

Doença de Crohn: aspectos integrativos do diagnóstico ao tratamento

Crohn's disease: integrative aspects from diagnosis to treatment

Enfermedad de Crohn: aspectos integradores del diagnóstico al tratamiento

Recebido: 30/01/2023 | Revisado: 08/02/2023 | Aceitado: 09/02/2023 | Publicado: 14/02/2023

Fernando Tonholi Dal Lin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0461-2744>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
E-mail: fernando.dallin@gmail.com

Edson José Mazarotto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-266X>
Centro Universitário do Paraná, Brasil
E-mail: edmazarotto@gmail.com

Paulo César Gregório

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8954-2855>
Universidade Federal do Paraná, Brasil
Centro Universitário do Paraná, Brasil
E-mail: paulocezargregorio@gmail.com

Resumo

Objetivo: Identificar os aspectos atuais ao longo do curso da doença de Crohn (DC), desde o diagnóstico, tratamentos farmacológicos, cirúrgicos e recomendações nutricionais. **Método:** Este estudo é uma revisão integrativa da literatura que se respalda na busca de artigos em bases de dados, *Pub Med*, *Lilacs*, *Scielo*, periódicos e sites, com os seguintes descritores em “*Crohn's disease*”, “*Crohn's Disease treatment*”, “*Inflammatory Bowel Diseases*”, “*Physiopathology of Inflammation*”, utilizando artigos de pesquisas originais e revisões entre anos de 2014 a 2022. Esse levantamento bibliográfico foi realizado no período de 01/03/2022 a 20/10/2022. **Resultados:** De um total de 1850 artigos encontrados, foram selecionados 84 artigos que se enquadravam no escopo da revisão. **Discussão:** Atualmente todo o curso da DC se mostra bem completa, desde seu diagnóstico ao tratamento que pode envolver medicamentos biológicos, além da necessidade de uma dieta adequada a fim de se evitar desnutrição do paciente. **Conclusão:** Visto toda a complexidade englobada na DC, é primordial a atuação de equipe multidisciplinar na conduta do tratamento do paciente, o que pode contribuir imensamente para a qualidade de vida e adesão ao tratamento pelo paciente.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Inflamação crônica intestinal; Sintomatologia; Diagnóstico; Tratamento.

Abstract

Objective: To identify current aspects throughout the course of Crohn's disease, from diagnosis, pharmacological and surgical treatments and nutritional recommendations. **Method:** This study is an integrative literature review based on the search for papers in databases, *Pub Med*, *Lilacs*, *Scielo*, *Periodicals* and *websites*, with the following descriptors in “*Crohn's disease*”, “*Crohn's disease symptoms*”, “*Crohn's Disease treatment*”, “*Inflammatory Bowel Diseases*”, “*Physiopathology of Inflammation*”, using original research articles and reviews from 1990 to 2022. This bibliographic survey was carried out in the period of 03/01/2022 to 10/20/2022. **Results:** 1850 articles were found and, after using the inclusion criteria, 84 studies were selected. **Discussion:** Currently, the entire course of Crohn's disease is very complete, from diagnosis to treatment, which may involve biological drugs, in addition to the need for an adequate diet in order to avoid malnutrition in the patient. **Conclusion:** Considering all the complexity encompassed in Crohn's disease, the performance of a multidisciplinary team in the conduct of the patient's treatment is essential, which can contribute immensely to the patient's quality of life and adherence to treatment.

Keywords: Crohn disease; Chronic intestinal inflammation; Symptoms; Diagnosis; Treatment.

Resumen

Objetivo: Identificar los aspectos actuales la enfermedad de Crohn, desde el diagnóstico, tratamientos farmacológicos y quirúrgicos y recomendaciones nutricionales. **Método:** Este estudio es una revisión integrativa de literatura basada en la búsqueda de artículos en bases de datos, tales como *Pub Med*, *Lilacs*, *Scielo*, *Periódicos* y *sitios web*, con los siguientes descriptores en “*Crohn's disease*”, “*Crohn's disease symptoms*”, “*Crohn's Disease treatment*”, “*Enfermedades Inflamatorias Intestinales*”, “*Fisiopatología de la Inflamación*”, utilizando artículos de investigación originales y revisiones de 1990 a 2022. Este levantamiento bibliográfico se realizó en el período del 01/03/2022 al 20/10/2022. **Resultados:** se encontraron 1850 artículos y, después de utilizar los criterios de inclusión, se seleccionaron 84 estudios. **Discusión:** Actualmente, todo el curso de la enfermedad de Crohn es muy complejo, desde el diagnóstico hasta el tratamiento, que puede envolver medicamentos biológicos, además de la necesidad de una dieta adecuada para evitar la desnutrición en el paciente. **Conclusión:** Considerando toda la complejidad que encierra la

enfermedad de Crohn, es fundamental la actuación de un equipo multidisciplinario en la conducción del tratamiento del paciente que puede contribuir enormemente a la calidad de vida del paciente y la adherencia al tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn; Inflamación intestinal crónica; Sintomatología; Diagnóstico; Tratamiento.

1. Introdução

A doença de Crohn (DC) foi descrita pela primeira vez nos Estados Unidos, na cidade de Nova Iorque, no ano de 1932, pelo médico Burril B. Crohn, como uma inflamação crônica que atingia somente o intestino delgado. Esse distúrbio idiopático, ou seja, de etiologia desconhecida, estava limitado ao íleo terminal (porção final distal do intestino delgado), e por este motivo antigamente era descrito como “ileíte terminal”. As manifestações da DC não atingem somente a porção final do intestino delgado, mas podem afetar qualquer região do trato gastrointestinal e atingir toda a espessura do tubo digestivo. (Cotran et al., 2000; Stevens & Lowe, 2002).

Acredita-se que a predisposição e acometimento pela doença ocorre por fatores genéticos e ambientais, sendo que cerca 12% dos pacientes com DC exibem histórico familiar da doença e gêmeos monozigóticos exibem uma taxa de concordância de 35%, o que denota a relação entre genética e DC (Brant, 2011; Moller et al., 2015). Já em relação aos fatores ambientais pode ser observado pelo aumento da incidência das doenças inflamatórias entre imigrantes que se estabelecem em países com alta prevalência, destacando a alteração da microbiota intestinal que leva a uma resposta imune exagerada pelas células do sistema imunológico intestinal (Zhou et al., 2017).

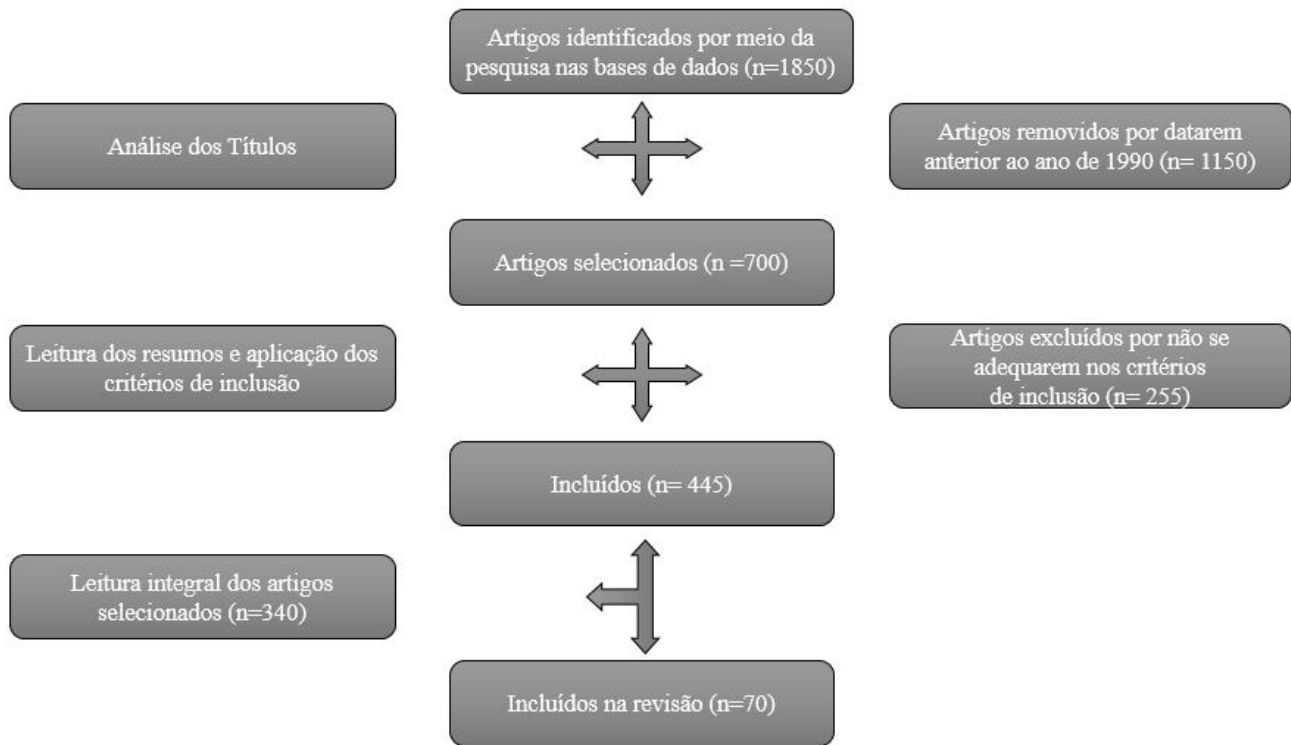
A DC atinge homens e mulheres em uma mesma proporção e não é curável por tratamento clínico ou cirúrgico. Os locais de acometimento mais frequentes são o intestino, o íleo, o cólon e a região perianal. Entretanto, podem ocorrer manifestações extra-intestinais associadas ou isoladas, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas (Grinman, 2012). Para Elia et al., (2007), no Brasil temos poucos estudos epidemiológicos que permitem avaliar a incidência e a prevalência das doenças inflamatórias intestinais, a fim de elucidar os principais aspectos dessas enfermidades. Atualmente sabe-se que essa doença tem aumentado a sua incidência e está sendo associada diretamente aos hábitos alimentares, tabagismo e a industrialização das cidades (Oliveira, 2015).

Este trabalho teve como objetivo investigar os principais aspectos clínicos da DC, elucidando suas manifestações clínicas, tratamento e sua etiologia, além de verificar o que há disponível em recursos clínicos para avaliação da atividade da doença, de modo que seja avaliada a eficácia das medicações utilizadas.

2. Metodologia

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura que se respalda na busca de artigos em bases de dados, *Pub Med*, *Scielo*, *Periódicos* e sites, com os seguintes descritores “*Crohn's disease*”, “*Crohn's disease treatment*” e “*Inflammatory bowel diseases*”. Esse levantamento bibliográfico foi realizado no período de 01/03/2022 a 20/10/2022. Foram encontrados um total de 1850 trabalhos, aplicando-se os critérios de inclusão: artigos que se enquadravam no escopo da revisão, utilizando artigos de pesquisas originais e revisões entre anos de 1990 a 2022, escritos nos idiomas português, inglês e espanhol. Além disso, foi utilizado como suporte metodológico para este trabalho o artigo de Hazlewood et al. (2015). Como critério de exclusão: trabalhos anteriores as datas estabelecidas, com conteúdo incompleto, sem descrição da metodologia e fora do escopo da pesquisa. Foram selecionados 70 artigos científicos que estavam dentro do objetivo dessa revisão. Por meio de análise descritiva os estudos foram avaliados para posterior identificação e extração dos dados relevantes ao objetivo dessa revisão. Abaixo a Figura 1 demonstra as etapas seguidas para a seleção dos artigos utilizados nesse trabalho.

Figura 1 - Identificação e seleção dos artigos sobre doença de Crohn e doenças inflamatórias intestinais para a revisão integrativa da literatura.



Fonte: Autores (2022).

O Quadro 1 faz referência aos principais artigos científicos utilizados para realização desta revisão integrativa e apresenta o título dos artigos, ano de publicação e revistas de publicação. Foram elencados alguns artigos que mais se encaixaram nos critérios, e que contribuíram para o entendimento e resolução da questão norteadora do presente estudo.

Quadro 1 - Apresentação dos artigos analisados sobre a doença de Crohn.

TÍTULO DO ARTIGO	ANO	REVISTA	REFERÊNCIA
Doença de Crohn gastroduodenal - relato de quatro casos e revisão da literatura	2001	<i>Arquivos de Gastroenterologia</i>	Abrahão, L. J., Jr., Abrahão, L.J., Vargas, C., Chagas, V., & Fogaça, H
Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do Sudeste do Brasil	2002	<i>Arquivos de Gastroenterologia</i>	Souza, M. H. L. P., Troncon, L. E. A., Rodrigues, C. M., Viana, C. F. G., Onofre, P. H. C., Monteiro, R. A., Passos, A. D. C., Martinelli, A. L. C., & Meneghelli, U. G
Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5	2008	<i>Nature immunology</i>	Uematsu, S., Fujimoto, K., Jang, M. H., Yang, B. G., Jung, Y. J., Nishiyama, M., Sato, S., Tsujimura, T., Yamamoto, M., Yokota, Y., Kiyono, H., Miyasaka, M., Ishii, K. J., & Akira, S.
Ingestão alimentar em pacientes com doença inflamatória intestinal	2011	<i>Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva</i>	Silva, A. F., Schieferdecker, M. E. M., & Amarante, H. M. B. S
Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011	2015	<i>The American Journal of Gastroenterology</i>	Moller, F. T., Andersen, V., Wohlfahrt, J., & Jess, T.

Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis.	2015	<i>Gastroenterology</i>	Hazlewood, G. S., Rezaie, A., Borman, M., Panaccione, R., Ghosh, S., Seow, C. H., Kuenzig, E., Tomlinson, G., Siegel, C. A., Melmed, G. Y., & Kaplan, G. G.
New frontiers in genetics, gut microbiota, and immunity: a rosetta stone for the pathogenesis of inflammatory bowel disease	2017	<i>BioMed Research International</i>	Zhou, M., He, J., Shen, Y., Zhang, C., Wang, J., & Chen, Y
Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies	2017	<i>The Lancet</i>	Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G
The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis	2018	<i>Inflammatory Bowel Diseases</i>	Rodriguez-Palacios, A., Harding, A., Menghini, P., Himmelman, C., Retuerto, M., Nickerson, K. P., Lam, M., Croniger, C. M., McLean, M. H., Durum, S. K., Pizarro, T. T., Ghannoum, M. A., Ilic, S., McDonald, C., & Cominelli, F.
Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease	2019	<i>Expert Opinion on Biological Therapy</i>	Macaluso, F. S., Orlando, A., & Cottone, M.
A posteriori dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of observational studies	2020	<i>International Journal for Vitamin and Nutrition Research</i>	Khorshidi, M., Djafarian, K., Aghayei, E., & Shab-Bidar, S.
Human Intestinal Macrophages Are Involved in the Pathology of Both Ulcerative Colitis and Crohn Disease	2021	<i>Inflammatory Bowel Diseases</i>	Dharmasiri, S., Garrido-Martin, E. M., Harris, R. J., Bateman, A. C., Collins, J. E., Cummings, J. R. F., & Sanchez-Elsner, T.
Management of Crohn disease: a review	2021	<i>Jama Network</i>	Cushing, K. & Higgins, P. D. R
Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies.	2011	<i>Inflammatory bowel diseases</i>	Brant, S. R.
Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review	2021	<i>International Journal of Colorectal Disease</i>	Meima - van Praag, E. M., Buskens, C. J., Hompes, R., & Bemelman, W. A.

Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

3.1 Etiologia

Segundo Abrahão et al., (2001), a DC é uma doença inflamatória crônica da parede intestinal de base etiológica complexa e multifatorial, cuja exatidão é desconhecida. Essa doença panentérica pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, com maior incidência na porção distal do intestino delgado (íleo) e o cólon. É uma doença com comportamento clínico remitente-recorrente, provocando recidiva e progressão mesmo com a ressecção do segmento inflamado (Kim et al., 2021). Acredita-se que a incidência da doença vem aumentando devido não apenas aos diagnósticos realizados precocemente, mas à exposição a novos fatores ambientais e alterações no estilo de vida das pessoas atualmente (Correia, 2010). Observa-se que as doenças inflamatórias intestinais (DII) vêm representando uma epidemia mundial, e são responsáveis por grande morbidade (Zhou et al., 2017).

Além dos fatores ambientais, o fator genético contribui significativamente para o surgimento da doença. Uma meta-análise revelou 163 regiões genômicas associadas às DII e dessas, 30 são exclusivamente para colite ulcerativa e 23 para DC

(Jostins et al., 2012). Polimorfismos associados à DC foram identificados para os genes dos receptores do tipo Toll (TLR, do inglês *Toll-like receptors*) e receptores do tipo NOD (NLR, do inglês, *nod-like receptors*) que são expressos em macrófagos e células dendríticas intestinais e responsáveis pela distinção de bactérias comensais e bactérias patogênicas durante a resposta imune inata (Uematsu, et al., 2008; Mukherjee et al., 2019). Desse modo, esses polimorfismos estão relacionados ao desenvolvimento de intolerância imunológica frente a bactérias comensais, desencadeando os mecanismos de defesa imune contra a microbiota normal intestinal com produção do fator nuclear κ B (NF- κ B) e citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 12 (IL-12) e 23 (IL-23) (Giuffrida, Caprioli, Facciotti & Sabatino, 2019). A IL-12 e IL-23 são as principais citocinas pró-inflamatórias produzidas no tecido intestinal em resposta a patógenos, onde atuam na diferenciação das células TCD4, na ativação das células natural *killer* e nas células Th1 e, conseqüentemente, na ativação da resposta imune mediada por essas células (Macaluso et al., 2019). Com isso, o bloqueio farmacológico do eixo IL-12/23 têm mostrado efeitos benéficos relevantes no tratamento da DC.

Durante a alterada resposta imune inata na DC, tem-se grande participação dos macrófagos residentes intestinais que são as células imunes mais abundantes na mucosa gastrointestinal. Essas células exibem um perfil de resposta alternativo no intestino quando comparado com macrófagos de outros tecidos, por exemplo, quando estimulados com padrões de antígenos bacterianos esses macrófagos alteram seu perfil inflamatório (M1) para o perfil anti-inflamatório (M2) e secretam citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, o que contribui para resolução da inflamação intestinal (Morhardt et al., 2019). Contudo, na DC essas células exibem um comportamento aberrante em que permanecem constantemente em sua forma inflamatória M1 com alta produção de moléculas quimioatraentes como CXCL8, levando a um recrutamento exacerbado de linfócitos B e T, formação de inflamassomos (complexos intracelulares inflamatórios), formação de granulomas e estenose fibrótica (Dharmasiri et al., 2021). A extensa migração celular de linfócitos B e T para regiões inflamadas na DC é mediada por moléculas de adesão como as integrinas. No epitélio intestinal há presença exclusiva das integrinas α 2 β 2, α 4 β 1 e α 4 β 7, as quais foram estudadas como alvos farmacológicos para o desenvolvimento de terapias biológicas para DC (Goodman & Picard, 2012).

3.2 Epidemiologia

Tanto nos homens quanto nas mulheres, a DC pode se manifestar com a mesma intensidade, porém a faixa etária de ocorrência da maioria dos casos está entre 15 e 25 anos de idade, com uma diminuição entre 55 e 65 anos de idade. Também pode ocorrer na infância, embora a incidência antes dos 15 anos seja incomum (Goldman & Schafer, 2001). Estudos demonstram uma maior incidência entre pessoas brancas e que há aumento de cinco vezes a ocorrência da doença em pessoas de origem judaica comparados com outros grupos étnicos. Em contrapartida, indivíduos asiáticos, africanos e sul-americanos a incidência é menor (Park & Jeen, 2019).

A incidência da DC tem mostrado um aumento mundial nas últimas décadas, que pode estar associado à ocidentalização do padrão alimentar e crescente industrialização e poluição ambiental (Ng et al., 2017). Atualmente, estudos apontam que a frequência desta doença é maior entre países do norte da América e Europa, com uma elevação progressiva em todas as regiões do mundo (Ordás et al., 2012).

Segundo Magro et al. (2018), as DII são consideradas doenças raras nos países da América do Sul; aproximadamente 0,5% dos adultos em países ocidentais são portadores. Outros estudos demonstram que as DII apresentam maior incidência nos países da porção ocidental do planeta, onde os maiores índices estão no Norte da Europa, América do Norte, Reino Unido e Austrália (Khorshidi et al., 2020). O sul da Europa e África do Sul, são países de incidência intermediária, e por último a Ásia e América do Sul, apresentam baixa incidência. Apesar do crescimento da incidência em países orientais nos últimos anos, a doença é ainda considerada rara na região (Park & Jeen, 2019). Acometem pessoas de diferentes classes socioeconômicas,

idade, sexo e nacionalidade. Há uma maior prevalência em pessoas de classe econômica mais alta, em moradores de regiões urbanizadas, fumantes e parentes de primeiro grau de indivíduos acometidos (Souza et al., 2008).

No entanto, novos estudos mostram tendência ao aumento dessas enfermidades diagnosticadas nas últimas décadas como, por exemplo, um estudo recente apresenta dezenas de casos da DC no interior do Estado de Minas Gerais, provavelmente devido à industrialização das cidades e a mudança de hábitos alimentares da população (Souza et al., 2002; Elia et al., 2007). Acredita-se que a dieta ocidental pode, de maneira direta ou indireta, provocar a DII (Rodríguez-Palacios et al., 2018). No território nacional, a incidência da DC teve um aumento expressivo de 11,1% entre 1988 e 2012, estando esse aumento associado tanto com o aumento do diagnóstico pelo melhor entendimento da doença quanto pelo aumento das classes econômicas mais altas nas regiões urbanizadas (Ng et al., 2017).

3.3 Diagnóstico

Devido a sua semelhança com outras DII como a retocolite ulcerativa (RCUI), nos estágios iniciais a DC pode ser erroneamente diagnosticada como síndrome do intestino irritável, por isso exige alta capacitação clínica para sua complexa e difícil investigação clínica, em que possui um tempo médio de diagnóstico de 9 a 18 meses (Cushing & Higgins, 2021). Inicialmente, até 20% dos pacientes com DC podem apresentar complicações como fístulas, abscessos e estenoses intestinais (Lo et al., 2018). Devido a isso, as análises de dados endoscópicos, histológicos e radiológicos são as técnicas mais utilizadas atualmente para o diagnóstico, mostrando acometimento focal, assimétrico, transmural ou granulomatoso. O acometimento do intestino delgado e a demonstração das fístulas são diagnosticados por meio de técnicas de imagem transversais (Ultrassonografia, Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada), que não podem ser utilizados com frequência (Lo et al., 2018). Com a endoscopia é possível visualizar as lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, podendo através dela realizar coleta de material para a análise. A análise histológica, por sua vez, avalia a presença de granulomas não caseosos, acometimento transmural e de padrão segmentar (Oliveira et al., 2019).

Os dois maiores desafios da DC são o diagnóstico e o tratamento. O primeiro porque são várias manifestações clínicas que atingem o intestino e não existe um método de diagnóstico “*gold standard*”, além do fato da inflamação ocorrer mesmo não apresentando sintomas e ser detectada apenas pela elevação de marcadores inflamatórios (Laass, Roggenbuck & Conrad, 2014). O segundo é um desafio, uma vez que existem diferentes maneiras de tratamento disponíveis, com respostas diferentes de indivíduo para indivíduo (Correia, 2010), e tratando-se de uma doença multifatorial, provoca danos intestinais progressivos, aumenta o índice de incapacidade do paciente, e corrobora para baixa qualidade de vida.

O estudo histológico das biópsias obtidas por colonoscopia possibilita a comprovação diagnóstica, através do diagnóstico diferencial entre DC e RCUI, e também o diagnóstico de displasia e câncer nos casos de colite de longa evolução, onde se verifica uma possível transição de epitélio mesenquimal, o qual é facilitador do surgimento de metástase, pelo remodelamento da matriz extra celular (Habr-Gama et al., 2008).

A enteroscopia por cápsula é indicada quando os exames endoscópicos e radiológicos previamente realizados não são suficientes para diagnosticar a DC. Apresenta alta sensibilidade na detecção de lesões da mucosa intestinal, podendo ser superior aos diferentes métodos radiológicos utilizados atualmente, permite avaliar lesões vasculares, verificar existência de hemorragia localizada, principalmente em pacientes com quadro de anemia crônica (Rosa, Moreira, Rebelo & Cotter, 2010).

Devido a intolerância imunológica dos pacientes com DC frente aos microrganismos não patogênicos, um grande número de pacientes desenvolve anticorpos *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), uma levedura presente em diversos alimentos. Desse modo, em alguns casos a detecção de ASCA vem sendo utilizada como um balizador no diagnóstico diferencial da DC tanto em população adulta quanto na pediátrica (Kim et al., 2021).

3.4 Sintomatologia e manifestações extra-intestinais

A inflamação tem caráter transmural e extensão variável, o que provoca diferentes sintomas como diarreia prolongada, dor abdominal, perda de peso e febre, podendo haver perda de sangue nas fezes, formação de fístulas e obstrução intestinal. Cerca de 10% dos portadores não manifestam diarreia, e outros podem ter sintomas durante anos, antes do diagnóstico ser estabelecido. A DC apresenta três formas principais: Inflamatória, obstrutiva e/ou fistulizante (Oliveira, 2015).

De acordo com Lanna, Ferrari, Carvalho e Cunha (2006), a DII não se limita apenas a manifestações no aparelho digestório, podendo causar sintomas em vários outros órgãos, sendo mais complicados os sintomas gerados, que a própria doença intestinal. Muitas são as manifestações extra-intestinais na DC, tais como as articulares, vasculares, oculares, cutâneas e hepatobiliares, sendo os sintomas articulares considerados os mais comuns em pacientes com essa síndrome, e essas manifestações podem anteceder, acompanhar ou acontecer depois da DII (Grinman, 2012; Greuter & Vavricka, 2019). Apesar dos sintomas serem semelhantes, há alguns achados clínicos característicos mais comuns na DC e outros na RCUI. Na DC é comum ocorrerem fístulas, obstruções e perfurações do trato digestivo. A perfuração intestinal costuma causar peritonites e septicemia. As fístulas podem ligar o intestino à vagina, bexiga e outras regiões do próprio intestino (Harbord et al., 2016).

Conforme Yamane, Reis e Moraes (2007), as complicações oculares podem estar associadas à DII, acometendo o segmento posterior e anterior do olho. Atinge o segmento posterior, causando oclusões vasculares, pan-uveíte, retinopatia serosa, entre outras. Já no segmento anterior, pode ocasionar conjuntivite, uveíte anterior e infiltrados corneanos.

Como na DC, o acometimento do íleo e da região íleo-cecal é muito comum, o quadro pode muitas vezes lembrar uma apendicite dificultando no diagnóstico. Tanto no Crohn, quanto na retocolite, o risco de câncer de cólon é 2 a 5 vezes maior que a população geral. É estimado que 5% dos portadores de DII irão desenvolver câncer colorretal (Grevenitis et al., 2015). O risco é maior, quanto mais longa for a doença e quanto mais grave e extensa for a inflamação do cólon. Por isso, após oito anos de diagnóstico de Crohn ou retocolite, deve-se realizar colonoscopias anuais para possível detecção de tumores intestinais (Pizzarro et al., 2017). A distinção entre a DC e a RCUI é realizada por meio de exames de colonoscopia, e a principal diferença é que a DC, caracteriza-se por inflamação crônica de uma ou mais partes do tubo digestivo e pode acometer desde a boca até o reto e o ânus, passando pelo esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso. Já a RCUI é uma inflamação da mucosa que atinge principalmente o intestino grosso com possível ocorrência de úlceras (Pizzarro et al., 2017). Indivíduos que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) podem agravar a doença e ainda não existem informações que esclarecem que os AINES seletivos para a COX-2 possam ser mais seguros (Tai & Mcalindon, 2021).

3.5 Mensuração da atividade da doença de Crohn

A aferição da atividade da DC pode ser de difícil realização por acometer diferentes regiões intestinais e presença de complicações. Existem propostas de utilização de marcadores não invasivos para a atividade da DC, indicadores de inflamação intestinal, como proteína C reativa, biomarcadores fecais como calprotectina e lactoferrina, úteis para confirmação da carga inflamatória e identificação dos pacientes que necessitam de investigação adicional (Cushing & Higgins, 2021). Esses biomarcadores na DC são de grande importância visto que complicações que levam a necessidade de cirurgia (abscessos, estenoses e fístulas) podem ocorrer mesmo com baixo grau de inflamação e sintomas mínimos do paciente (Cushing & Higgins, 2021). O estudo CALM que envolveu 244 pacientes com DC por 48 semanas demonstrou que a associação do monitoramento de biomarcadores com monitoramento clínico foi superior (melhor taxa de cicatrização da mucosa) ao monitoramento clínico isolado, num percentual de 46% vs. 30% (Colombel et al., 2017).

Em relação ao monitoramento clínico da DC se utiliza o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) detalhado no Quadro 2 (Habr-Gama et al., 2008).

Quadro 2 - Índice de atividade da doença de Crohn.

Manifestações Clínicas	Fator X	Subtotal
Número de evacuações líquidas (diariamente por 7 dias)	X2	
Dor abdominal (nenhuma=0, leve=1, moderada=2, intensa=3)	X5	
Sensação de bem estar (bem=0, desconfortável=1, ruim=2 péssimo=3, terrível=4)	X7	
Número de complicações (artrite/ artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso/pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fistula ou abscesso anal, outras fistulas, febre > 37,8 °C)	X20	
Uso de difenoxilato ou loperamida (não=0, sim=1)	X30	
Massa abdominal (não=0, questionável=1, com certeza= 5)	X10	
Hematócrito (homens: 47 - Ht%, mulheres: 42 - Ht%)	X6	
Peso (1 - peso/ peso padrão x 100. Adicione ou subtraia segundo o sinal)	X1	
	TOTAL	

Nota: Multiplicar o valor da coluna 1 pelo da coluna 2, anotando o resultado na coluna subtotal. Somar todos os subtotais para encontrar o valor total do IADC. A doença é considerada em remissão quando o IADC é inferior a 150; leve a moderada quando o IADC oscila entre 150 e 219; moderada a grave entre 220 e 450; e grave o fulminante quando os valores são superiores a 450. Fonte: Habr-Gama et al. (2008).

3.6 Tratamento farmacoterapêutico

Por ser uma doença de etiologia desconhecida, o tratamento clínico da DC é em grande parte empírico, individualizado e guiado pela estratificação do risco do paciente. De modo simplificado, o tratamento é dividido em duas fases: indução de remissão ou em manutenção das recidivas com foco na supressão do sistema imune exacerbadamente ativo, redução do processo inflamatório e prevenção da progressão da doença de suas complicações (Sarlo et al., 2008).

A terapia clínica tem o objetivo de reduzir e controlar o nível da inflamação do sistema gastrointestinal, que geram vários sintomas. Esses sintomas devem ser tratados, já que não se sabe a origem da DC. Deve ser acompanhada por especialistas, e às vezes envolve a necessidade de intervenção cirúrgica. A partir dos sintomas apresentados pelo paciente, é possível mensurar o grau da doença em leve, moderada ou grave, podendo ser realizado o tratamento em etapas, tornando mais fácil para o clínico escolher a melhor forma de tratar o paciente. Isso contribui para a diminuição dos sintomas e induz o paciente a remissão da doença. Nas fases ativas da doença, o apoio, controle psicológico, e a adesão à terapia medicamentosa são de extrema importância para o tratamento e controle da doença (Oliveira, 2015).

São utilizados na terapia medicamentosa, de forma associada, aminossalicilatos (mesalazina e sulfassalazina) e corticosteróides (prednisolona e budesonida), que são aplicados na fase de indução de remissão, imunossuppressores (azatioprina, metotrexato e 6-mercaptopurina) e terapia biológica com anticorpos monoclonais (anti-TNF- α , anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ e anti-IL12/23) que são utilizados a longo prazo para manutenção das recidivas (Cushing & Higgins, 2021).

Os aminossalicilatos são compostos com atividade anti-inflamatória que são eficazes para RCUI, apresentando resultados conflitantes para DC. Uma revisão sistemática que avaliou 20 ensaios clínicos randomizados com uma coorte de 2367 pacientes, do uso dos aminossalicilatos da DC, concluiu que as evidências até o momento não demonstraram uma eficácia significativa comparado ao placebo para indução de remissão da DC (Lim et al., 2016).

As DII por si só já predisõem os pacientes a um maior risco de osteoporose e osteopenia, por conta dos efeitos colaterais já bem elucidados do uso crônico de corticosteróides. Devido a isso, é recomendado que pacientes com mais de 3 meses de exposição a essa classe medicamentosa realizem acompanhamento da densidade óssea por exames de densitometria óssea (Farraye, Melmed, Lichtenstein & Kane, 2017). A budesonida em forma de enema e cápsulas de liberação prolongada ou controlada são preferíveis à prednisolona devido a extensa metabolização hepática de primeira passagem da budesonida, o que minimiza os efeitos colaterais sistêmicos indesejados do uso crônico de corticosteróides (Lundin et al., 2003).

Nos casos mais graves da DC refratária aos tratamentos convencionais e para manutenção da recidivas é empregado na maioria das vezes medicamentos de origem biológica, os quais prolongam o período de remissão dos sintomas do paciente (Hazlewood et al., 2015; Regueiro et al., 2016). O TNF- α é uma citocina responsável em promover a inflamação intestinal, com o bloqueio dessa citocina por meio de anticorpos monoclonais anti-TNF é visto uma melhora do quadro de sintomas. Dentre os anti-TNF presentes no mercado estão os Infliximab, Adalimumabe e Certolizumabe. A aplicação dessa classe é realizada em ambiente hospitalar, por via intravenosa, com 5 mg/kg (Infliximab) em infusão única ou a mesma dosagem em aplicações subsequentes na segunda e sexta semana, posteriores a primeira aplicação (Sganzerla, 2007; Benitez, Oliveira & Molinari, 2004). O Infliximab é um agente biológico que foi introduzido como opção terapêutica na DC no fim da década de 1990. Este fármaco é importante no tratamento da DC moderada ou grave, resistente ao tratamento convencional (Cardoso et al., 2006). Existem evidências científicas de que a utilização desses medicamentos biológicos principalmente o Infliximab e o Adalimumabe contribuem para a diminuição das operações abdominais ligadas a DC (Hazlewood et al., 2015; Panaccione et al., 2013; Regueiro et al., 2016).

Imunomoduladores, como a azatioprina, são empregados principalmente para manutenção da DC e possuem maior eficácia quando combinados com a terapia biológica como com anti-TNF em pacientes com DC moderada a grave do que quando aplicados isoladamente (Colombel et al., 2010). Dados de estudos como o citado anteriormente são reforçados, sem relação a terapia combinada, pois outros estudos demonstraram que a monoterapia com azatioprina pode exibir benefício mínimo em relação ao placebo (Panés et al., 2013). Por outro lado, a terapia combinada confere maiores riscos para o paciente do que a monoterapia, como de desenvolvimento de linfoma que chega a ser mais de 6 vezes maior, enquanto a monoterapia com azatioprina ou anti-TNF mostram risco de 2 a 3 vezes maior (Lemaitre et al., 2017). Considerando que o risco de desenvolvimento de linfoma aumenta com a idade, a estratificação de risco do paciente deve ser usada como base para a decisão de monoterapia ou terapia combinada.

A manutenção contínua do tratamento biológico é de suma importância para se evitar recidivas na fase de manutenção da DC. A descontinuação do tratamento aumenta consideravelmente o risco de recaídas e de complicações com necessidade cirúrgica, como demonstrado por uma meta-análise de 23 estudos em que 50% dos pacientes em remissão que descontinuaram a terapia com anti-TNF exibiram recidivas após 25 meses (Gisbert et al., 2016).

A terapia biológica, por mais que possua grande eficácia na DC, pode ser comprometida devido ao desenvolvimento de anticorpos que neutralizam seus efeitos (Govani et al., 2018). Devido a isso, outras terapias biológicas podem ser subsequentemente aplicadas, como o uso de anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ (Vedolizumab e Natalizumab), o qual demonstrou resposta clínica de até 47% em 6 semanas e remissão de 41% em até 52 semanas e baixa taxa de imunogenicidade positiva contra o tratamento (Cherry, Yunker, Lambert, Vaughan & Lowe, 2015). Contudo, o mesmo estudo detectou efeitos adversos consideráveis como infecções respiratórias graves (5,5% vs. 3% placebo), neoplasias (0,5% vs. 0,3% placebo) e mínimas reações de infusão como náuseas, vômitos, tonturas e dores de cabeça (Cherry et al., 2015).

Até 30% dos pacientes não respondem satisfatoriamente à terapia com anti-TNF (Ben-Horin & Chowers, 2011). A via de produção do TNF- α é dependente da diferenciação das células T CD4+ em células Th17, processo que é desencadeado pela produção de IL-12/23 pelo epitélio gastrointestinal em processos inflamatórios (Trinchieri, 2003). Como alternativa aos pacientes que não respondem ao anti-TNF, foi desenvolvido o anti-IL12/23 (Ustekinumab) com taxas de remissão na semana 6 de até 34,3% e de até 53,1% na semana 44, mostrando eficácia tanto na indução da remissão quanto na manutenção da DC (Feagan et al., 2016).

O uso de diversos antimicrobianos como metronidazol e ampicilina são considerados para indução da remissão na DC. Contudo, diversos estudos clínicos demonstraram que resultados são conflitantes na indução de remissão, sendo seu uso

altamente controverso devido ao grande aumento do risco de colite infecciosa por bactérias enteropatogênicas como *C. difficile*, *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp. e *Shigella* sp. (Khanna, Shin & Kelly, 2017; Townsend et al., 2019).

3.7 Tratamento cirúrgico

Dependendo da intensidade e do segmento intestinal acometido pela inflamação, o surgimento de fístulas e obstruções podem ocorrer de modo que o tratamento cirúrgico se torne necessário. Cerca de 70 a 90% dos pacientes necessitarão de alguma forma de tratamento cirúrgico no decorrer de sua vida, que variam desde simples drenagens de abscessos anais, até ressecções de segmentos intestinais, sendo que, 80% dos pacientes operados, sofrem recorrência cirúrgica. Está em curso estudo para avaliação do uso de outras técnicas que evitem a recorrência cirúrgica. É uma doença que tende a reaparecer, mesmo fazendo a ressecção do segmento inflamado (Praag et al., 2021).

O tratamento cirúrgico da DC por meio de ressecção ou enteroplastia, está indicado para situações de complicações e quando ocorrer doença refratária aos medicamentos. A anastomose reconstrói a comunicação entre as ressecções do lúmen digestório. Para os pacientes que estão com doença perianal, a drenagem de abscessos é indicada, bem como as operações de fistulotomia ou drenagem por *seton*, em quadros com maiores sintomas. A proctectomia está indicada para os casos de supuração importante associados à retite grave e incontinência anal (Habr-Gama et al., 2008).

3.8 Dieta aconselhada para melhoria da qualidade de vida

Os pacientes com essa doença devem ter cuidado com a dieta, sendo que, em casos de acometimento ileal, deve-se evitar as fibras em excesso para prevenir obstrução intestinal, e em casos de esteatorreia, a diminuição da ingestão de gordura melhora a diarreia (Silva, Schieferdecker & Amarante, 2011). É importante ter atenção especial quanto à dieta, no que diz respeito as deficiências nutricionais. Pode ser indicado uma nutrição de forma balanceada enteral ou parenteral, dependendo do caso (Magalhães, 1993; Hanauer, 1997). O tratamento é influenciado pelo estado nutricional do paciente em qualquer estágio da doença. Na DII, de maneira especial na DC e, em particular nas crianças com retardo de crescimento, uma orientação nutricional se faz obrigatória (Santos, 1999). De acordo com Fisher (1999) as deficiências nutricionais se manifestam de maneiras diferentes e são frequentemente observadas perda de peso, hipoalbuminemia, balanço nitrogenado negativo, anemia e deficiência de vitaminas (Folato, B12, D) e minerais (Fe^{+2} , Ca^{+2} , Zn^{+2} e Mg^{+2}).

A desnutrição proteico-energética (DPE) é comum entre as DII, assim como também a carência de micronutrientes. São vários os fatores que podem levar à desnutrição, como a diminuição significativa da ingestão alimentar, má absorção, aumento das perdas gastrointestinais e necessidades nutricionais aumentadas. A DPE contribui para a piora da diarreia e/ou má absorção, em função da diminuição da secreção de enzimas pancreáticas e da atividade enzimática das células da mucosa intestinal. Em crianças, a doença associada à DPE causa, além do atraso no crescimento e no desenvolvimento, hipermetabolismo, aumento da perda urinária de nitrogênio, alterações na glicemia, distúrbios hidroeletrólíticos e acidose; ocorre, também, disfunção de órgãos e sistemas. A utilização do ômega 3 por via oral, está indicada, pois tem a capacidade de inibir a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, diminuindo a inflamação. Entretanto, mais estudos devem ser realizados para esclarecer as recomendações de doses ótimas e duração da suplementação. Alguns estudos experimentais realizados em animais, com suplementação com antioxidantes, vitamina E e selênio têm mostrado diminuição das lesões do cólon e pode ser utilizado de forma adjunta no tratamento da RCUI (Burgos, Salviano, Belo & Bion, 2008).

Devido ao aumento da incidência dessas doenças intestinais inflamatórias em todo o mundo, faz-se necessário um levantamento bibliográfico que tem por objetivo esclarecer muitas dúvidas e facilitar por meio da informação o diagnóstico principalmente sobre a DC e assim contribuir para que os indivíduos com essa enfermidade possam conhecê-la mais e procurar ajuda médica melhorando assim sua qualidade de vida.

4. Considerações Finais

Considerando que a DC é uma doença que requer atenção de uma equipe multidisciplinar, ressalta-se a importância da contribuição dos profissionais no auxílio do diagnóstico precoce e na adesão do paciente ao tratamento medicamentoso. Isso pode ser explicado por ser a DC uma doença crônica que necessita de tratamento bem orientado. O profissional farmacêutico, por exemplo, pode auxiliar no diagnóstico, uma vez que o paciente sem o diagnóstico da doença pode fazer uso de medicamentos paliativos a fim de mascarar os sintomas. Destaca-se a influência na terapia medicamentosa na administração e adesão aos medicamentos por ser uma doença crônica.

São fundamentais os cuidados e a observação aos sintomas da DC a fim de diagnosticar precocemente a doença, visando maior sucesso na terapia e no prognóstico, assegurando qualidade de vida ao paciente. É importante salientar que os sintomas têm pouca correlação com a gravidade das lesões endoscópicas, o que confere potencial fator de risco, visto que a gravidade e extensão das lesões influenciam no curso da doença. Dessa forma, a presente revisão abre novas perspectivas para a terapia medicamentosa e diagnóstico, pois pode contribuir para nortear os profissionais de saúde e pesquisadores, levando ao desenvolvimento de pesquisas que possam elucidar a DC. Conclui-se, portanto, que mais estudos são necessários para a compreensão da DC.

Referências

- Abrahão, L. J., Jr., Abrahão, L.J., Vargas, C., Chagas, V., & Fogaça, H. (2001) Doença de Crohn gastroduodenal - relato de quatro casos e revisão da literatura. *Arquivos de Gastroenterologia*, 38(1), 57-62.
- Ben-Horin, & S., Chowers, Y. (2011). Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33(9), 987-995.
- Benitez, S., Oliveira, R. M., Filho, & Molinari, H. (2004). *Infliximabe. Vade-Mécum de substâncias de uso terapêutico* (10a. ed., seção II, p.122). São Paulo, SP: Soriak.
- Brant, S. R. (2011). Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflammatory bowel diseases*, 17(1), 1-5.
- Burgos, M. G. P. A., Salviano, F. N., Belo, G. M. S., & Bion, F. M. (2008). Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional? *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, 23(3), 184-189.
- Cardoso, H., Magro, F., Azevedo, F., Queiroz, A., Nunes, A. C. R., Machado, A. S., & Veloso, F. T. (2006). Infliximab na doença de Crohn: estudo de 800 infusões em 136 doentes. *Jornal Português de Gastroenterologia*, 13, 214-219.
- Cherry, L. N., Yunker, N. S., Lambert, E. R., Vaughan, D., & Lowe, D. K. (2015). Vedolizumab: an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therapeutic advances in chronic disease*, 6(5), 224-233.
- Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., Mantzaris, G. J., Kornbluth, A., Rachmilewitz, D., Lichtiger, S., D'Haens, G., Diamond, R. H., Broussard, D. L., Tang, K. L., Woude, C. J. V. D., & Rutgeerts, P. (2010). Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England journal of medicine*, 362 (15), 1383-1395.
- Colombel, J. F., Panaccione, R., Bossuyt, P., Lukas, M., Baert, F., Vanásek, T., Danalioglu, A., Novacek, G., Armuzzi, A., Hébuterne, X., Travis, S., Danese, S., Reinisch, W., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Hommes, D., Schreiber, S., Neimark, E., Huang, B., Zhou, Q., Mendez, P., Petersson, J., Wallace, K., Robinson, A. M., Thakkar, R. B., & D'Haens, G. (2017). Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10114), 2779-2789.
- Correia, A. R. G. C. (2010). Doença de Crohn. Caso Clínico. (Dissertação de Mestrado). Universidade do Porto. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal.
- Cotran, R. S., Kumar, V., & Collins, T. (2000). Doença inflamatória intestinal. In Dayal, Y. & DeLellis, R. A. (ed.), *Patologia estrutural e funcional* (6a. ed., Cap. 18, pp. 732-734). Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan.
- Cushing, K. & Higgins, P. D. R. (2021). Management of Crohn disease: a review. *Jama Network*, 325(1), 69-80.
- Dharmasiri, S., Garrido-Martin, E. M., Harris, R. J., Bateman, A. C., Collins, J. E., Cummings, J. R. F., & Sanchez-Elsner, T. (2021). Human Intestinal Macrophages Are Involved in the Pathology of Both Ulcerative Colitis and Crohn Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(10), 1641-1652.
- Elia, P. P., Fogaça, H. S., Barros, R. G. G. R., Zaltman, C., & Elia, C. S. C. (2007). Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. *Arquivos de Gastroenterologia*, 44(4), 332-339.
- Farraye, F. A., Melmed, G. Y., Lichtenstein, G. R., & Kane, S. V. (2017). ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, 112(2), 241-258.

- Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Gasink, C., Jacobstein, D., Lang, Y., Friedman, J. R., Blank, M. A., Johanns, J., Gao, L., Miao, Y., Adedokun, O. J., Sands, B. E., Hanauer, S. B., Vermeire, S., Targan, S., Ghosh, S., Villiers, W. J., Colombel, J. F., Tulassay, Z., Seidler, U., Salzberg, B. A., Desreumaux, P., Lee, S. D., Loftus, E. V., Jr., Dieleman, L. A., Katz, S., & Rutgeerts, P. (2016). Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*, 375(20), 1946-1960.
- Fisher, R. L. (1999). Wasting in chronic gastrointestinal diseases. *The Journal of Nutrition*, 129(1), 252-255.
- Gisbert, J. P., Marín, A. C., & Chaparro, M. (2016). The risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 111(5), 632-647.
- Giuffrida, P., Caprioli, F., Facciotti, F., & Sabatino, A. D. (2019). The role of interleukin-13 in chronic inflammatory intestinal disorders. *Autoimmunity reviews*, 18(5), 549-555.
- Goldman, L. & Schafer, A. L. (2001). *Tratado de Medicina Interna*. (21a. ed). Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan.
- Goodman, S. L., & Picard, M. (2012). Integrins as therapeutic targets. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(7), 405-412.
- Govani, S. M., Noureldin, M., Higgins, P. D. R., Heisler, M., Saini, S. D., Stidham, R. W., Waljee, J. F., & Waljee, A. K. (2018). Defining an optimal adherence threshold for patients taking subcutaneous anti-TNFs for inflammatory bowel diseases. *American journal of gastroenterology*, 113(2), 276-282.
- Greuter, T., & Vavricka, S. R. (2019). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease—epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 13(4), 307-317.
- Grevenitis, P., Thomas, A., & Lodhia, N. (2015). Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America*, 95(6), 1159-1182.
- Grinman, A. B. (2012). Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 11(4), 22-26.
- Habr-Gama, A., Cerski, C. T. S., Moreira, J. P. T., Caserta, N. M. G., Oliveira, O., Jr., & Araújo, S. E. A. (2008). Doença de Crohn intestinal: manejo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 57(1), 10-13.
- Hanauer, S. B. (1997). Doença inflamatória intestinal. In Bennett, J. C., Plum, F. (Org.) *Cecil - Tratado de medicina interna* (20a. ed., pp. 782-791). Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan.
- Harbord, M., Annesse, V., Vavricka, S. R., Allez, M., Acosta, M. B., Boberg, K. M., Burisch, J., Vos, M. D., Vries, A. D., Dick, A. D., Juillerat, P., Karlsen, T. H., Koutroubakis, I., Lakatos, P. L., Orchard, T., Papay, P., Raine, T., Reinshagen, M., Thaci, D., Tilg, H., & Carbonnel, F. (2016). The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(3), 239-254.
- Hazlewood, G. S., Rezaie, A., Borman, M., Panaccione, R., Ghosh, S., Seow, C. H., Kuenzig, E., Tomlinson, G., Siegel, C. A., Melmed, G. Y., & Kaplan, G. G. (2015). Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis. *Gastroenterology*, 148(2), 344-354.e5.
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., Lee, J. C., Schumm, L. P., Sharma, Y., Anderson, C. A., Essers, J., Mitrovic, M., Ning, K., Cleynen, I., Theatre, E., Spain, S. L., Raychaudhuri, S., Goyette, P., Wei, Z., Abraham, C., Achkar, J. P., Ahmad, T., Amininejad, L., Ananthakrishnan, A. N., Andersen, V., Andrews, J. M., Baidoo, L., Balschun, T., Bampton, P. A., Bitton, A., Boucher, G., Brand, S., Büning, C., Cohain, A., Cichon, S., D'amato, M., Jong, D. D., Devaney, K. L., Dubinsky, M., Edwards, C., Ellinghaus, D., Ferguson, L. R., Franchimont, D., Fransen, K., Geary, R., Georges, M., Gieger, C., Glas, J., Haritunians, T., Hart, A., Hawkey, C., Held, M., Hu, X., Karlsen, T. H., Kupcinskis, L., Kugathasan, S., Latiano, A., Laukens, D., Lawrance, I. C., Lees, C. W., Louis, E., Mahy, G., Mansfield, J., Morgan, A. R., Mowat, C., Newman, W., Palmieiri, O., Ponsioen, C. Y., Potocnik, U., Prescott, N. J., Regueiro, M., Rotter, J. I., Russell, R. K., Sanderson, J. D., Sans, M., Satsangi, J., Schreiber, S., Simms, L. A., Sventoraityte, J., Targan, S. R., Taylor, K. D., Tremelling, M., Verspaget, H. W., Vos, M. D., Wijmenga, C., Wilson, D. C., Winkelmann, J., Xavier, R. J., Zeissig, S., Zhang, B., Zhang, C. K., Zhao, H., Silverberg, M. S., Annesse, V., Hakonarson, H., Brant, S. R., Radford-Smith, G., Mathew, C. G., Rioux, J. D., Schadt, E. E., Daly, M. J., Franke, A., Parkes, M., Vermeire, S., Barrett, J. C., & Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119-124.
- Khanna, S., Shin, A., & Kelly, C. P. (2017). Management of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: expert review from the clinical practice updates committee of the AGA institute. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(2), 166-174.
- Khorshidi, M., Djafarian, K., Aghayei, E., & Shab-Bidar, S. (2020). A posteriori dietary patterns and risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of observational studies. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 90(3-4), 376-384.
- Kim, M. J., Kim, E., Kang, B., Lee, Y., Kang, E. S., & Choe, Y. H. (2021). Anti- *Saccharomyces cerevisiae* antibody in pediatric crohn's disease patients without mucosal healing is a useful marker of mucosal damage. *Gut and Liver*, 15(5), 763.
- Laass, M. W., Roggenbuck, D., & Conrad, K. (2014). Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity Reviews*, 13(4-5), 467-471.
- Lanna, C. C. D., Ferrari, M. L. A., Carvalho, M. A. P., & Cunha, A. S. (2006). Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 46(1), 45-51.
- Lemaitre, M., Kirchgessner, J., Rudnichi, A., Carrat, F., Zureik, M., Carbonnel, F., & Dray-Spira, R. (2017). Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Jama*, 318(17), 1679-1686.
- Lim, W.C., Wang, Y., Macdonald, J. K., & Hanauer, S. (2016). Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), 1-109.
- Lo, B., Vester-Andersen, M. K., Vind, I., Prosberg, M., Dubinsky, M., Siegel, C. A., Bendtsen, F., & Burisch, J. (2018). Changes in disease behaviour and location in patients with Crohn's disease after seven years of follow-up: a Danish population-based inception cohort. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(3), 265-272.

- Lundin, P. D. P., Edsbäcker, S., Bergstrand, M., Ejderhamn, J., Linander, H., Högberg, L., Person, T., Escher, J. C., & Lindquist, B. (2003). Pharmacokinetics of budesonide controlled ileal release capsules in children and adults with active Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17(1), 85-92.
- Macaluso, F. S., Orlando, A., & Cottone, M. (2019). Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 19(2), 89-98.
- Magalhães, A. F. N. (1993). Doença de Crohn. In Dani, R., Castro, L. P. (Org.), *Gastroenterologia clínica*. (Vol. 1, 3a. ed., pp. 765-777) Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan.
- Magro, D. O., Barreto, M. R. L., Cazzo, E., Camargo, M. G., Kotze, P. G., & Coy, C. S. R. (2018). Visceral fat is increased in patients with Crohn's disease: a comparative analysis with healthy controls. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(2), 142-147.
- Moller, F. T., Andersen, V., Wohlfahrt, J., & Jess, T. (2015). Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(4), 564-571.
- Morhardt, T. L., Hayashi, A., Ochi, T., Quirós, M., Kitamoto, S., Nagao-Kitamoto, H., Kuffa, P., Atarashi, K., Honda, K., Kao, J. Y., Nusrat, A., & Kamada, N. (2019). IL-10 produced by macrophages regulates epithelial integrity in the small intestine. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.
- Mukherjee, S., Huda, S., & Babu, S. P. S. (2019). Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scandinavian journal of immunology*, 90(1), 1-18.
- Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114), 2769-2778.
- Oliveira, L. C. (2015). *Doença de Crohn: etiopatogenia e tratamentos* (Monografia). Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA, Ariquemes, RO.
- Oliveira, A. R., Oliveira, A. R., Maia, L. M. O., Barbalho, A. P., Brandão, L. B., & Passos, M. A. T. (2019). A importância da colonoscopia nas doenças inflamatórias intestinais. *Revista de Saúde*, 10(1), 08-12.
- Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Ulcerative colitis. *The Lancet*, 380(9853), 1606-1619.
- Panaccione, R., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., D'Haens, G., Zhou, Q., Pollack, P. F., Thakkar, R. B., & Robinson, A. M. (2013). Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: Data from CHARM and ADHERE. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 38(10), 1236-1247.
- Panéés, J., López-Sanromán, A., Bermejo, F., García-Sánchez, V., Esteve, M., Torres, Y., Domènech, E., Piqueras, M., Gomez-García, M., Gutiérrez, A., Taxonera, C., & Sans, M. (2013). Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 145(4), 766-774.
- Park, S. C. & Jeon, Y. T. (2019). Genetic studies of inflammatory bowel disease-focusing on asian patients. *Cells*, 8(5), 1-22.
- Pizarro, G., Quera, R., & Figueroa, C. (2017). Prognostic factors of ulcerative colitis at the moment of diagnosis. *Revista medica de Chile*, 145(10), 1319-1329.
- Praag, E. M. M.-V., Buskens, C. J., Hompes, R., & Bemelman, W. A. (2021). Surgical management of Crohn's disease: a state of the art review. *International Journal of Colorectal Disease*, 36(6), 1133-1145.
- Regueiro, M., Feagan, B. G., Zou, B., Johans, J., Blank, M. A., Chevrier, M., Plevy, S., Popp, J., Cornillie, F. J., Lukas, M., Danese, S., Gionchetti, P., Hanauer, S. B., Reinisch, W., Sandborn, W. J., Sorrentino, D., Rutgeerts, P. (2016). Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease after Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*, 150(7), 1568-1578.
- Rodriguez-Palacios, A., Harding, A., Menghini, P., Himmelman, C., Retuerto, M., Nickerson, K. P., Lam, M., Croniger, C. M., McLean, M. H., Durum, S. K., Pizarro, T. T., Ghannoum, M. A., Ilic, S., McDonald, C., & Cominelli, F. (2018). The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24(5), 1005-1020.
- Rosa, B., Moreira, M. J., Rebelo, A., & Cotter, J. (2011). Enteroscopia por cápsula na suspeita de doença de Crohn: há lugar para o Score de Lewis na prática clínica? *Jornal Português de Gastroenterologia*, 10, 46-47.
- Santos, J. C. M., Jr. (1999). Doença de Crohn: Aspectos clínicos e diagnósticos. *Revista Brasileira de Colo-Proctologia*, 19(4), 276-285.
- Sarlo, R. S., Barreto, C. R., & Domingues, T. A. M. (2008). Compreendendo a vivência do paciente portador de doença de Crohn. *Acta Paulista de Enfermagem*, 21(4), 629-635.
- Sganzerla, V. (2007). *A revolução dos biológicos: opções de medicamentos contra Crohn e Colite ulcerativa chegam ao mercado* (Ano VII, n. 30, p. 26). São Paulo-SP: Revista da Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn – ABCD.
- Silva, A. F., Schieferdecker, M. E. M., & Amarante, H. M. B. S. (2011). Ingestão alimentar em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, 24(3), 204-209.
- Souza, M. M., Belasco, A. G. S., & Aguilar-Nascimento, J. E. (2008). Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso. *Revista Brasileira de Colo-Proctologia*, 28(3), 324-328.
- Souza, M. H. L. P., Troncon, L. E. A., Rodrigues, C. M., Viana, C. F. G., Onofre, P. H. C., Monteiro, R. A., Passos, A. D. C., Martinelli, A. L. C., & Meneghelli, U. G. (2002). Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do Sudeste do Brasil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 39(2), 98-105.

Stevens, A. & Lowe, J. (2002). *Patologia* (2a. ed.) São Paulo-SP: Manole.

Tai, F. W. D. & Mcalindon, M. E. (2021). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clinical Medicine*, 21(2), 131-134.

Townsend, C. M., Parker, C. E., Macdonald, J. K., Nguyen, T. N., Jairath, V., Feagan, B. G., & Khanna, R. (2019). Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), 1-85.

Trinchieri, G. (2003). Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*, 3(2), 133-146.

Uematsu, S., Fujimoto, K., Jang, M. H., Yang, B. G., Jung, Y. J., Nishiyama, M., Sato, S., Tsujimura, T., Yamamoto, M., Yokota, Y., Kiyono, H., Miyasaka, M., Ishii, K. J., & Akira, S. (2008). Regulation of humoral and cellular gut immunity by lamina propria dendritic cells expressing Toll-like receptor 5. *Nature immunology*, 9(7), 769-776.

Yamane, I. S., Reis, R. S., & Moraes, H. V., Jr. (2007). Oclusão venosa central de retina na remissão de doença de Crohn: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 70(6), 1034-1036.

Zhou, M., He, J., Shen, Y., Zhang, C., Wang, J., & Chen, Y. (2017). New frontiers in genetics, gut microbiota, and immunity: a rosetta stone for the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *BioMed Research International*, 2017, 1-17.