

ARTIGO DE REVISÃO

DOENÇA DE CROHN: UM ARTIGO DE REVISÃO

CROHN'S DISEASE: A REVIEW ARTICLE

Nicolas Garcia Papacosta¹, Gabriel Martins Nunes¹, Renato Jácomo Pacheco¹, Macaulay Viturino Cardoso¹, Virgílio Ribeiro Guedes².

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Crohn é qualificada como uma doença inflamatória intestinal, de caráter crônico, recidivante, transmural e que pode afetar qualquer parte do trato digestivo, desde a boca até o ânus, mas, principalmente, o intestino delgado e o cólon. São de cunho multifatorial, com prevalência e incidência variando de acordo com a genética, meio ambiente, microbiota intestinal e até mesmo um possível agente entérico infeccioso. É uma doença que afeta pessoas de várias idades, sexos e raças, apesar de se verificar maior incidência em jovens do sexo feminino e em regiões urbanas. **METODOLOGIA:** Trata-se de um artigo de revisão no qual, a partir das palavras “doença de Crohn” e “doença inflamatórias intestinais”, foi realizado busca por periódicos nos bancos de dados: PubMed, Scielo, Portal Periódicos CAPES e Google acadêmico. **CONCLUSÃO:** A doença de Crohn apresenta uma importante taxa de morbimortalidade no mundo, principalmente em regiões em franca urbanização e industrialização. O diagnóstico é um procedimento extremamente complicado devido a sua clínica inespecífica e pelos vários aspectos em comum com outras patologias. Dessa forma, ainda se faz necessário uma melhor investigação científica na área, com intuito de se desenvolver melhores técnicas diagnósticas e condutas a serem tomadas no seguimento e cura dessa patologia.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Doença inflamatórias intestinais, Diarreia.

 ACESSO LIVRE

Citação: Papacosta NG, Nunes GM¹, Pacheco RJ¹, Cardoso MV, Guedes VR (2017) Doença de Crohn: um artigo de revisão. Revista de Patologia do Tocantins, 4(2): 25-35.

Instituição: ¹Universidade Federal do Tocantins, Acadêmico do curso de Medicina. ²Universidade Federal do Tocantins, Médico Patologista, Docente do curso de Medicina;

Autor correspondente: Nicolas Garcia Papacosta; nicolasgarcia@gmail.com

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 20 de junho de 2017.

Direitos Autorais: © 2017 Papacosta et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Crohn's disease is described as an inflammatory, chronic, recurrent, transmural inflammatory disease that can affect any part of the digestive tract, from the mouth to the anus, but especially the small intestine and colon. They are multifactorial, with prevalence and incidence varying according to genetics, environment, intestinal microbiota and even a possible infectious enteric agent. It is a disease that affects people of various ages, sexes and races, although there is a greater incidence in young women and in urban areas. **METHODOLOGY:** This is a review article in which, from the words "Crohn's disease" and "inflammatory bowel disease", a search was made for journals in the databases: PubMed, Scielo, Portal Periódicos CAPES and Google academic. **CONCLUSION:** Crohn's disease presents an important morbidity and mortality rate in the world, especially in regions where there is rapid urbanization and industrialization. Diagnosis is an extremely complicated procedure due to its nonspecific clinical and various aspects in common with other pathologies. Thus, a better scientific investigation in the area is still necessary, in order to develop better diagnostic techniques and behaviors to be taken in the follow-up and cure of this pathology.

Keywords: Crohn's disease, Inflammatory bowel disease, Diarrhea.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais são representadas por duas grandes patologias, a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn. A etiologia da palavra doença de Crohn surge após a publicação de um trabalho marcante, em 1932, de um médico especialista, Dr. Burrill Bernard Crohn, e seus colaboradores, sobre doenças intestinais, o qual decidiu apelidar a sua descoberta com o seu próprio nome, doença de Crohn (HEAD; JURENKA, 2004).

A patologia é descrita como uma doença inflamatória intestinal e é caracterizada como uma inflamação crônica da mucosa do trato gastrointestinal, mais comumente afetando região do intestino delgado e grosso. Podendo ser limitada à zona intestinal ou abranger outros órgãos subjacentes (RUBIN; PALAZZA, 2006). Essa patologia possui uma apresentação bastante característica, sendo que seu acometimento se dá de forma segmentar, com áreas entrepostas, ou seja, é caracterizado por possuir segmentos saudáveis que separam os segmentos inflamados (BEYER, 2012).

A colite ulcerativa é caracterizada pelo acometimento contínuo do tubo digestivo por um processo inflamatório restrito a mucosa colônica. Esta doença acomete o reto e extensões proximais variáveis do colo, cujas alterações inflamatórias superficiais atingem à mucosa e submucosas (SANDS, 2004).

A diferenciação de ambas, por muitas vezes, é um desafio para os profissionais de saúde, uma vez que apresentam quadro clínico semelhante, sendo comum apresentarem dores abdominais, diarreia, com sério risco de evolução hemorrágica, astenia, emagrecimento, febre, anemia e déficit nutricional (FRANCES; MONAHAN; SHARON, 2010).

A doença de Crohn é uma doença multifatorial, sendo que estudos recentes demonstram que sua prevalência e incidência variem de acordo com a o meio ambiente, hábitos de vida, genética e a própria microbiota intestinal indígena, que predisõem ao surgimento de um possível agente entérico infeccioso (HANAUER, 2006). Estes fatores podem desregular o equilíbrio entre os antígenos luminais e a resposta imune da mucosa intestinal e assim, ampliar e perpetuar a reação de inflamação.

Para o tratamento dessa doença é utilizado medicações anti-inflamatórias e imunossupressoras, que tem a intenção de aliviar sintomas, prolongar a remissão da doença, tentar adiar intervenções cirúrgicas e melhorar a qualidade de vida do paciente. Deve-se também atentar-se para a correção do quadro de desnutrição e distúrbios hidroeletrolíticos, muito comuns nesses pacientes (FRANCES; MONAHAN; SHARON, 2010). Tendo em vista a gravidade dessa patologia e sua importante repercussão na qualidade de vida dos pacientes, essa revisão tem o intuito de discutir a epidemiologia, fisiopatologia, genética, clínica, diagnóstico e manejo da doença de Crohn.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada no qual foi realizado uma consulta a livros e periódicos selecionados através de busca no banco de dados do Pubmed, Scielo, Portal Periódicos da Capes e Google acadêmico. A pesquisa dos artigos foi realizada entre fevereiro

e abril de 2017. Foram utilizadas as palavras-chave: “doença de Crohn” e “doença inflamatórias intestinais”. Em seguida, buscou-se compreender e sintetizar os principais aspectos da doença de Crohn e realizar um estudo comparativo entre as fontes adquiridas, com intuito de avaliar a melhor propedêutica ao se lidar com essa doença.

Epidemiologia

Levando em consideração o grande montante de patologias do trato gastrointestinal, a doença de Crohn pode ser considerada como de baixa incidência. Pesquisas demonstram que a incidência da doença na população em geral era difícil de ser estabelecida, especialmente pelas dificuldades diagnósticas; pela multiplicidade de suas formas clínicas; pelas longas remissões espontâneas e/ou devido às limitações de recursos propedêuticos (CORREIA, 1986).

Ocorre em todo mundo, mas tem sido descrita com maior frequência nos países mais desenvolvidos do mundo ocidental (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000). Estudos epidemiológicos indicaram como áreas de alta incidência a Escandinávia, a Grã-Bretanha e a América do Norte, de moderada incidência no Oriente Médio, África do Sul e Austrália e de baixa na América do Sul, Ásia, África (STEINWURZ, 1998).

Nas últimas décadas percebeu-se uma tendência de aumento no número de casos em alguns países, como os da América Latina. Esta tendência ao aumento do número de casos pode ser atribuída ao aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos ou a um real crescimento da população doente (SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008). A incidência é de 7 para 100.000 pessoas/ano nos Estados Unidos e 15 para 100.000 pessoas/ano no Canadá. No Brasil, não há dados oficiais, mas parece estar sendo mais frequentemente diagnosticada a doença em serviços de saúde (BARBIERI, 2000).

Variações regionais foram identificadas, refletindo nas características da patologia da doença, diferenças genéticas e/ou ambientais próprias de cada população estudada (STEINWURZ, 1998), parecendo haver maior incidência das doenças intestinais inflamatórias nas populações mais industrializadas, naquelas que ingerem pouca fibra, fumam muito e usam anticoncepcionais orais (QUILICI; REIS JUNIOR; REIS NETO, 1994).

A doença de Crohn pode ocorrer em qualquer idade, porém, seu início mais frequente é na idade adulta jovem (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000). A distribuição bimodal da idade na DII é evento já confirmado pelos estudos relativos ao tema, sendo evidenciado um primeiro pico da doença entre os 15 e os 25 anos de idade e outro na faixa dos 50 aos 80 anos (ESCOTT, 2009). Estudos revelam que a distribuição quanto ao sexo é um pouco mais dominante em mulheres (20-30%), fato que pode ocorrer como efeito da atuação de fatores hormonais no desenvolvimento da doença intestinal (LOFTUS, 2004).

É mais frequente na raça branca e nos judeus, sendo rara em negros e índios americanos (BARBIERI; KODA, 1996). Estudos no Brasil têm revelado que essa patologia apresenta maior incidência em brancos e pardos do que em amarelos e negros (SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008). Existe uma tendência de maior incidência familiar entre

irmãos (SALVIANO; BURGOS; SANTOS, 2007), e entre gêmeos idênticos (BARBIERI; KODA, 1996).

Fisiopatologia

Estudos confiáveis sobre a fisiopatologia desta doença têm sido, até à data, pouco conclusivos, porém acredita-se que se trata de uma patologia multifatorial, onde as uniões de fatores imunológicos, fatores genéticos e fatores de risco desencadeiam o surgimento da doença.

As hipóteses mais recentes têm focado o papel citotóxico mediado por células, entre os quais muitos defendem que as células citotóxicas, sensibilizadas por certos antígenos, notadamente, algumas espécies de bactérias, (pseudomonas e micobactérias atípicas) ou vírus, que desencadeiam o processo inflamatório da parede intestinal (RUBIN; PALAZZA, 2006).

Os fatores de risco que mais se relacionam com a doença são a alimentação, tabagismo, utilização prolongada de AINE's, infecções intestinais e o uso de contraceptivos orais. No que tange a alimentação, existem alguns produtos alimentares que poderão conduzir a uma eventual inflamação intestinal. Os mecanismos, que estão envolvidos são o efeito antigênico direto, alteração na expressão dos genes, modulação dos mediadores inflamatórios, alterações na composição da flora entérica ou alterações na permeabilidade do intestino (HOU; ABRAHAM; EL-SERAG, 2011).

Em pesquisa recente, realizada por Hou, Abraham e El-Serag (2011), foi possível fazer a relação entre três parâmetros alimentares que podem estar envolvidos no aumento do risco de desenvolvimento da doença de Crohn: o elevado consumo de gorduras totais, de ácidos gordos ômega-6 e de carne vermelha. Constatou-se, também, que o consumo adequado de vegetais e frutas contribui para a diminuição do risco de desenvolvimento da doença.

O tabagismo está relacionado com o agravamento do estado clínico do paciente, exacerbando o curso clínico da doença de Crohn (NOS; DOMÈNECH, 2011). Ocorre uma supressão da atividade antimicrobiana, induzida pela nicotina do tabaco e a supressão das respostas imunes desencadeadas pelos macrófagos, o que compromete as respostas do organismo quando em contato com possíveis bactérias luminais. Outros compostos do fumo do tabaco, como produtos químicos oxidantes, têm efeitos pró-trombóticos e alteram a micro-vasculatura intestinal conduzindo a eventuais isquemias (NIELSEN; CSILLAG; BJERRUM, 2009).

Os AINE's, anti-inflamatórios não esteróides, atuam inibindo a enzima cicloxigenase (COX), desviando os leucotrienos ou inibindo a atividade da NF-κB. São, portanto, fármacos capazes de induzir a inflamação da mucosa gastrointestinal, e por isso têm sido sugeridos como potenciais responsáveis pela exacerbação da doença em doentes com DII (CABRE; DOMÈNECH, 2012).

O uso de contraceptivos orais está associado a um risco aumentado de desenvolver a doença, pois o estrogênio age como um potencializador imunológico, podendo assim contribuir para o aumento da produção de TNF pelos macrófagos. Pode também induzir fenômenos micro-trombóticos no intestino devido ao seu potencial trombogênico (CABRE; DOMÈNECH, 2012).

As alterações genéticas relacionadas com a doença são bastantes diversas, sendo que inúmeras mutações gênicas que contribuem para o aumento do risco de desenvolvimento já foram identificadas, assim como genes que modulam as características da doença. Inúmeros estudos indicaram a importância dos antecedentes familiares na doença de Crohn e que existe uma maior suscetibilidade genética para se desenvolver em pares de gêmeos e irmãos (RUBIN; PALAZZA, 2006). Contudo, a história familiar por si só não está diretamente relacionada com a gravidade da doença, mas sim com o aumento do risco do seu desenvolvimento (BEAUGERIE; SOKOL, 2012).

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 (TSIANOS; KATSANOS; TSINANOS, 2012).

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 (TSIANOS; KATSANOS; TSINANOS, 2012).

Nos pacientes com doença de Crohn, a resposta inflamatória a qualquer estímulo antigênico, sendo ele patogênico ou não, é exacerbada, contrariamente ao que se verifica em indivíduos saudáveis, resultando daí um sistema imunitário cronicamente ativado e uma mucosa intestinal inflamada (HEAD; JURENKA, 2004). O equilíbrio entre a resposta imune perante as agressões e tolerância a antígenos está comprometido, originando um processo inflamatório crônico com consequente lesão tecidual (PACHECO; CARDOSO, 2007).

Essa inflamação está associada a um desequilíbrio entre citocinas pró- e anti-inflamatórias, produzidas na mucosa intestinal (HEAD; JURENKA, 2004). Estas citocinas estão envolvidas na produção de quimiocinas e moléculas de adesão, recrutando mais células inflamatórias da corrente sanguínea (PACHECO; CARDOSO, 2007).

Clínica

As características clínicas da doença são variadas, mas sua sintomatologia clássica é composta por dor abdominal, diarreia e febre. Outros sintomas bastantes distintos podem estar presentes, como fadiga, perda de peso, anorexia, sangue nas fezes, oclusão intestinal e abdome agudo (RUBIN; PALAZZA, 2006).

Devido a esse leque de sintomas heterogêneos, em 2005, foi pela primeira vez proposta uma classificação, a classificação de Montreal, com a intenção de uniformizar a avaliação desta doença. Essa classificação avalia três variáveis, a idade do diagnóstico, localização ou segmento afetado e o comportamento da patologia (TORRES; RODRIGUES; JUNQUEIRA, 2010), conforme apresentado pela Tabela 1.

A classificação usando características fenotípicas tem sido proposta no sentido de permitir um adequado recrutamento de doentes para ensaios clínicos, prever a sua história natural, definir uma eventual correlação genotípica e avaliar as complicações da doença (REBELO et al., 2011).

Pesquisas recentes demonstram que a localização da doença, num paciente adulto, permanece estável após o diagnóstico. Já o comportamento do fenótipo (L) muda ao longo do tempo, progredindo de não penetrante e não estenosante para penetrante (aparecimento de fistulas) e estenosante (SIDDIQUE et al., 2012).

Tabela 1 - Classificação de Montreal da doença de Crohn.

Variáveis	Classificação
Idade do doente diagnóstico (A)	A1 ≤ 16 anos
	A2 17-40 anos
	A3 ≥ 40 anos
Localização (L)	L1 íleo terminal
	L2 cólon
	L3 íleo e cólon
	L4 tubo digestivo superior
Comportamento (B)	B1 não estenosante e não penetrante
	B2 estenosante
	B3 penetrante
	B1p não estenosante, não penetrante e doença perianal
Modificador (P)	B2p estenosante, não penetrante e doença perianal
	B3p penetrante e doença perianal

Fonte: Adaptado de Rebelo et al. (2011)

A doença de Crohn pode, também, ser classificada quanto à sua atividade, através do Crohn's Disease Activity Index (CDAI), sendo essa, a principal ferramenta para averiguar a eficácia da terapêutica. Essa classificação avalia oito variáveis, nomeadamente, o número de evacuações líquidas ou pastosas, severidade da dor abdominal, bem-estar geral, número de complicações, necessidade de fármacos antidiarreicos, presença de massas abdominais, hematócrito e perda de peso. Para cada variável é atribuído um score, no qual, considera-se remissão da doença quando o valor total do score se encontra abaixo dos 150, doença ativa entre 151-450, e doença grave acima dos 450 (LAHIFF et al., 2013).

Como já dito anteriormente, os sinais e sintomas estão intimamente relacionadas com a localização anatômica e a gravidade da inflamação, portanto, as manifestações clínicas vão diferindo consoante à área afetada. Desta forma, destrincharemos as principais manifestações nos tópicos seguintes (RUBIN; PALAZZA, 2006).

1. DOR ABDOMINAL

A dor abdominal é uma manifestação bastante presente na doença de Crohn. Costuma apresentar-se como uma dor em quadrante inferior direito ou em região epigástrica, associada a aparecimento de uma massa hipersensível no quadrante inferior direito do abdómen. Ocorre principalmente quando o íleo e o ceco são afetados, sendo que a dor se assemelha a de uma apendicite. O

diagnóstico, por muitas vezes, é feito ocasionalmente por uma cirurgia abdominal (RUBIN; PALAZZA, 2006).

2. DIARREIA

A diarreia é causada por um conjunto de fatores, sendo relacionados à má absorção de solutos e sais biliares, ao crescimento bacteriano excessivo e, por fim, deterioração da mucosa levando a perda da sua função. Ocorre a absorção eficiente de água pela mucosa intestinal, devido ao estado hiperosmolar das fezes e do mau funcionamento das células intestinais, que não são capazes de realizar sua função adequada. A má absorção de sais biliares pode conduzir a esteatorréia, ao déficit de vitaminas lipossolúveis que requerem a presença destes sais para a sua absorção. Quando o intestino delgado é afetado aumenta também a probabilidade de ocorrer diarreia ou fezes semissólidas, contendo muco e eventualmente pus, mas raramente sangue (FRANCES; MONAHAM; SHARON, 2010).

3. FEBRE

O paciente com doença de Crohn, como já dito anteriormente, apresentam uma resposta inflamatória exacerbada a qualquer estímulo antigênico, devido a um sistema imunitário cronicamente ativado e uma mucosa intestinal inflamada. Esse processo é mediado por citocinas inflamatórias, que são largamente produzidas pela mucosa intestinal desses pacientes. As citocinas inflamatórias vão ganhar a corrente sanguínea e atuar como pirógenos endógenos, que ao entrar em contato com os neurônios na região anterior do hipotálamo, fazem com que eles liberem metabólitos do ácido araquidônico. Esses metabólitos se difundem para a região anterior do hipotálamo, que aumenta o set point termorregulador (HEAD; JURENKA, 2004).

4. PERDA DE PESO E DESNUTRIÇÃO

A perda de peso e a desnutrição, assim como vários outros sintomas, se devem a má absorção dos nutrientes pela mucosa intestinal, principalmente caso afete a porção jejunal do intestino. Apesar de a absorção de alguns nutrientes ocorrerem no estômago e cólon, a absorção ao nível do intestino delgado é que é clinicamente importante nesta patologia (RUBIN; PALAZZA, 2006). Bya e Krueger (2007) referem que há compromisso das funções digestivas, tanto as que ocorrem no lúmen intestinal, sendo responsáveis pelas alterações físico-químicas de vários nutrientes, para que estes possam ser absorvidos pelas células entéricas, quanto as que ocorrem nas células da parede intestinal.

A apresentação clínica da doença de Crohn é determinada também pelo déficit específico dos nutrientes não absorvidos, notadamente, vitaminas, proteínas e minerais. O déficit vitamínico pode acarretar quadros de anemia, hemorragias, alterações na densidade óssea e dermatite. A deficiência proteica e de minerais pode levar ao surgimento de edema, imunossupressão e agravamento da perda de peso (BYA; KRUEGER, 2007).

5. MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS

Além da variedade de manifestações relacionadas ao trato gastrointestinal, existem outros órgãos e sistemas que, comumente, são afetados e por muitas vezes complicam o tratamento. Estes sintomas podem envolver praticamente qualquer sistema orgânico e embora sejam encarados como perturbações sistêmicas independentes, não se conhecem a sua etiologia. Aparentemente ocorrem devido a uma vulnerabilidade tecidual generalizada associada a uma alteração dos mecanismos imunológicos sistêmicos (FRANCES; MONAHAM; SHARON, 2010).

As manifestações mais comuns são, nomeadamente, articulares, podendo levar a uma artrite periférica ou espondilite anquilosante; oculares como uveites e epiesclerites; cutâneas, podendo levar a um quadro de eritema nodoso e piodermite; hepatobiliares, com a ocorrência de colelitíase, esteatose hepática e hepatite crônica; e alterações renais, levando a nefrolitíase e obstrução ureteral (FRANCES; MONAHAM; SHARON, 2010).

6. COMPLICAÇÕES

As principais complicações na doença de Crohn são caracterizadas por hemorragias, estenoses intestinais, aderências fibrosas, perfurações intestinais, megacólon tóxico, fístulas, fissuras, abscessos perianais e carcinoma coloretal, sendo este, significativamente mais comum em pacientes com doença de Crohn, com um risco de quatro a sete vezes superiores em comparação a indivíduos hígidos. Nas crianças as manifestações características são o atraso do crescimento e do desenvolvimento físico (RUBIN; PALAZZA, 2006).

DIAGNÓSTICO

Devido a sua natureza complexa e pluralidade de manifestações, o diagnóstico da doença de Crohn se torna um desafio para a grande maioria dos profissionais de saúde. Uma vez que não existe um exame *Gold Standard* para a realização do diagnóstico, recorre-se a um conjunto de métodos para complementar a avaliação clínica, que serão descritos a seguir. Para facilitar o processo diagnóstico ele pode ser dividido em três etapas: exame clínico, laboratoriais e de imagem.

1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

Deve ser iniciada pela anamnese, que inclui toda a sintomatologia, gravidade e duração da doença. Para o diagnóstico da doença de Crohn é importante excluir uma série de situações que podem cursar com sintomatologias semelhantes. O paciente, por muitas vezes, irá apresentar os sinais e sintomas clássicos, como já descrito anteriormente, que são: dor abdominal, febre, diarreia de longa duração, com períodos de atividade e remissão. O problema consiste quando os sintomas são atípicos ou o paciente apresenta possíveis manifestações extra intestinais, que confundem e atrapalham o diagnóstico (FRANCES; MONAHAM; SHARON, 2010).

Inúmeras patologias podem ser enquadradas como diagnósticos diferenciais: espiroquetoses, síndrome inflamatória intestinal pós-infecção, retocolite ulcerativa, infecções mistas por *Clostridium difficile* e *Campylobacter* sp., relação com uso de medicamentos, colite alérgica associada à resposta eosinofílica, colite microscópica e tuberculose

intestinal. Dessas entidades clínicas, a retocolite ulcerativa merece destaque.

Como já dito anteriormente, a retocolite ulcerativa é classificada como uma doença inflamatória intestinal, que leva a uma inflamação crônica, afetando o reto e progredindo de forma proximal envolvendo comprimentos variáveis do cólon. *Ao contrário da doença de Crohn, só afeta as camadas superiores da mucosa. Os sintomas incluem dor abdominal em forma de cólica, diarreia, fezes com sangue e sensação de urgência. Outros efeitos secundários podem incluir fadiga, perda de apetite e, em casos graves, a anemia devido à perda de sangue. Cerca de metade dos pacientes com retocolite ulcerativa terão sintomas leve, sendo que os períodos de remissão tendem a ser mais longos do que na doença de Crohn e as complicações são muito menos frequentes* (FRANCES; MONAHAM; SHARON, 2010).

2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os exames laboratoriais que devem ser solicitados incluem hemograma, velocidade de sedimentação, proteína C reativa, albumina sérica, exame parasitológico de fezes, coprocultura, anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e anticorpos anti-neutrófilos (ANCA) (HEAD; JURENKA, 2004).

Ao hemograma, as alterações mais evidentes seriam anemia e leucocitose. A anemia seria causada pelo quadro comum de hemorragias intestinais, e a leucocitose associado à infecção do trato gastrointestinal. Deve-se ficar atento a uma possível eosinofilia, indicando infecção parasitária, importante diagnóstico diferencial (FRANCES; MONAHAM; SHARON, 2010).

Os testes sorológicos de anticorpos (ASCA e ANCA), não têm *per se* valor diagnóstico, porém, são utilizados para auxiliar o diagnóstico diferencial entre doença de Crohn e a retocolite ulcerativa. Segundo estudos realizados neste âmbito, constatou-se que o perfil ASCA+/pANCA é bastante específico da doença de Crohn (sensibilidade de 83% e 93%), com um valor preditivo positivo de 75% (MAINARDI et al., 2007).

Estudos recentes demonstram a existência de um biomarcador presente em pacientes com doença de Crohn, o microRNA. Os microRNAs são uma classe de pequenos RNAs que regulam a expressão gênica a nível pós-transcricional. Estas moléculas estão envolvidas e em muitos processos biológicos, bem como na indução de vários tipos de cânceres e doença inflamatória crônica (RUAN; FANG; OUYANG, 2009). Estão relacionados a processos celulares tais como o ciclo celular, diferenciação, proliferação, apoptose e funções imunitárias. Autores sugeriram que o miR-191 poderia ser um novo biomarcador não-invasivo para distinguir colite ulcerativa e doença de Crohn (GLINSKY, 2008).

A análise minuciosa das fezes dos pacientes é de extrema importância para definição diagnóstica, sendo que a coprocultura e o exame parasitológico de fezes afastam grande parte dos diagnósticos diferenciais de origem infecto parasitárias. Estudos demonstraram que os índices de proteínas fecais são significativamente maiores em pacientes afetados. Níveis altos de calprotectina (proteína derivadas de neutrófilos) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, notadamente, doença de Crohn, são resultantes do

aumento da infiltração de neutrófilos na túnica mucosa intestinal e a transmigração para o lúmen intestinal, portanto, também pode ser usado para confirmar a suspeita dessa classe de doença (ROZAK et al., 2015).

3. AVALIAÇÃO DE IMAGEM

Os exames de imagem são essenciais para o diagnóstico da doença de Crohn. Eles são amplamente utilizados para visualizar e analisar a inflamação presente na mucosa intestinal, além de complementar a análise em estenoses, doença perforante, situações de massas, abscessos ou fístulas e aglomerados inflamatórios. Os principais exames utilizados são, nomeadamente, os procedimentos endoscópicos, raio-X contrastado, tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética (VAN ASSCHE et al., 2010).

1.3.1. Procedimentos endoscópicos

Os procedimentos endoscópicos, principalmente a colonoscopia, são encarados como a primeira linha para a investigação em pacientes com doença de Crohn. A colonoscopia é utilizada para determinar diretamente os aspectos e o padrão da inflamação e possibilita a realização da coleta de material para análise histopatológica, através da biopsia das lesões suspeitas. Avalia, também, a extensão da doença, monitoriza a sua atividade, proporciona uma vigilância em situações de displasia ou neoplasia. O exame, tipicamente, irá mostrar áreas ulceradas, acometimento focal, assimétrico e descontínuo é, também, possível visualizar o aspeto “pedra de calçada” da doença em estágios avançados, se houver a presença de manchas focais de lesões ulcerativas. A análise histopatológica irá evidenciar acometimento transmural e presença de granulomas não caseosos (RAMESHSHANKER; AREBI, 2012).

A capsula endoscópica pode ser utilizada, uma vez que permite visualizar toda a extensão do intestino delgado, sendo também caracterizada por ser menos invasiva e de boa tolerabilidade. Nas últimas décadas tem evoluído como uma modalidade sensível para a detecção de lesões na doença de Crohn. Trata-se de uma cápsula equipada com uma microcâmara, que é ingerida pelo paciente após doze horas em jejum. As imagens são transmitidas para um pequeno gravador, colocado na cintura do doente, e essas mesmas imagens são descarregadas cerca de oito horas mais tarde, altura em que a câmara já passou pelo intestino delgado. Posteriormente, são visualizadas sob a forma de fotos ou filme. A sua eliminação é feita pelo reto, no espaço de vinte e quatro a quarenta e oito horas (FRANCES; MONAHAM; SHARON, 2010).

1.3.2. Raio-x contrastado

O raio-X contrastado associado a um enema de bário é utilizado para avaliar as alterações morfológicas do intestino e fornece dados importantes e precisos, sobre a estrutura do cólon. Através desse exame é possível avaliar a presença de fístulas e estenoses. Pode apresentar o sinal de “lesão em corda”, um sinal clássico da doença de Crohn, que consiste em várias regiões de estenose em segmentos diversos do colon, não confluentes (RUBIN; PALAZZA, 2006).

1.3.3. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada tem como vantagens ser um equipamento com uma alta disponibilidade, principalmente em grandes centros, aquisição rápida de imagens, alta sensibilidade e especificidade para a detecção de doenças intramurais e extra-intestinais, além de ser bem tolerado pelos pacientes (BRENNER; HALL, 2007).

A TC abdomino-pélvica convencional é tipicamente usado para a detecção das complicações da doença de Crohn, tais como abscessos, fístulas, obstrução ou perfuração. Pode ter um papel limitado na avaliação da atividade inflamatória colônica. Um estudo realizado com 23 pacientes com doença de Crohn identificou correlação positiva entre o espessamento da parede intestinal, presente na TC contrastada, e a gravidade histológica da doença. A TC convencional é limitada na sua avaliação da inflamação do intestino delgado devido a artefatos produzidos pelo colapso intestinal (PATEL et al., 2012).

A enterografia por TC (entero-TC) é uma nova técnica de imagem, combinando alta resolução Tomografia computadorizada com reconstruções multiplanares após a administração de contraste oral e parenteral, que age para promover a distensão da trama intestinal. Isso melhora a visualização da mucosa do intestino delgado, possibilitando a avaliação mais precisa da atividade da doença no intestino delgado (LAGUI, 2014). A entero-TC pode ser útil quando associado a colonoscopia. Em um estudo de 2012 de 153 pacientes com doença de Crohn nos Estados Unidos, a entero-TC detectou a atividade da doença no intestino delgado em 36 dos 67 pacientes (54%) com exame de ileoscopia normal (SAMUEL et al., 2012).

A colonografia por TC (colono-TC) é uma técnica de imagem bastante promissora. Enquanto a colonoscopia continua a ser o exame com melhor sensibilidade e especificidade para avaliação do cólon, a colono-TC pode ser de grande ajuda onde a colonoscopia é incompleta ou contraindicada. Porém, a esse método requer preparação de intestino completo, bem como a insuflação de dióxido de carbono ou ar para o cólon e, portanto, nem sempre é bem tolerada.

1.3.4. Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética (RNM) é uma técnica não-invasiva que pode ser usada para obter imagens de alta definição do intestino delgado. Proporciona uma resolução superior para visualização de tecidos moles comparado a TC, permitindo uma visualização detalhada do processo inflamatório e fibrose da parede intestinal sendo que na doença de Crohn que afeta a região perianal, RNM é a modalidade de imagem mais indicada (AMITAI et al., 2013). Pesquisas recentes demonstraram uma precisão comparável entre RNM e TC na avaliação do espessamento da parede intestinal, aumento da parede e fístula enteroentérica. Contudo, a RNM foi superior a TC na detecção de estenoses e aumento da parede ileal (FIORINO et al., 2011).

Dada a sua precisão diagnóstica comprovada, a European Crohn's and Colitis Organisation e a European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology,

defendem aumento uso rotineiro de ressonância magnética para avaliação intestinal, para reduzir a exposição à radiação nestes pacientes (PANES et al., 2013)

1.3.5. Ultrassonografia trans-abdominal

A ultrassom trans-abdominal (USG-trans-abdominal) tem sido cada vez mais utilizado como ferramenta de imagem não-invasiva útil para o diagnóstico da doença de Crohn. Ela apresenta vantagens sobre o raio-x contrastado na detecção da doença extra intestinal, é mais barata e melhor tolerada do que a RNM e evita a exposição à radiação da tomografia computadorizada. Contudo, é um exame operador dependente, portanto suas limitações incluem a dificuldade de interpretação e comparação das imagens retrospectivamente, dado que é um procedimento dinâmico. A presença de gás no intraluminal também pode dificultar a qualidade do diagnóstico (PARENTE et al., 2004).

É uma modalidade de exame muito indicada para crianças com a doença, uma vez que a colonoscopia requer anestesia, pode haver dificuldade em permanecer imóvel por uma RNM demorada, e esse perfil de pacientes apresentam um aumento da sensibilidade às radiações ionizantes, presentes na TC e no raio-x. Pesquisas recentes demonstram que a combinação da USG trans-abdominal com marcadores sorológicos e proteína C-reativa aumentou a especificidade para a detecção da doença de Crohn de 89% a 100% no jejuno, e de 79% a 100% no íleo distal (ALOI et al., 2015)

Tratamento

Os principais objetivos no tratamento da doença de Crohn, tendo em conta o fato de se tratar de uma doença crônica que segue um curso que inclui períodos de exacerbação e remissão, são: melhoria da qualidade da vida; preservação da função intestinal; prevenir e tratar qualquer complicação. Todas as opções de tratamento farmacológico disponíveis são derivadas da hipótese de que, como já dito anteriormente, a doença de Crohn é uma condição resultante da hiperatividade do sistema imunológico, levando a um processo inflamatório crônico da mucosa intestinal. As principais medidas baseiam-se no tratamento farmacológicos e não farmacológicos, sendo a cirurgia reservada para complicações, com o intuito de melhorar a qualidade de vida do paciente (FRANCES; MONAHAM; SHARON, 2010).

1. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

No âmbito da farmacoterapia para pacientes com essa patologia, são utilizados vários tipos de medicamento, nomeadamente, aminossalicilatos, corticosteroides, agentes imunomoduladores/imunossuppressores, anticorpos monoclonais TNF- α e antibióticos (HEAD; JURENKA, 2004).

1.1.1. Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos são muito utilizados no tratamento da doença de Crohn em estágio inicial, especialmente quando há comprometimento colorretal, com quadro leve a moderada, devido à sua capacidade de manter a

remissão da doença. Contudo têm um papel mais limitado em casos de recidiva aguda. Atuam de forma semelhante aos AINE's, inibindo as enzimas COX-1 e COX-2, modulando, assim, a resposta inflamatória do paciente (FRANCES; MONAHAM; SHARON, 2010). Os fármacos mais utilizados são a Sulfassalazina, Olsalazina, Mesalazina e Balsalazida, sendo que a Mesalazina parece proporcionar um efeito protetor contra o desenvolvimento de displasia e câncer colorretal (CARTER; LOBO; TRAVIS, 2004).

1.1.2. Antibióticos

Os antibióticos são utilizados principalmente para exacerbações agudas, megacolon tóxico, abscessos, fístulas, sepse e envolvimento perineal. O envolvimento da microbiota intestinal é um fator preponderante na clínica da doença, sendo que, parece ser importante fator na patogênese do processo inflamatório crônico, podendo levar, em alguns casos, a crises agudas da doença (SCRIBANO; PRANTERA, 2013).

Os fármacos, dessa classe, mais usados são o metronidazol e a ciprofloxacina, sendo que seu uso pode ser prolongado por mais de quatro semanas. A utilização de metronidazol em doentes por três meses após o procedimento cirúrgico intestinal está associada a uma redução recorrente de doença endoscópica grave em um ano (COLOMBEL; LEMANN; CASSAGNOU, 1999).

O tratamento não deve se estender a mais de 16 semanas, devido principalmente ao aparecimento de efeitos secundários sistêmicos, especialmente no que se refere à neuropatia periférica. Portanto, não há evidência para o uso de antibióticos como terapia de manutenção (SCRIBANO; PRANTERA, 2013).

1.1.3. Corticosteroides

Os corticosteroides atuam como potentes anti-inflamatórios e imunossuppressores, sendo fármacos úteis nas crises agudas da doença em Crohn moderadas a grave, porém não são eficazes no tratamento de manutenção. A finalidade do seu uso é reduzir a atividade da doença, mas não altera a evolução natural da doença. Não devem ser usados em tratamentos de longo prazo, devido aos seus efeitos adversos, como o aparecimento de acne grave, insuficiência adrenal, alterações visuais causadas por uma hiperglicemia que pode evoluir para diabetes, aparecimento precoce de cataratas, atrofia e fraqueza muscular, osteoporose, atraso do crescimento em crianças (PITHADIA; JAIN, 2011).

Aqueles pacientes que respondem bem clinicamente aos esteroides melhoram significativamente e a dosagem aplicada é reduzida gradativamente até ser cessada, mantendo a remissão da doença. Os que se tornam córtico-dependentes respondem à terapêutica, mas com a redução da dose rapidamente têm uma recaída no quadro clínico. Por fim, aqueles que não respondem aos esteroides, não melhoram o seu estado clínico, mesmo com doses elevadas e por longos períodos de tratamento, deve-se indicar o uso terapias alternativas, como o tratamento com imunossuppressores ou terapia biológica. Esta terapia faseada está indicado nas seguintes situações: piora clínica dentro de 6 semanas após a retirada de esteroides; Necessidade de mais de dois ciclos de

corticosteroides durante um período de um ano; e recorrência de sintomas sempre que a dose é reduzida abaixo 15 mg. (PITHADIA; JAIN, 2011).

Os corticosteroides mais usados na doença de Crohn são a prednisolona, hidrocortisona e a budesonida (RANG et al., 2008). Sendo que a budesonida é mais bem indicada para casos onde a doença afeta o íleo terminal com atividade leve a moderada. A prednisolona é mais eficaz em pacientes com pancolite e com atividade inflamatória grave (SEOW et al., 2008).

1.1.4. Imunomodeladores

Os imunomodeladores são o pilar do tratamento a longo prazo da doença de Crohn, sendo particularmente úteis em indivíduos refratários ao tratamento com corticosteroides ou e pacientes corticosteroide-dependentes (PAGE et al., 1999). Os principais fármacos dessa categoria são dois análogos de purinas, a AZA (Azatioprina) e 6-MP (6-mercaptopurina). Eles inibem a síntese de RNA e a atividade dos linfócitos T e B e das células natural killer (NK), e também induz a apoptose das células T. São fármacos usados na manutenção de recorrências clínicas e cirúrgicas e no tratamento de fístulas. São drogas de ação lenta, sendo necessário aguardar pelo menos 14 a 16 semanas para que haja os efeitos farmacológicos esperados (ITAGAKI et al., 2012).

Outro imunomodelador mais recentemente estudado é o metotrexato, que foi desenvolvido inicialmente para tratamentos de quimioterapia e da artrite reumatoide, porém, demonstrando eficácia no tratamento do quadro agudo da doença de Crohn e na manutenção dos pacientes que entram em remissão após o seu uso (NIELSEN et al., 2013).

Quando esta é introduzida precocemente, a azatioprina é o fármaco mais indicado para a manutenção da remissão, sendo a primeira opção para esse tipo de tratamento. Porém a 6-MP, seguida por metotrexato, são também uma opção em casos de intolerância à azatioprina (LÉMANN et al., 2005)

São medicamentos seguros que podem ser usadas durante a gravidez (CARTER; LOBO; TRAVIS, 2004). Porém podem surgir efeitos desfavoráveis de imunossupressão, que ocorrem em cerca de 20% dos casos, na maioria das vezes entre 2 a 3 semanas após o início da terapia, e compreendem principalmente reações alérgicas, leucopenia e hepatotoxicidade (PEARSON et al., 2000). Os principais efeitos adversos do metotrexato são hepatotoxicidade, pneumonite e distúrbios gastrointestinais (estomatite, náuseas, vômitos e diarreia), sendo que a administração de ácido fólico auxilia prevenindo desses distúrbios e evitam uma possível ação tóxica na medula óssea (ALFADHLI; MCDONALD; FEAGAN, 2003).

1.1.5. Terapia biológica

Os fármacos incluídos neste grupo farmacológico muito provavelmente representam o maior avanço no tratamento de inflamações crônicas graves nos últimos anos (RANG et al., 2008). Estes são modificadores da resposta biológica, que interferem com a resposta inflamatória, atuando no fator de necrose tumoral, conhecido como TNF- α .

Os fármacos, atualmente disponíveis no Brasil, para o tratamento da doença de Crohn são o Infiximab e Adalimumab (PITHADIA; JAIN, 2011).

Basicamente, são proteínas que reconhecem e ligam-se a outras proteínas específicas, neste caso o TNF- α . Assim, a ligação do anticorpo ao TNF- α não permite a reativação do sistema imunológico, não há lesão do tecido saudável e não há formação da inflamação (AROSA; CARDOSO, 2007).

A terapia biológica é indicada em casos de pacientes que apresentam formas moderadas a graves da doença, que não respondem à terapia convencional, que corresponde ao uso de aminossalicilatos ou imunossupressores, e aqueles que desenvolvem efeitos adversos graves a estas terapias. Sendo usada tanto para induzir remissão durante períodos de exacerbação da doença, quanto para a manutenção da remissão (SOBRADO; LEAL; SOBRADO, 2016).

Não há recomendações quanto à duração do tratamento com drogas anti-TNFs, mas quando necessário, essas drogas podem ser mantidas muito tempo, sempre avaliando o benefício e o risco de possíveis complicações (OUSSALAH; DANESE; PEYRIN-BIROULET, 2010). Deve-se sempre monitorar os efeitos adversos e as possíveis complicações decorrentes da utilização da terapia biológica, especialmente para evitar infecções oportunistas. Pacientes com quadro infeccioso não deve receber esse tipo de terapia, até que processo infeccioso tenha sido totalmente controlado. Infecções latentes tais como tuberculose, hepatite B ou o vírus da imunodeficiência precisam ser excluídos ou tratadas antes da sua instituição (SOBRADO; LEAL; SOBRADO, 2016).

Mais recentemente, outra classe de fármacos, como anticorpos anti-integrina, foi introduzido na prática clínica. O Vedolizumab (VDZ) é um inibidor da integrina $\alpha 4\beta 7$ e bloqueia a migração de leucócitos para o endotélio intestinal. Dado que esse fármaco tem ação seletiva no intestino, possui menos efeitos adversos. Portanto as terapêuticas biológicas constituem um grande avanço no tratamento da doença de Crohn, sendo que induzem a remissão clínica muito rapidamente (SOBRADO; LEAL; SOBRADO, 2016).

2. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

O tratamento não farmacológico na doença de Crohn consiste em uma adequada assistência nutricional dos pacientes, uma vez que é comum o desenvolvimento de deficiências nutricionais resultantes da redução do apetite, da má absorção, e do próprio efeito secundário das medicações (DONNELLAN; YANN; LAL, 2013).

Pesquisas demonstram que a um indivíduo com essa doença deve ter uma alimentação equilibrada, variada e saudável, com a preocupação destes consumirem as calorias suficientes, proteínas e nutrientes essenciais, exercendo um papel importante na manutenção e indução da remissão da doença (CABRE; DOMENECH, 2012).

Acredita-se que o suporte nutricional com nutrição entérica ou parentérica pode levar à remissão da doença mesmo quando utilizado como única fonte de tratamento, em pacientes com quadro leve, porém, não é necessário o repouso total do intestino. Portanto a nutrição entérica deve ser considerada a forma de suporte nutricional de primeira linha, principalmente em crianças, por manter um aporte nutricional eficiente, estimulando o crescimento e reduzindo a

necessidade do uso de corticosteroides. Já o uso da nutrição por via parenteral total deve ser reservado a pacientes que não tolerem a nutrição enteral ou ainda em casos de fístulas do aparelho digestivo (RODRIGUES; PASSONI; PAGANOTTO, 2008).

O doente deve ter consciência dos alimentos que agravam os seus sintomas e evitar a sua ingestão, procurando alternativas para receber um suporte nutricional adequado. Novas técnicas de tratamento nutricional estão sendo abordadas e englobam o uso de ácidos graxos ricos em ω -3, como o óleo de peixe, e vem apresentado resultados benéficos em pacientes com esta enfermidade, quando se trata de atividade leve e moderada. Outra possibilidade é a utilização de probióticos no prolongamento tempo de remissão (FLORA; DICHI, 2006). Estes são pacientes que podem, ainda, necessitar de receber suplementos de zinco, magnésio e vitamina B12, para contornar os efeitos resultantes da diarreia aguda e persistente e da má absorção (FRANCES; MONAHAN; SHARON, 2010).

3. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico, como já dito anteriormente, está reservado às complicações da doença, como as obstruções intestinais, complicações supurativas e na doença refratária ao tratamento médico, porém, cerca de 75% dos pacientes eventualmente necessitarão do procedimento invasivo (FRANCES; MONAHAN; SHARON, 2010).

Estas abordagens cirúrgicas são realizadas com o intuito de poupar e conservar a maior extensão de intestino possível, especialmente quando há envolvimento do intestino delgado, porém, deve-se sempre que possível evita-las, dada à elevada taxa de recorrência/remissão do processo inflamatório, e complicações pós-operatórias, como a síndrome do intestino curto, o que pode agravar ainda mais o quadro de má absorção e diarreia. Devido as constantes descobertas de novos tratamentos e do diagnóstico cada vez mais precoce na população, a tendência no futuro, é que se reduza a necessidade dessas intervenções (FRANCES; MONAHAN; SHARON, 2010).

O paciente candidato a essa modalidade de tratamento deve apresentar sinais de gravidade como instabilidade clínica, obstrução intestinal total ou parcial, fístulas entéricas, abscessos e massas inflamatórias, hemorragias, perfuração, displasia de alto grau confirmada, neoplasia maligna e atraso no crescimento em crianças, a despeito do tratamento clínico e suporte nutricional adequados terem sido instituídos.

Existem várias formas de intervenção cirúrgica, no que tange a retirada do segmento intestinal afetado, porém, dois procedimentos se destacam na doença de Crohn: a ressecção segmentar do intestino delgado e a colectomia abdominal total.

1.3.1. Ressecção segmentar do intestino delgado

Esse método tem sido, nos últimos anos, a principal abordagem cirúrgica realizada nos pacientes com doença de Crohn, e é indicada em situações em que se apresenta oclusão intestinal, fístulas, abscessos, perfurações ou hemorragias. Ela consiste, basicamente, na remoção parcial ou total do

intestino delgado, onde, o cirurgião faz a ressecção do intestino, cerca de 10 cm acima e abaixo da parte lesada (SMALL BOWEL RESECTION, 2015). É uma cirurgia relativamente com poucas complicações, porém as mais comuns, como já dito anteriormente, são a síndrome do intestino curto, herniação no local da incisão cirúrgica e as infecções associadas a feridas operatórias.

Após o procedimento, o paciente deve permanecer no hospital cerca de 3 a 7 dias, exceto quando envolve a remoção de uma grande parte do intestino. A partir do segundo dia, o paciente já pode ingerir líquidos e, gradualmente, serão introduzidos na dieta alimentos cada vez mais espessos (FRANCES; MONAHAN; SHARON, 2010). A recuperação é relativamente rápida, e depende da extensão intestinal retirada pela cirurgia, sendo que a grande maioria dos pacientes retornam à sua vida cotidiana sem grandes alterações. Apresenta uma taxa de recorrência dos sintomas é de cerca de 10% por ano, o que não implica nova intervenção cirúrgica (SMALL BOWEL RESECTION, 2015).

1.3.2. Colectomia abdominal total

A colectomia total é um procedimento cirúrgico que consiste na ressecção de todo o cólon, desde a válvula ileocecal até uma localização variável entre o reto distal e a porção do sigmoide, sendo realizadas anastomoses que se localizam a uma distância máxima de 25 cm da borda anal (LILLEHEI; WANGENSTEEN, 1955). As morbimortalidades são mínimas quando a colectomia abdominal total é realizada sob condições eletivas, o que é prática comum na doença de Crohn (PASTORE; WOLFF; HODGE, 1997).

O pós-operatório se assemelha bastante ao da ressecção segmentar do intestino delgado, sendo que o paciente deve permanecer no hospital cerca de sete dias, podendo iniciar ingestão líquida conforme aceitação, a partir do segundo dia. Grande maioria dos pacientes apresentam uma recuperação rápida e sem intercorrências (SMALL BOWEL RESECTION, 2015).

CONCLUSÃO

A doença de Crohn é uma importante causa de morbimortalidade, levando em consideração sua alta capacidade debilitante e a possibilidade de desenvolver inúmeras sequelas, inclusive fatais. Ainda não se sabe, na totalidade, os mecanismos que levam ao seu desenvolvimento, mas acredita-se que se trata de uma doença multifatorial, onde a associação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos culminam na inflamação transmural do cólon. Novos estudos e investigações são necessários para melhor esclarecer estes mecanismos. Os principais sintomas são dor abdominal, diarreia crônica e febre, sendo que pode haver inúmeras manifestações extra intestinais. O diagnóstico é realizado através de uma boa anamnese e exame físico, associado a exames endoscópicos, como a colonoscopia, e exames de imagem, como a enterotomografia, e biomarcadores, como a proteína C reativa e calprotectina.

Os tratamentos convencionais têm sido parcialmente bem sucedidos ao reduzirem as crises agudas e prolongando a remissão da doença. Normalmente o tratamento é iniciado

com imunossupressores, como a Azatioprina, Infliximab e o Metotrexato. Quando o paciente não apresenta melhora com o tratamento farmacológico, pode ser indicado o tratamento cirúrgico, que consiste na retirada da porção intestinal afetada. Existe a necessidade de mais estudos para melhorar o diagnóstico e tratamento destes pacientes, principalmente com relação a terapias que possibilitem a redução da necessidade de cirurgia.

REFERÊNCIAS

- ALFADHI, A. A.; MCDONALD, J. W.; FEAGAN, B. B. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Systematic Review*, v. 1, CD003459, 2003.
- ALOI, M.; DI NARDO, G.; ROMANO, G.; CASCIANI, E.; CIVITELLI, F.; OLIVA, S.; VIOLA, F.; MACCIONI, F.; GUALDI, G.; CUCCHIARA, S. Magnetic resonance enterography, small-intestine contrast US, and capsule endoscopy to evaluate the small bowel in pediatric Crohn's disease: a prospective, blinded, comparison study. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 81, n. 2, p. 420-427, 2015.
- AMITAL, M. M.; BEN-HORIN, S.; ELIAKIM, R.; KOPYLOV, U. Magnetic resonance enterography in Crohn's disease: a guide to common imaging manifestations for the IBD physician. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 7, n. 8, p. 603-615, 2013.
- AROSA, F. A.; CARDOSO, E. M. Linfócitos. In: AROSA, F. A.; CARDOSO, E. M.; PACHECO, F. C. *Fundamentos da Imunologia*. Lisboa: Lidel, 2007. p. 127-145.
- BARBIEIRI, D. Doenças intestinais. *Jornal de Pediatria*, v. 76, n. 2, p. 173-180, 2000.
- BARBIERI, D.; KODA, Y. K. L. Doenças gastroenterológicas em pediatria. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 295-309.
- BEAUGERIE, L.; SOKOL, H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World Journal of Gastroenterology*, v. 7, n. 18, p. 3806-3813, 2012.
- BEYER, P. L. Tratamento médico nutricional para doenças do trato gastrointestinal inferior. In: MAHN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. *Alimentos, Nutrição e Dietoterapia*. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 689-695.
- BRENNER, D. J.; HALL, E. J. Computed tomography - An increasing source of radiation exposure. *The New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 22, p. 2277-2284, 2007.
- BYA, L. M.; KRUEGER, G. R. F. Sistema gastrointestinal. In: BYA, L. M.; KRUEGER, G. R. F. *Atlas de patologia humana de Netter*. São Paulo: Artmed, 2007. p. 114-115.
- CABRE, E.; DOMENECH, E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, v. 18, n. 29, p. 3814-3822, 2012.
- CARTER, M. J.; LOBO, S. P.; TRAVIS, S. P. L. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, v. 53, p. 1-16, 2004.
- COLOMBEL, J. F.; LEMANN, M.; CASSAGNOU, M. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 93, n. 3, p. 674-678, 1999.
- CORREIA, J. P. *Gastroenterologia*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1986.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. *Robbins: Patologia estrutural e funcional*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
- DONNELLAN, C. F.; YANN, L. H.; LAL, S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 6, n. 3, p. 231-242, 2013.
- ESCOTT, G. M. Prevalência de anemia nas doenças inflamatórias intestinais. *Ciência em Movimento*, v. 11, n. 1, p. 75-80, 2009.
- FIORINO, G.; BONIFACIO, C.; PEYRIN-BIROULET, L.; REPICI, A.; SPINELLI, A.; FRIES, W.; BALZARINI, L.; MONTORSI, M.; MALESCI, A.; DANESE, S. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 17, n. 5, p. 1073-1080, 2011.
- FLORA, A. P. L.; DICH, I. Aspectos atuais na terapia nutricional da doença inflamatória intestinal. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, v. 21, n. 2, p. 131-137, 2006.
- FRANCES, D.; MONAHAN, F.; SHARON, A. Problemas do intestino. In: MONAHAN, F.; SANDS, J. K.; NEIGHBORS, M.; MAREK, J. F.; GREEN, C. J. *Enfermagem médico-cirúrgica: perspectivas de saúde e doença*. 8 ed. Loures, Portugal: Lusodidacta, 2010. p. 1284-1291.
- GLINSKY, G. V. Disease phenocode analysis identifies SNP-guided microRNA maps (MirMaps) associated with human 'master' disease gene. *Cell Cycle*, v. 7, n. 23, p. 3680-3694, 2008.
- HANAUER, S. B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 12, n. 1, p. 3-9, 2006.
- HEAD, K. N. D.; JURENKA, J. M. T. Inflammatory bowel disease part II: Crohn's Disease - Pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative Medicine Review*, v. 9, n. 4, p. 360-401, 2004.
- HOU, J. K.; ABRAHAM, B.; EL-SERAG, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *American Journal Gastroenterology*, v. 106, n. 4, p. 563-573, 2011.
- ITAGAKI, M.; SARUTA, M.; LINUMA, T.; ARIHIRO, S.; KATO, T.; TAJIRI, H. Infliximab- and immunosuppressant-resistant Crohn's disease successfully treated with adsorptive granulocyte apheresis combined with prednisolone. *Case Reports in Gastroenterology*, v. 6, n. 1, p. 118-123, 2012.
- LAGUI, A. Computed tomography colonography in 2014: An update on technique and indications. *World Journal Gastroenterology*, v. 20, n. 45, p. 16858-16867, 2014.
- LAHIFF, C.; SAFAIE, P.; AWAIS, A.; AKBARI, M.; GASHIN, L.; SHETH, S.; LEMBO, A.; LEFFLER, D.; MOSS, A. C.; CHEIFETZ, A. S. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, v. 37, n. 8, p. 786-794, 2013.
- LÉMANN, M.; MARY, J. Y.; COLOMBEL, J. F.; DUCLOS, B.; SOULE, J. C.; LEREBOURS, E.; MODIGLIANI, R.; BOUHNIC, Y. A. randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*, v. 128, n. 7, p. 1812-1818, 2005.
- LILLEHEI, R. C.; WANGENSTEEN, O. H. Bowel function after colectomy for cancer, polyps, and diverticulitis. *Journal of the American Medical Association*, v. 159, n. 3, p. 163-170, 1955.
- LOFTUS, E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, v. 126, n. 6, p. 1504-1517, 2004.
- MAINARD, E.; VILLANACCI, V.; BASSOTTI, G.; LISSERE, B.; ROSSI, E.; INCARDONA, P.; FALCHETTI, D.; TONEGATTI, L.; MONTANELLI, A.; BARABINO, A.; COCCIA, C.; GAMBINI, C. Diagnostic value of serological assays in pediatric inflammatory bowel disorders. *Department of Clinical Pathology*, v. 75, n. 4, p. 210-214, 2007.
- NIELSEN, O. H.; BJERRUM, J. T.; CSILLAG, C.; NIELSEN, F. C.; OLSEN, J. Influence of smoking on colonic gene expression profile in Crohn's disease. *Plos one*, v. 4, n. 7, 2009.
- NIELSEN, O. H.; BJERRUM, J. T.; HERFARTH, H.; ROGLER, G. Recent advances using immunomodulators for inflammatory bowel disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 53, n. 6, p. 575-588, 2013.

- NOS, P.; DOMÈNECH, E. Management of Crohn's disease in smokers: Is an alternative approach necessary? *World Journal Gastroenterology*, v. 17, n. 31, p. 3567-3574, 2011.
- OUSSALAH, A.; DANESE, S.; PEYRIN-BIROULET, L. Efficacy of TNF antagonists beyond one year in adult and pediatric inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Current Drug Targets*, v. 11, n. 2, p. 156-175, 2010.
- PACHECO, F. C.; CARDOSO, E. M. Imunidade inata e adaptativa. In: AROSA, F. A.; CARDOSO, E. M.; PACHECO, F. C. (Ed.). *Fundamentos de Imunologia*. Lisboa, Lidel, 2007. p. 35-60.
- PAGE, C. P.; CURTIS, M. L.; SUITER, M. C. As drogas e o sistema gastrointestinal. In: PAGE, C. P.; CURTIS, M. L.; SUITER, M. C. (Ed.). *Farmacologia Integrada*. São Paulo: Manole, 1999. p. 314-315.
- PANES, J.; BOUHNİK, Y.; REINISCH, W.; STOKER, J.; TAYLOR, S. A.; BAUMGART, D. C.; DANESE, S.; HALLIGAN, S.; MARINCEK, B.; MATOS, C.; PEYRIN-BIROULET, L.; RIMOLA, J.; ROGLER, G.; VAN ASSCHE, G.; ARDIZZONE, S.; BA-SSALAMAH, A.; BALI, M. A.; BELLINI, D.; BIACONE, L.; CASTIGLIONE, F.; EHEHALT, R.; GRASSI, R.; KUCHARZIK, T.; MACCIONI, F.; MACONI, G.; MAGRO, F.; MARTÍN-COMÍN, J.; MORANA, G.; PENDSÉ, D.; SEBASTIAN, S.; SIGNORE, A.; TOLAN, D.; TIELBEEK, J. A.; WEISHAUP, D.; WIARDA, B.; LAGUI, A. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal Crohns & Colitis*, v. 7, n. 7, p. 556-585, 2013.
- PARENTE, F.; GRECO, S.; MOLteni, M.; ANDERLONI, A.; SAMPIETRO, G. M.; DANELLI, P. G.; BIANCO, R.; GALLUS, S.; BIANCHI PORRO, G. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut*, v. 53, 2004.
- PASTORE, R. L. O.; WOLFF, B. G.; HODGE, D. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, v. 40, n. 12, p. 1455-1464, 1997.
- PATEL, B.; MOTTOLA, J.; SAHNI, V. A.; CANTISANI, V.; ETRUK, M.; FRIEDMAN, S.; BELLIZZI, A. M.; MARCANTONIO, A.; MORTELE, K. J. MDCT assessment of ulcerative colitis: radiologic analysis with clinical, endoscopic, and pathologic correlation. *Abdominal Imaging*, v. 37, n. 1, p. 61 – 69, 2012.
- PEARSON, D. C.; MAY, G. R.; FICK, G. R.; SUTHERLAND, L. R. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Systematic Reviews*, v. 2, CD000067, 2000.
- PITHADIA, A. B.; JAIN, S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports*, v. 63, p. 629-642, 2011.
- QUILICI, F. A.; REIS JUNIOR, J. A.; REIS NETO, J. A. Doenças inflamatórias intestinais idiopáticas (DII): diagnóstico e tratamento clínico. *GED*, v. 13, n. 4, p. 169-174, 1994.
- RAMESHSHANKER, R.; AREBI, N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World Journal of Gastroenterology*, v. 4, n. 6, p. 201-211, 2012.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. *Farmacologia*, 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 104-106, 240-244, 363-364, 395-396, 427-435, 663-664, 699-700, 772-774.
- REBELO, A.; ROSA, B.; MOREIRA, J. M.; COTTER, J. Da classificação de Viena para a nova classificação de Montreal: Caracterização fenotípica e evolução clínica da doença de Crohn. *Jornal Português de Gastroenterologia*, v. 18, n. 2, p. 15-21, 2011.
- RODRIGUES, S. C.; PASSONI, C. M. S.; PAGANOTTO, M. Aspectos nutricionais da doença de Crohn. *Cadernos da escola de saúde de nutrição*, n. 1. Curitiba: UniBrasil, 2008. p. 1-8.
- ROSZAK, D.; GALECKA, M.; CICHY, W.; SZACHTA, P. Determination of fecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in children with inflammatory bowel diseases. *Advances in Medical Sciences*, v. 60, n. 2, p. 246-252, 2015.
- RUAN, K.; FANG, X.; OUYANG, G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer letters*, v. 285, n. 2, p. 116-126, 2009.
- RUBIN, E.; PALAZZA, J. P. Doença intestinal inflamatória. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D. *Patologia: Bases clínico-patológicas em medicina*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 710, 725-730.
- SALVIANO, F. N.; BURGOS, M. G. P. A.; SANTOS, E. C. Perfil sócio econômico e nutricional de pacientes com doença inflamatória intestinal internado em um hospital universitário. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 44, n. 2, p. 99-106, 2007.
- SAMUEL, S.; BRUINING, D. H.; LOFTUS, E. V.; BECKER, B.; FLETCHER, J. G.; MANDREKAR, J. N.; ZINSMEISTER, A. R.; SANDBORN, W. J. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 10, n. 11, p. 1253-1259, 2012.
- SANDS, B. E. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, v. 126, n. 6, p. 1518-1532, 2004.
- SCRIBANO, M. L.; PRANTERA, C. Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, v. 19, n. 5, p. 648-653, 2013.
- SEOW, C. H.; BENCHIMOL, E. I.; GRIFFITHS, A. M.; OTLEY, A. R.; STEINHART, A. H. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Review*, v. 16, n. 3, CD00296, 2008.
- SIDDIQUE, I.; ALAZMI, W.; AL-ALI, J.; AL-FADLI, A.; ALATEEQI, N.; MEMON, A.; HASAN, F. Clinical epidemiology of Crohn's disease in Arabs based on the Montreal Classification. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 18, n. 9, p. 1689-1697, 2012.
- SMALL bowel resection. *Medline Plus*. 2015. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/ency/article/002943.htm>>. Acesso em: 04 mai. 2017.
- SOBRADO, C. W.; LEAL, R. F.; SOBRADO, L. F. Therapies for Crohn's disease: a clinical update. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 53, n. 3, p. 206-211, 2016.
- SOUZA, M. M.; BELASCO, A. G. S.; AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Revista Brasileira de Colo-Proctologia*, v. 28, n. 3, p. 324-328, 2008.
- STEINWURZ, F. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 35, n. 4, p. 237-239, 1998.
- TORRES, U. S.; RODRIGUES, J. O.; JUNQUEIRA, M. S. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 47, n. 3, p. 279-284, 2010.
- TSIANOS, E. V.; KATSANOS, K. H. E.; TSIANOS, V. E. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, v. 18, n. 2, p.105-118, 2012.
- VAN ASSCHE, G.; DIGNASS, A.; PANES, J.; BEAUGERIE, L.; KARAGIANNIS, J.; ALLEZ, M.; OCHSENKÜHN, T.; ORCHARD, T.; ROGLER, G.; LOUIS, E.; KUPCINSKAS, L. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 4, n. 1, p. 7-27, 2010.