 57% no tratamento tardio ou convencional. Além disso, o tratamento precoce comparado ao tratamento convencional elevou as taxas de cicatrização da mucosa em 15,2%.²³ É relevante pontuar que essa taxa de remissão e cicatrização possui relação com a duração da terapêutica.¹⁸

O uso de terapia biológica possui efeitos sobre a composição corporal do paciente. No estudo prospectivo de Santos *et al.*²¹, foi demonstrado que 87% dos pacientes tiveram aumento do peso corporal total e 39,1% tiveram aumento nos valores de IMC acima de 24,9 indicando um quadro de sobrepeso. Isso ocorre pela inibição do TNF- α que tende a aumentar o número de adipócitos favorecendo a adipogênese e, conseqüentemente, aumento da gordura corporal. Esse pode ser explicado pela melhora na quantidade e qualidade da ingestão alimentar devido à remissão dos sintomas e redução da inflamação. Dessa forma, torna-se evidente que o ganho de peso ao se utilizar essa terapia é um fator importante visto que pode ter repercussão na saúde com distúrbios metabólicos e cardiovasculares.²¹

Assim, opções terapêuticas para pacientes com Doença de Crohn com experiência em anti-TNF estão em constante evolução. Por fim, não há recomendações quanto à duração do tratamento com tais drogas, mas podem ser administradas por longos períodos, sempre avaliando o risco de complicações. No entanto, em casos de pacientes com remissão clínica e endoscópica por mais de dois anos, o tratamento pode ser descontinuado.¹⁵

O tratamento farmacológico das doenças inflamatórias, visa reduzir o processo inflamatório no período das recaídas e aumentar o período de remissão clínica. Vale ressaltar que a escolha da terapia dependerá do equilíbrio entre a eficácia e efeitos secundários dos medicamentos utilizados. Para isto é necessário a demanda de uma terapia a longo prazo com uma combinação de medicamentos para o controle da doença.²⁶

Apesar dos avanços nas intervenções farmacológicas para DC, muitos indivíduos continuam a apresentar sintomas persistentes, muitas vezes incluindo diarreia, dor abdominal e sangramento. E por se tratar de uma doença intestinal, a dieta torna-se de grande importância visto que é uma forma de manter o microambiente intestinal adequado. Logo, modificação da dieta, especificamente uma alteração nos tipos de carboidratos consumidos diariamente, pode ser uma terapia complementar bem-vinda para aqueles indivíduos que sofrem de DC e que desejam a restauração da função intestinal.²⁰

Neste contexto, a Nutrição Enteral Exclusiva (EEN) foi utilizada em crianças com DC leve a moderada em um período de 06-08 semanas com uma dieta que fornecesse 100% da ingestão calórica diária. E ficou evidenciado que a EEN tem uma eficácia forte na população

infantil, sendo indicada como tratamento de primeira linha para induzir a remissão na DC leve a moderada de início recente. Porém tal sucesso não foi alcançado em indivíduos adultos em virtude da baixa motivação em completar o tratamento e pela fórmula apresentar pouca aceitação gustativa.^{22/26}

Outro meio de reduzir a inflamação intestinal e assim reduzir a criticidade da DC seria o transplante de células-tronco. No entanto, ainda são necessários mais ensaios clínicos controlados e randomizados de alta qualidade que comprovasse a eficiência de tal método, tendo em vista que durante este tratamento a imunidade do paciente é reduzida, como consequência eleva o risco de infecções oportunistas. Com intuito de reduzir reações adversas, níveis razoáveis de medicamentos devem ser administrados durante o transplante.²⁵

Contudo, quando o paciente não apresenta melhoras a partir da utilização de fármacos e dieta individualizada, há a necessidade da utilização de outras medidas como o tratamento cirúrgico, recomendado para casos graves de DC. São várias as técnicas que podem ser empregadas no tratamento cirúrgico. Entre elas temos a cirurgia de by-pass interno, a ressecção intestinal e as estenoplastias. As cirurgias laparoscópicas na DC têm evoluído, e as críticas têm sido superadas pelos resultados positivos que são evidenciados em uma melhor recuperação pós-operatória.²⁷

Com o aumento da incidência da DC a nível mundial, faz com que haja uma necessidade de desenvolvimento de tratamentos (clínico ou cirúrgico) com o foco na qualidade de vida destes pacientes, com métodos que diminuam a inflamação intestinal e promovem a cicatrização desta mucosa. Com isto, a terapêutica será o mais personalizada possível.²⁸

5 CONCLUSÃO

Diante do exposto, fica evidente que a Doença de Crohn ainda é uma patologia de diagnóstico e tratamento desafiadores devido a etiologia multifatorial e apresentação clínica diversa. Por ser uma doença inflamatória intestinal, o diagnóstico da DC deve avaliar o comprometimento da mucosa intestinal, bem como possíveis complicações decorrentes da doença. Desta forma, existem métodos e ferramentas diagnósticas diversas que podem ser utilizadas, dentre elas: cápsula endoscópica, ressonância magnética, ultrassonografia com contraste, colonoscopia com ileoscopia e enterografia por tomografia computadorizada. Cada um destes métodos avalia diferentes aspectos de apresentação da doença. Em relação ao tratamento, a terapia biológica apresenta uma boa resposta se usada precocemente, pode ser combinada com a terapia convencional - aminossalicilatos, antibióticos, corticosteroides e imunossupressores -, ou utilizada em pacientes que não respondem à terapia convencional ou

possuem efeitos adversos. Para isso, torna-se irrefutável a necessidade de educação médica para o tratamento precoce da Doença de Crohn por meio de novas tecnologias, além da importância de realização de estudos futuros acerca dos impactos e desfechos do uso dessa terapia em pacientes com DC.

REFERÊNCIAS

- 1 Brito, Igor Gabriel de Souza, et al. “A prevalência de casos da doença de Crohn na população brasileira no período entre 2013 a 2017 / The prevalence of Crohn’s disease cases in the Brazilian population from 2013 to 2017”. *Brazilian Journal of Development*, vol. 8, nº 5, maio de 2022, p. 41656–70.
- 2 Papacosta, Nicolas Garcia, et al. DOENÇA DE CROHN. *Revista de Patologia do Tocantins*, vol. 4, nº 2, junho de 2017, p. 25–35.
- 3 Insfran, Luís Fernando Lipka, et al. "Contribuição genética para o entendimento da fisiopatologia da doença de crohn / Genetic contribution to understanding the pathophysiology of crohn’s disease”. *Brazilian Journal of Health Review*, vol. 5, nº 2, abril de 2022, p. 6265–78
- 4 De castro SS. Doença de crohn: uma abordagem geral. Curitiba.Trabalho de pós-graduação Universidade Federal do Paraná;2011.
- 5 Luján-Sanchis, Marisol; Sanchis-Artero, Laura; Suárez-Callol, Patricia; Medina-Chulia, Enrique (2014). Indications of capsule endoscopy in Crohn's disease. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 106(1), 37–45.
- 6 Kopylov U et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn’s disease: systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, v. 49, n. 8, p. 854-863, 2017.
- 7 Passos, MAT; CHAVES, Fernanda Correa; CHAVES-JUNIOR, Nilson. The importance of colonoscopy in inflammatory bowel diseases. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 31, 2018.
- 8 SHI, Jin-Tong et al. Diagnostic Utility of Non-invasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: An Umbrella Review. *Frontiers in Medicine*, v. 9, 2022.
- 9 AHMAD, Rani et al. Magnetic resonance imaging in the management of Crohn’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Insights into Imaging*, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2021.
- 10 Ahmed, Osman, et al. “Magnetic Resonance Imaging of the Small Bowel in Crohn’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2016, abril de 2016, p. e7857352.
- 11 Azevedo, Aida, et al. “Computed Tomography Enterography or Magnetic Resonance Enterography in Crohn’s Disease - Which to Choose?” *Journal of Coloproctology (Rio de Janeiro)*, vol. 39, março de 2019, p. 9–14.
- 12 dos Santos, Carlos Henrique Marques, et al. “CT Enterography in the Evaluation of Crohn’s Disease”. *Journal of Coloproctology*, vol. 35, no 04, dezembro de 2015, p. 217–22.
- 13 Kim, Se Hyung. “Computed Tomography Enterography and Magnetic Resonance Enterography in the Diagnosis of Crohn’s Disease”. *Intestinal Research*, vol. 13, nº 1, janeiro de 2015, p. 27–38.

- 14 D'Inca, Renata, e Roberta Caccaro. "Measuring disease activity in Crohn's disease: what is currently available to the clinician". *Clinical and Experimental Gastroenterology*, vol. 7, maio de 2014, p. 151–61.
- 15 Sobrado, Carlos Walter, et al. "THERAPIES FOR CROHN'S DISEASE: a clinical update". *Arquivos de Gastroenterologia*, vol. 53, no 3, setembro de 2016, p. 206–11.
- 16 Pagnini, Cristiano, et al. "Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients". *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2018, julho de 2018, p. 1–9.
- 17 Danese, Silvio, et al. "Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease". *Gastroenterology*, vol. 157, no 4, outubro de 2019, p. 1007-1018.e7.
- 18 Yu, W. L., e Z. C. Hua. "Efficacy and Prognosis of Adalimumab for Crohn's Disease at Different Disease Locations: A Systematic Review and Meta-Analysis". *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 26, no 6, março de 2022, p. 2036–48.
- 19 Su, Jie Wen, et al. "Use of Antibiotics in Patients with Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis: Antibiotics for Crohn's Disease". *Journal of Digestive Diseases*, vol. 16, no 2, fevereiro de 2015, p. 58–66.
- 20 Brotherton, Carol S., et al. "A High-Fiber Diet May Improve Bowel Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Crohn Disease". *Gastroenterology Nursing*, vol. 37, nº 3, 2014, p. 206–16.
- 21 Santos, Julianne Campos dos, et al. "Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease". *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 63, no. 5, maio de 2017, p. 407–13.
- 22 Szczubelek, Martyna, et al. "Effectiveness of Crohn's Disease Exclusion Diet for Induction of Remission in Crohn's Disease Adult Patients". *Nutrients*, vol. 13, nº 11, novembro de 2021, p. 4112
- 23 Ungaro, Ryan C., et al. "Systematic Review and Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Early Biologic Treatment in Adult and Paediatric Patients with Crohn's Disease". *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 51, no 9, maio de 2020, p. 831–42.
- 24 Geyl, Sophie, et al. "Transmural Healing as a Therapeutic Goal in Crohn's Disease: A Systematic Review". *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, nº 8, agosto de 2021, p. 659–67
- 25 Wang, Ruo, et al. "Stem Cell Therapy for Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical and Clinical Studies". *Stem Cell Research & Therapy*, vol. 12, nº 1, dezembro de 2021, p. 463.
- 26 Romano TKF. Tratamento farmacológico e não farmacológico da doença de Crohn: uma revisão. *Pharmacological and non-pharmacological treatment: a review 2018*.

27 Moreira A da L. Tratamento cirúrgico na doença de crohn. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2012;11.

28 Mendonça TSAP. Doença de Crohn, terapêutica e perspectivas futuras 2021.

29 Da, Wei, et al. “Adalimumab for Crohn’s Disease after Infliximab Treatment Failure: A Systematic Review”. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, vol. 25, no 8, agosto de 2013, p. 885–91.

30 Sandborn, William J., et al. “Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn’s Disease: The IM-UNITI Trial”. Clinical Gastroenterology and Hepatology, vol. 20, no 3, março de 2022, p. 578-590.e4.

31 Mao, E. J., et al. “Systematic Review with Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Immunosuppressants and Biologics for Reducing Hospitalisation and Surgery in Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis”. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, vol. 45, no 1, janeiro de 2017, p. 3–13.