

**U. PORTO**



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**DOENÇA DE CROHN**  
**Oportunidades de Intervenção**  
**Farmacêutica**

**Monografia** realizada no âmbito do Mestrado  
Integrado em Ciências Farmacêuticas

**LUÍS MIGUEL DE OLIVEIRA SOARES**  
100601274  
2010/2011

**Monografia**  
**Declaração de Integridade**

Eu, LUÍS MIGUEL DE OLIVEIRA SOARES, abaixo assinado, estudante nº 100601274, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração desta monografia.

Nesse sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, omite ou assume a autoria de um determinado trabalho intelectual ou parte dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores (ou redigidas por outras palavras) de outros autores foram referenciadas no texto e colocada a respetiva citação da fonte bibliográfica.

Porto, \_\_\_\_ de JUNHO de 2011

---

(Assinatura do estudante)

A Orientadora

---

Prof. Doutora Nazaré Pestana



## *Agradecimentos*

---

À Doutora Nazaré Pestana, quero agradecer a imensa dedicação, o empenho e, o tempo dedicado à orientação deste trabalho.

Quero agradecer à minha filha, Isabel, que, apesar dos seus quatro aninhos, sempre mostrou compreensão pelas minhas, várias, ausências às nossas habituais brincadeiras.



## RESUMO

---

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica, transmural e segmentar que pode atingir qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até ao ânus, mas, a sua localização preferencial é a nível do íleon terminal. Caracteriza-se pela formação de úlceras, fístulas, estenoses e granulomas, evoluindo, caracteristicamente, por períodos de agravamento e remissão. Apesar de inúmeras considerações a etiologia e patogénese ainda não são conhecidas mas, o conceito prevalente é que resulta da combinação de uma predisposição genética com fatores ambientais, alterações da parede intestinal, diminuição da eliminação bacteriana e perda de tolerância a antigénios comensais.

Não existindo cura médica ou cirúrgica apesar do enorme leque terapêutico disponível, há a necessidade da procura de novos tratamentos pois, alguns doentes, não respondem às terapêuticas atuais ou, não toleram os seus efeitos secundários.

Finalmente, a existência de múltiplas inflamações que extravasam o trato gastrointestinal, chamadas, manifestações extraintestinais da doença de Crohn, vem contribuir para a existência de um verdadeiro síndrome inflamatório.

Enquanto não se conhecer a etiologia e patogénese da doença de Crohn estamos perante um desafio na procura do conhecimento de uma doença que, a nível mundial, continua a alastrar, indiferente ou até, aparentemente, induzida pela melhoria das condições de vida.

### Palavras-chave:

*Doença de Crohn; tolerância oral; disbiose; probióticos; manifestações extraintestinais.*

## ABSTRACT

---

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease, segmental and transmural that can affect any part of the gastrointestinal tract, from mouth to the anus, but it most commonly affects the lower part of the ileum. The most common symptoms of Crohn's disease are ulcers, fistulas, stenoses and granulomas, with periods of remission and disease exacerbation. Although considerable progress has been made, the etiology and pathogenesis remain unknown.

The dominant concept indicates that we are in the presence of a complex interaction of factors: genetic predisposition and environmental factors, changes in the intestinal wall, reduction of bacterial elimination and loss of tolerance to commensal antigens.

There is no medical or surgical cure despite the wide range of therapies available, new treatments are needed for patients who do not respond to current therapies for treatment or can no longer tolerate their side effects.

Moreover, the existence of multiple sores that extend beyond the gastrointestinal tract, called extraintestinal manifestations of Crohn's disease, seems to lead to an effective presence of inflammatory syndrome.

While the etiology and pathogenesis of the Crohn's disease remain unknown, spreading worldwide, possibly due to the living conditions improvement, the increasing knowledge of the Crohn's disease remains a challenge.

### Keywords:

*Crohn's disease, oral tolerance; dysbiosis; probiotics; extraintestinal manifestations.*

## ÍNDICE GERAL

---

Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract	x
Índice Geral	xi
Lista de figuras	xv
Lista de tabelas	xv
Lista de quadros	xvi
Lista de abreviaturas e símbolos	xvii
Desenvolvimento	xix
Capítulo I	
1.1    Introdução	1
Capítulo II	
2.1    Perspetiva Histórica	3
Capítulo III	
3.1    Definição	5
3.2    Epidemiologia	5
3.3    Etiologia e Patogénese	7
3.4    Classificação da Doença de Crohn	8
3.5    Características Clínicas	9
3.6    Diagnóstico	10
Capítulo IV	
4.1    Fatores Ambientais e outros na Doença de Crohn	12

4.1.1	O Tabaco e as suas implicações na Doença de Crohn	13
4.1.2	Fatores Dietéticos na Doença de Crohn	15
4.1.3	Fatores Geográficos, Sociais, Económicos e Educacionais	15
4.1.4	Agentes Microbianos Específicos	15
4.1.5	Flora Comensal do Intestino	16
<b>Capítulo V</b>		
5.1	A contribuição da genética na patogénese da Doença de Crohn	17
5.1.1	Associação da DC com variantes genéticas no <i>NOD2/CARD15</i>	19
5.1.2	Associação da DC com variantes genéticas no TLR4	21
5.1.3	Associação da DC com variantes em genes de Autofagia	23
5.1.4	Associação da DC c/ v. Genéticas na regulação das Células T	25
<b>Capítulo VI</b>		
6.1	Tolerância Oral	27
<b>Capítulo VII</b>		
7.1	Papel do Sistema Imune	29
7.1.1	Imunidade Inata	29
7.1.2	Imunidade Adaptativa	32
7.1.3	Apoptose Celular	34
7.1.4	Marcadores serológicos na Doença de Crohn	35
<b>Capítulo VIII</b>		
8.1	Barreira Epitelial	37
<b>Capítulo IX</b>		
9.1	As influências dos Microrganismos na Doença de Crohn	39
9.1.1	Microflora Intestinal	39
9.1.2	A Importância das Bactérias na Patogénese das DII	41
9.1.3	Agentes Patogénicos Específicos	43
9.1.3.1	<i>Escherichia coli</i>	43
9.1.3.2	<i>Mycobacterium Avium Subspecies Paratuberculosis</i>	44
9.1.3.3	Bactérias Psicrótrópicas	45
9.1.3.4	Vírus	46
9.1.3.5	Leveduras	47

## Capítulo X

10.1	Opções Terapêuticas no Tratamento da Doença de Crohn	49
10.1.1	Cessação tabágica	51
10.1.2.1	Nutrição	51
	10.1.2.1.1 Suporte Nutricional	52
	10.1.2.1.2 Terapias Nutricionais	53
	10.1.2.1.3 Probióticos e Prebióticos	53
10.1.3.1	Medicamentos utilizados no tratamento da d. de Crohn	54
10.1.3.1.1	Salicilatos (sulfassalazina e os 5-aminossalicilatos)	54
10.1.3.1.2	Antibacterianos	56
10.1.3.1.3	Corticosteróides Sist�micos	57
10.1.3.1.4	Corticosteróides Não Sist�micos	58
10.1.3.1.5	Azatioprina	58
10.1.3.1.6	Metotrexato	59
10.1.3.1.7	Mycofenolato mofetil	60
10.1.3.1.8	Tacrolimus	60
10.1.3.1.9.1	Terapia Biológica	60
	10.1.3.1.9.1.1 Infliximab	61
	10.1.3.1.9.1.2 Adalimumab	61
10.1.3.1.10.1	Terapias do Futuro	62
10.1.3.1.11.1.	Considera�es sobre a terapêutica na doença de Crohn	64

## Capítulo XI

11.1	Manifesta�es Extraintestinais (MEI)	65
11.1.1	Artropatias Periféricas	66
11.1.2	Artropatia Axial	67
11.1.3	Manifesta�es Cutâneas	68
11.1.4	Manifesta�es Oculares	68
11.1.5	Manifesta�es Hepatobiliares	69
11.1.6	Manifesta�es Tromboembólicas	69
11.1.7	Manifesta�es Pulmonares	69
11.1.8	Manifesta�es Neurológicas	70

Capítulo XII		
12	Risco de Cancro em Doentes de Crohn	71
	Conclusão	73
	Referências Bibliográficas	75
	Anexos	83

## Lista de Figuras

---

### Figuras

		Página
Figura 1	Mapa global das doenças inflamatórias intestinais	6
Figura 2	Esquema representativo da interação de fatores reguladores da inflamação da mucosa intestinal	7
Figura 3	O impacto de fatores de risco na patogénese das DII	12
Figura 4	Representação esquemática da estrutura do gene <i>NOD2/CARD15</i>	20
Figura 5	Os TLR mais comuns e os seus ligando bacterianos.	21
Figura 6	Fatores intervenientes na Tolerância Oral	27
Figura 7	Hipótese trifásica para a patogénese da doença de Crohn	31
Figura 8	Distribuição dos diferentes tipos bacterianos pelo TGI	39
Figura 9	Disbiose	42
Figura 10	<i>Escherichia coli</i>	43
Figura 11	<i>Mycobacterium avium subespecies paratuberculosis</i>	45
Figura 12	Manifestações Extraintestinais da Doença de Crohn	65

## Lista de Tabelas

---

### Tabelas

		Página
Tabela 1	Teorias propostas para Etiologia e Patogénese da DC	8
Tabela 2	Comparação entre a flora intestinal de indivíduos normais e DC	41
Tabela 3	Categorias de gravidade/atividade da Doença de Crohn	50
Tabela 4	Mecanismos de Ação dos Probióticos	53

## *Lista de Quadros*

---

### Quadros

		Página
Quadro 1	Sinais e Sintomas da Doença de Crohn consoante a localização	10
Quadro 2	Características microscópicas utilizadas no diagnóstico da DC	11
Quadro 3	Características macroscópicas utilizadas no diagnóstico da DC	11
Quadro 4	Resumo das evidências da suscetibilidade genética na DC	18
Quadro 5	Citoquinas na Doença de Crohn	33
Quadro 6	Constatações que ligam a Microbiota à patogénese da DC	41
Quadro 7	Possíveis Mecanismos de Ação da Terapia Antibiótica	56
Quadro 8	Fatores hipoteticamente responsáveis pela patogénese das MEI	66

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

---

AINES	Anti-inflamatórios não esteróides
AIEC	<i>Escherichia coli</i> aderente e invasiva
AJ	<i>Adherens Junction</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i>
APDI	Associação Portuguesa dos Doentes com D. Inflamatória Intestinal
ASCA	Anticorpo Anti <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AZA	Azatioprina
BOOP	Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
CDAI	Crohn Disease Activity Index
CD	Células dendríticas
CD4/40/80/86	<i>Cluster of differentiation</i>
CEACAM-6	<i>Carcionembrionic antigen related cell adhesion molecule 6</i>
CEI	Células do epitélio intestinal
CM	Classificação de Montreal
CMV	Citomegalovírus
CO	Contraceptivos orais
CU	Colite ulcerosa
CXCL8	IL-8
DC	Doença de Crohn
DHA	ácido docosahexanóico
DHFR	Hidrofolato reductase
DII	Doença Inflamatória Intestinal
<i>DLG5</i>	<i>Drosophila Long Disc Homologue 5</i>
EA	Espondilite anquilosante
E.coli	<i>Escherichia coli</i>
EPA	ácido eicosapentanóico
EUA	Estados Unidos da América
Fab	<i>Fragment antigen binding</i>
FID	Fossa ilíaca direita
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
FOS	Fruto-oligossacáridos
GEDII	Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal
GOS	Galato-oligossacáridos
GWAS	<i>Genome-wide association scans</i>

HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IBD	Inflammatory bowel diseases
ICAM-1	<i>Intracellular cell adhesion molecule 1</i>
IFN	Interferão
Ig	Imunoglobulina
ICOS	coestimulador de células T induzível
IκB	<i>Inhibitor of nuclear factor κB</i>
IL	Interleuquina
LPS	Lipopolissacarídeo
LRR	<i>Leucine rich repeats</i>
MadCAM-1	Moléculas de adesão das células de endereço da mucosa
MAGUK	Membrane associated guanylate kinase
MAP	<i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i>
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
<i>MDR1</i>	<i>Multidrug resistant gene 1</i>
MDP	Muramildipeptídeo
MEI	Manifestações Extraintestinais
MLCK	<i>Myosin light chain Kinase</i>
MTX	Metotrexato
NFκB	<i>Nuclear factor Kappa B</i>
OCTN	<i>Organic Cation Transporter</i>
PAMP	Pathogen Associated Molecular Patterns
PCR	Polimerase chain reaction
PPARγ	Peroxisome proliferator activated receptor γ
PRR	Pattern Recognition Receptors
SCFA	<i>Short-chain fatty acids</i>
SIGIRR	<i>Single immunoglobulin IL-1R-related molecule</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TGI	Trato gastro intestinal
TJ	<i>Tight Junctions</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Tollip	Toll-Like inhibitory Protein
VCAM-1	Moléculas de adesão das células vasculares 1
ZO-1	Proteína <i>Zona Ocludens 1</i>

# DESENVOLVIMENTO

---

# CAPÍTULO I

---

## 1.1 Introdução

---

Nos nossos dias a qualidade de vida é um dos bens mais procurados por todos nós e, a saúde, é continuamente, reafirmada como um dos fatores mais importantes para atingir essa mesma qualidade de vida. Na ausência de saúde toda a hierarquia de prioridades, equacionadas pela sociedade, se altera, passando a ser este o principal objetivo de vida. Os factos que nos conduziram à escolha da doença de Crohn para tema deste trabalho foram; a constatação de que a doença de Crohn (DC) é uma das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), tal como a Colite Ulcerosa (CU), que podem originar as mais profundas alterações na vida dos doentes, o facto da incidência desta doença estar em contínua progressão na nossa sociedade e de existirem oportunidades de intervenção farmacêutica.

Os sintomas clínicos de; dor abdominal, diarreia crónica e fístulas anais, frequentemente associados a emagrecimento com astenia e repercussão no estado geral, inclusive psicológico, acrescido do facto de, na maioria dos casos, se desencadear no adulto ainda jovem, sendo de natureza crónica, com recidivas imprevisíveis, levando a internamentos hospitalares, por vezes com cirurgias, tornam esta doença altamente debilitante. Se tudo isso não bastasse, a DC extravasa a sua localização intestinal, ao ponto de, alguns autores, não a considerarem uma doença intestinal, mas antes tratar-se de uma doença inflamatória sistémica com predomínio de sintomas intestinais, tais são as designadas Manifestações Extraintestinais (MEI) observadas na DC. As alterações na qualidade de vida são tais, que existem estudos que documentam as limitações sociais, familiares e laborais sofridas por estes doentes <sup>1</sup>. Nesses estudos os doentes de Crohn evidenciam-se, apresentando um pior funcionamento social e psicológico em virtude dos seus sintomas físicos graves. Após 5 a 10 anos de doença 15% dos doentes de Crohn estão impossibilitados para desempenhar normalmente o seu trabalho <sup>2</sup>.

Apesar da evolução abismal da terapêutica, muitas dúvidas ainda persistem sobre a inocuidade, a longo prazo, de muitos tratamentos e o percurso da doença é, muitas vezes, uma incógnita, sendo o Crohn fistulizante o que representa maiores complicações.

Uma vez que não se conhece a sua etiologia foram feitos vários estudos epidemiológicos a nível mundial e o aumento da DC parece acompanhar a melhoria da qualidade de vida, com os países em desenvolvimento a assistirem impotentes a um surto de DII que não seria de prever. Numa sociedade que tenta superar todas as limitações, a existência de uma doença para a qual não existe cura, com elevados custos

personais, sociais e económicos à qual ainda não se conseguiu atribuir uma etiologia ou conhecer a patogénese, acrescida da constatação, de muitos estudos, que é um fator predisponente a cancro representa um desafio para todos os investigadores.

Neste trabalho procurou-se fazer uma abordagem, o mais fiel e atual possível, de publicações existentes, a nível nacional e internacional, de livros e de artigos de revistas da especialidade, das dúvidas e pensamentos que ocorrem sobre o que se sabe, ou pensa saber, sobre a DC, para que cada vez seja maior o número de pessoas em geral e, especialmente, de técnicos de saúde, sensibilizados e com capacidade de informar os doentes e incentiva-los a participar nas opções terapêuticas disponíveis para que tenham uma melhor adesão à terapêutica tão necessária nas doenças com carácter intermitente.

Nos últimos capítulos analisamos as abordagens terapêuticas disponíveis no âmbito do aconselhamento farmacêutico (ex: cessação tabágica, nutrição e outras) e a possibilidades da deteção precoce de possíveis efeitos secundários dos medicamentos ou suas reações adversas e interações que muitas vezes são responsáveis pelo abandono da terapia. Apesar da existência de consultas especializadas nos vários hospitais do país, diariamente, aos farmacêuticos comunitários, deparam-se doentes de Crohn com questões diversas inerentes à complexidade da doença ou que se constata não estarem a fazer uma correta adesão à terapêutica. O farmacêutico deve possuir e prestar informações orais e escritas da doença, dos medicamentos e de fontes de informação fidedignas sobre a mesma.

A pesquisa foi realizada entre Outubro de 2010 e Junho de 2011 recorrendo-se nas bases de dados: *"PUBMED"*, *"MEDLINE PLUS"* na *"U.S.National Library of Medicine"*, a artigos publicados em revistas como: *"PNAS"* (*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*), *"American Journal of Gastroenterology"*, *World Journal of Gastroenterology*, *"The New England Journal of Medicine"*, *"The Lancet"*, *"Nature"*, *"Inflammatory Bowel Disease"*, *"Journal of Immunology"*, *"The Gut"*, *"JAMA"* (*Journal of American Medical Association*), *"Jornal Português de Gastroenterologia"*, *"Journal of Pathology"*, *"Annual Review of Immunology"*, *"Current Opinion in Gastroenterology"*, *"The Journal of Immunology"*, *"Gut and Liver"*, *"Journal of Medical Microbiology"*, *"Drugs"*, *"European Journal of Clinical Nutrition"*, *"Journal of Digestive Diseases"*

A seleção dos artigos teve por base a atualidade dos mesmos e a existência de referências noutros artigos de revisão, procurando sempre os mais recentes e com referencias a estudos abrangentes. Recorreu-se a outras publicações como livros de Medicina Interna, Gastroenterologia e Imunologia e, especialmente, publicações do "Grupo de estudo da Doença Inflamatória Intestinal".

## CAPÍTULO II

---

### 2.1 Perspetiva Histórica

---

*Combe e Saunders*, no início do século XIX, descreveram o caso de um homem com queixas abdominais crónicas que, na autópsia, revelou: espessamento, inflamação e estenoses a nível do íleon. Mas, já em 1761, Morgagni tinha descrito um doente com sintomas semelhantes que denominou “*ileal passion*”<sup>1</sup>. Foi, contudo, o clássico artigo de *Crohn e col.*<sup>3</sup> a definir esta entidade que viria a ser, já no século XX, denominada Doença de Crohn<sup>1,4</sup>.

A notável descrição da doença de Crohn feita por *Crohn e col.*<sup>3</sup>, permitiu abandonar a designação anterior de “ileíte regional”. Esta descrição foi feita com uma precisão tal que, ainda hoje, é utilizada como base de diagnóstico, passados quase 80 anos. No artigo, publicado em 1932, *Crohn e col.*<sup>3</sup>, descreveram uma doença crónica de adultos jovens com febre, diarreia, e dor no quadrante abdominal inferior direito que pode variar de incomodativa a tipo câibra. Este artigo viria a ser o impulsionador do aparecimento de um grande interesse, a nível mundial, nesta doença, principalmente, em entender a sua etiologia e patogénese<sup>4</sup>.

Em Portugal, a falta de revistas médicas e do hábito de publicar estudos realizados, levou à existência de poucos relatos da doença, no século XIX e início do século XX. Por exemplo, apesar da falta de provas, tudo leva a crer que, o escritor Eça de Queiroz tenha sofrido da doença de Crohn, que teria surgido entre os seus 20 e 30 anos, provocando-lhe malabsorção, diarreia crónica, com sangue e fístulas anais sendo, possivelmente, a causa da sua morte em 1900<sup>1</sup>.

Já no século XXI a criação do GEDII (Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal) representa um marco, na tentativa de centralizar e divulgar o conhecimento com realização de pós-graduações e publicações várias.

Em Portugal, como pode ser consultado em <http://gedi.med.up.pt/> a criação do GEDII decorreu da necessidade sentida por alguns profissionais, com interesse nesta área, de conjugar e coordenar esforços com o objetivo final de melhorar o conhecimento da Doença Inflamatória Intestinal (DII).

O GEDII foi criado, formalmente, em Abril de 2006 e segundo o Artigo Quarto dos Estatutos trata-se de uma “Associação que tem por objeto estimular o estudo científico e clínico da doença inflamatória intestinal nas manifestações intestinais e sistémicas”.

Segundo a publicação do GEDII <sup>1</sup>, é interessante, do ponto de vista histórico, o estudo da evolução, em Portugal, dos conhecimentos sobre a doença. Na década de 70 e 80 em Portugal e no estrangeiro dá-se uma grande importância à DII. No final da década de 70, no Hospital de Santa Maria, Ermelinda Camilo começa a fazer alimentação parentérica e entérica em doentes com desnutrição grave e em doentes de Crohn, com a ajuda de *Lourdes Tavares* e da farmacêutica *Odette Santos*.

No Porto, *Fernando Tavela Veloso*, no Hospital de São João, nos finais da década de 70 organiza uma consulta de DII, doutorando-se em 1982 com a dissertação “Manifestações Sistémicas da Doença Inflamatória Intestinal”.

Em 1994 *Tavela Veloso* dá o impulso à criação da APDI (Associação Portuguesa dos Doentes com Doença Inflamatória do Intestino). Em 2001 *Fernando Magro* cria uma consulta de DII no Serviço de Gastroenterologia do Hospital de São João. Os estudos básicos na DII são fundamentais e este facto é evidente na bibliografia internacional atual.

Apesar do grande número de organizações e meios envolvidos na tentativa de melhorar o conhecimento da doença, da criação de modelos animais, especialmente através da mutação genética em ratinhos, que veio dar a conhecer o papel da genética, da flora comensal, especialmente, da componente bacteriana, do papel da defesa imune inata e adquirida e das grandes descobertas terapêuticas, tais como a utilização de anticorpos, a verdade é que esta doença permanece um desafio com inúmeras oportunidades de descoberta.

## CAPÍTULO III

---

### 3.1 Definição

---

A doença de Crohn, segundo o GEDII, como na generalidade das publicações desta área, é uma doença inflamatória crónica, transmural e segmentar que pode atingir qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até ao ânus, mas a sua localização preferencial é a nível do íleon terminal. Caracteriza-se pela formação de úlceras, fístulas, estenoses e granulomas, evoluindo, caracteristicamente, por períodos de agravamento e remissão. Acompanhando ou não o decurso da doença de Crohn existe um amplo espectro de manifestações extraintestinais <sup>1,3,4,5</sup>.

### 3.2 Epidemiologia

---

Variações de incidência e prevalência da doença através da idade, género, raça, região geográfica ou tempo, podem mostrar pistas ou identificar zonas que mereçam maior estudo de uma doença, da qual, não se conhece a etiologia.

A DC pode surgir em qualquer idade mas é, habitualmente, diagnosticada na segunda ou terceira década da vida <sup>6</sup>. Um estudo apresenta uma idade média para o diagnóstico aos 29.5 anos <sup>7</sup>. A DC apresenta uma distribuição bimodal, com o segundo pico, embora mais pequeno, a surgir entre os 60 e 80 anos <sup>6,7</sup>. Se estas diferenças são reais ou se estão relacionadas com variações no diagnóstico são ainda fatores de alguma controvérsia.

Apesar de ligeira, existe uma diferente incidência consoante o sexo. Segundo a maioria dos autores, na DC existe uma predominância feminina <sup>7,8,9</sup>. Para estes autores, este facto, especialmente, entre mulheres na fase tardia da adolescência ou no início da fase adulta, sugere a importância de fatores hormonais <sup>8</sup>. Outros autores consideram a existência de um aumento na incidência da DC no sexo masculino igualando ou mesmo ultrapassando o feminino <sup>6,7</sup>. A colite ulcerosa apresenta predominância masculina <sup>6,7</sup>.

Vários estudos sugerem que não existem grandes diferenças na incidência da DC a nível étnico e racial <sup>6</sup>. Estudos em populações migrantes sugerem que as diferenças observadas são menos importantes do que o estilo de vida e influências ambientais. A exceção são alguns estudos que mostraram uma elevada prevalência de DII entre os Judeus dos EUA e Europa do Norte <sup>7,9,10</sup>.

Verifica-se contudo, uma característica agregação familiar, <sup>1,9</sup> na doença de Crohn, indicadora de uma causa genética especialmente quando se verifica uma concordância na doença entre gémeos monozigóticos até 58% <sup>11</sup>.

A incidência da doença de Crohn, a nível mundial, tem grades variações geográficas podendo atingir, em algumas regiões, os 16 casos por 100.000 habitantes <sup>10</sup>.

As taxas de incidência tiveram um incremento considerável nos finais dos anos 30 nos EUA e nos anos 50 na Europa do Norte e na Europa Ocidental <sup>10</sup>.

Os dados disponíveis evidenciam um gradiente Norte/Sul na incidência das DII tanto na Europa como na América do Norte <sup>7,9</sup>. A DC e CU são mais comuns em latitudes superiores <sup>7</sup>. As mais altas taxas de incidência da DC e CU foram detetadas na Europa do Norte <sup>6,12</sup>, Reino Unido <sup>6</sup> e América do Norte <sup>12,13,14</sup>.

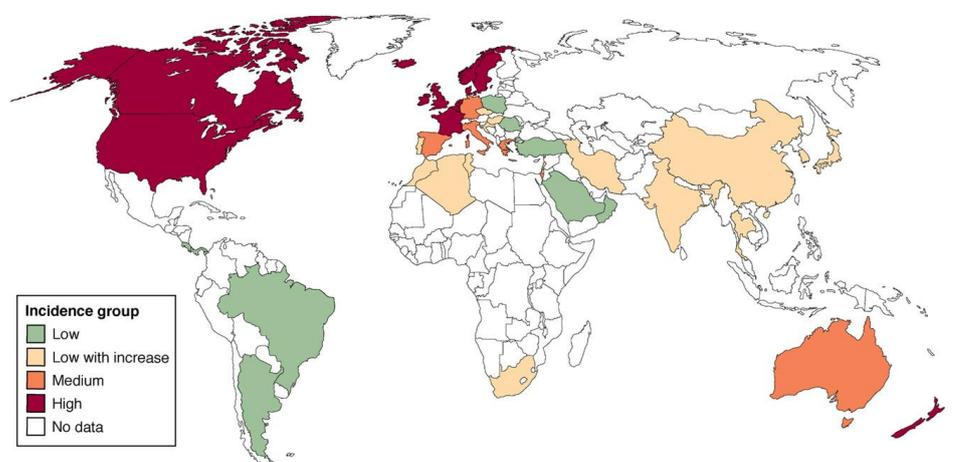


Figura 1. O mapa global da DII. Verde - significa baixa incidência, Salmão - baixa incidência mas em crescimento, Coral – incidência média, Tinto – elevada incidência. A branco estão os países em que não existem dados disponíveis. Fonte <sup>6</sup>

Na Europa, todos os anos, são diagnosticados entre 23.000 e 41.000 novos casos de DC e, apesar de menor do que se estimava, existe um gradiente norte-sul com uma incidência 40% a 80% maior nas regiões mais a Norte. A América do Norte o Reino Unido e o Norte da Europa são as regiões geográficas historicamente associadas à DII <sup>7</sup>. Esta elevada incidência nestas regiões pode ser um indicador da existência de fatores etiológicos comuns.

Nos últimos 50 anos a incidência da CU aumentou numa fase inicial até estabilizar nos finais dos anos 90 ou mesmo reduzir <sup>10</sup>, durante este período a DC continuou a aumentar <sup>6,10</sup>. A dominância anterior da CU foi perdida e, atualmente, a DC é a mais prevalente <sup>10</sup>. Verifica-se que nas zonas de aparecimento das DII a CU antecede a DC em, aproximadamente, 10 anos <sup>6</sup>.

Verifica-se uma estabilização da incidência nas zonas tradicionalmente afetadas mas, está a aumentar, noutras regiões onde tinha menor expressão, tais como; o Sul e

Centro da Europa, a América Latina, Ásia e África <sup>7</sup>. Pensa-se que à medida que as regiões ficam mais industrializadas ou ocidentalizadas com as conseqüentes alterações no estilo de vida, dieta e talvez outras exposições ambientais, as DII emergem <sup>6,7,9</sup>. O GEDII pensa que, em Portugal, poderão ser 15.000 os doentes com doença inflamatória intestinal <sup>1</sup>.

### 3.3 Etiologia e Patogénese

---

Embora diferentes teorias tenham sido propostas em virtude do desconhecimento da etiologia e patogénese da DC, existe consenso quanto às características multifatoriais da doença. Pensa-se que será resultante da interação de fatores genéticos, ambientais, sistema imune, microrganismos e epitélio intestinal <sup>8,12,15,16</sup>.

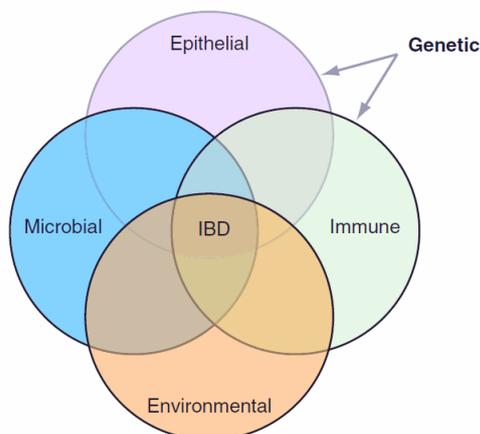


Figura 2: Esquema representativo da interação de fatores reguladores da inflamação da mucosa intestinal. A interação entre a microbiota do hospedeiro, epitélio intestinal e o sistema imune condicionada pela genética e por influências ambientais vão ser determinantes para o desenvolvimento da inflamação da mucosa intestinal, característica das doenças inflamatórias intestinais - IBD na figura. Adaptado de <sup>17,18</sup>.

A hipótese consensual etiológica estabelece que, em indivíduos com uma predisposição genética, fatores exógenos e endógenos, (função barreira da mucosa intestinal, função imune inata e adaptativa), conduzem a um estado inflamatório crónico. Este estado inflamatório pode resultar de uma resposta inadequada à flora microbiana endógena intestinal podendo existir ou não uma componente de autoimunidade <sup>8,17</sup>.

Em capítulos posteriores vamos abordar, detalhadamente, os intervenientes nas várias hipóteses apresentadas na tabela 1, tentando perceber a contribuição da genética, sistema imune, função barreira da mucosa intestinal, microflora intestinal e de hipotéticos agentes infecciosos na etiologia e patogénese da doença de Crohn.

---

### **Desregulação da Resposta Imune**

Na doença de Crohn há uma ineficiente capacidade de resposta na inflamação aguda com reduzida eliminação bacteriana. Para delimitar a infeção há a formação de granulomas. Posteriormente a ativação dos linfócitos vai gerar a inflamação crónica persistente observada nas lesões dos doentes de Crohn.

### **Deficiências na função Barreira da Mucosa Intestinal**

Deficiências na função barreira da mucosa intestinal (com origem genética?) vão facilitar a exposição bacteriana aos recetores de reconhecimento padrão facilitando a ativação patogénica de uma resposta imune em indivíduos geneticamente suscetíveis

### **Composição Anormal da Flora Bacteriana (Disbiose)**

Alterações no equilíbrio entre microrganismos protetores e agressivos conduziram a alterações responsáveis pela perda da homeostasia intestinal.

### **Infeção por Agentes Patogénicos**

Esta hipótese contempla uma causa infecciosa para a origem da DC. Para isso, podem contribuir bactérias patogénicas (agentes patogénicos específicos) ou mesmo comensais que sofreram alterações funcionais, seja pelo aumento da aderência, capacidades invasivas, ou resistência aos processos controlo do hospedeiro.

---

## **3.4 Classificação da Doença de Crohn**

---

A classificação da doença de Crohn é uma etapa importante que permitirá fornecer indicações sobre as características e o comportamento da doença. A classificação da DC tem sido feita pelo seu fenótipo (Classificação de Roma ou Viena esta última modificada pela classificação de Montreal) <sup>1,5</sup>, pela sua atividade (principalmente utilizando o *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) e pela sua resposta à terapêutica (especialmente à terapêutica corticoide: corticoide resistente ou corticoide dependente) <sup>5</sup>. Atualmente a classificação mais difundida e que permite a criação de 24 subgrupos é a *Classificação de Viena* (CV) (anexo 1). Segundo esta classificação temos três parâmetros (Idade, Localização e Comportamento) que permitem criar os respetivos subgrupos de classificação <sup>1</sup>.

Após esta classificação aprovada em 1998, a necessidade de uma classificação fenotípica mais precisa que reduzisse a variabilidade entre observadores, levou a que fosse elaborada em 2005 a *Classificação de Montreal* (CM) (anexo 2). As alterações mais importantes relacionam-se com o parâmetro comportamento (B). Na CM a doença perianal (p) deixou de estar incluída no fenótipo B3 (comportamento penetrante) uma vez

que se concluiu que a doença perianal apresenta um percurso próprio, distinto da doença penetrante, na progressão e necessidade terapêutica. Outra modificação foi a separação da DC pediátrica (idade de diagnóstico igual ou inferior a 16 anos) da DC no adulto <sup>19</sup>.

A localização anatómica da doença é capital na sintomatologia, evolução clínica e prognóstico <sup>6,19</sup>. O intestino delgado está envolvido em aproximadamente 80% dos doentes, cerca de 30% apresenta, exclusivamente, ileíte, 50% íleo-colite e 20% tem a doença limitada ao cólon <sup>1,19</sup>. A classificação de doentes é importante no estabelecimento de uma terapia adequada com base nas expectativas do percurso da doença.

Num estudo em Portugal envolvendo 2491 doentes 40% apresentavam localização íleo-cólica <sup>20</sup>. A doença íleo-cólica está associada a maiores complicações como a fistulização e quadros de obstrução intestinal que levam à cirurgia em 73% dos doentes <sup>1</sup>.

A localização ileal apresenta como principal complicação a obstrução com necessidade de cirurgia em 51% dos casos. Quando a localização é no cólon surgem hemorragias, fistulização perianal, megacólon tóxico e artrites, originando a necessidade de cirurgia em aproximadamente 50% dos casos <sup>1,6,20</sup>. Na DC o reto é usualmente poupado <sup>17</sup>. O envolvimento do esófago, estômago e zonas proximais do intestino delgado pode ser observado em 1-10% dos doentes de Crohn <sup>8</sup>.

### **3.5 Características Clínicas**

---

Como vimos, a doença de Crohn apresenta diferentes características consoante o local onde se estabelece. O local da doença influencia as manifestações clínicas <sup>6,8,17</sup>.

O quadro 1 apresenta um resumo dos principais sinais e sintomas consoante a localização da doença, mas, o sintoma mais comum da DC é a diarreia que, por definição deve ultrapassar as 6 semanas para que se possa distinguir da diarreia originada por agentes infecciosos e que é autolimitada <sup>5,17</sup>. A dor abdominal e uma perda de peso superior a 10% são referenciadas em 70 e 80% dos doentes respetivamente antes do diagnóstico <sup>5</sup>. O aparecimento de sangue e muco nas fezes é inferior ao verificado na CU e surge, preferencialmente, nos doentes de Crohn com localização da doença no cólon. <sup>1,5,17</sup>. É na localização da DC a este nível que também são mais frequentes as chamadas manifestações extraintestinais (MEI) que muitas vezes antecedem os sintomas gastrointestinais da doença <sup>5,21</sup>. As MEI mais frequentes são as alterações no sistema musculoesquelético comprometendo as articulações periféricas e axiais <sup>5,22</sup>.

As fístulas perianais estão presentes em 10% dos doentes na altura do diagnóstico <sup>5</sup> e este pode ser o motivo da queixa hospitalar. Praticamente 50% dos doentes vão necessitar tratamento cirúrgico nos primeiros 10 anos da doença <sup>2</sup>.

Quadro 1: *Sinais e Sintomas na DC consoante a localização da doença.* Fonte <sup>1,5,8,17</sup>.

— **Ileocolite:** história recorrente de dor FID (fossa ilíaca direita) episódica. Em geral a dor é tipo cólica, precede e é aliviada pela defecção e pela postura sentada. Febre ligeira, perda de peso, fadiga, diarreia ou obstipação, massa inflamatória que se for crónica origina estenose e episódios de oclusão e formação de fístulas para ansas intestinais adjacentes, vagina, bexiga ou pele.

— **Jejunioelíte:** a perda de superfície digestiva e de absorção origina má absorção com défice de nutrientes que pode originar; hipocalcémia, hipomagnesemia, hipoalbuminémia, coagulopatia, hiperoxalúria com nefrolitíase, anemia megaloblástica, fraturas vertebrais, diarreia, esteatorreia.

— **Colite/Perianal:** febrícula, diarreia, dor, hematoquézias (inferior à verificada na CU), incontinência, fístulas, estenose e abscessos perianais, o megacólon tóxico é raro mas pode ocorrer.

— **Doença Gastroduodenal:** Náuseas, vômitos, dor, fístulas, gastrite e obstrução gástrica. Os doentes têm habitualmente gastrite negativa ao *H. pylori*.

Todos estes sinais e sintomas que diferem consoante a localização da DC também podem variar com a severidade e extensão da inflamação e de pessoa para pessoa. A relativa estabilidade na localização da doença ao longo do tempo não se verifica, relativamente, ao comportamento, <sup>1,6,17</sup> tendo sido descritas alterações ao longo da vida em 92% dos doentes num período de 20 anos <sup>1</sup>.

### 3.6 Diagnóstico

---

Segundo as orientações da European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), que podem ser consultadas em [www.ecco-ibd.eu/index.php/publications](http://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications), ainda não existe um método único, eficaz, de diagnóstico da DC. O diagnóstico da DC é feito por sinopse de informações clínicas, analíticas (ex: proteína C reativa, velocidade de sedimentação, etc.), radiológicas, endoscópicas e resultados histológicos <sup>2,5,8,17</sup>. Os testes genéticos não são recomendados, atualmente, para o diagnóstico de rotina ou opções terapêuticas na DC <sup>5</sup>. Por estes factos foram estabelecidos critérios <sup>5,15,17</sup> macroscópicos e microscópicos que, em sùmula, permitem fazer o diagnóstico da DC, apesar disso, a distinção entre DC e CU torna-se, muitas vezes, impossível em doentes com localização da doença limitada ao cólon e sem as características histológicas e endoscópicas típicas <sup>8</sup>. Em 5% dos doentes há uma mudança no diagnóstico de DC para CU durante o primeiro ano conseqüente ao diagnóstico <sup>5</sup>. No nosso trabalho vamos, sempre que for útil,

fazer referência a factos que distinguem a CU da DC e que auxiliam ao diagnóstico diferencial que é, muitas vezes, de difícil concretização sabendo-se ainda que em alguns casos a DII vai apresentar características de ambas as patologias sendo, por isso, classificada de colite indeterminada <sup>1</sup>.

Os quadros 2 e 3 e as figuras do anexo 3 apresentam as características microscópicas e macroscópicas utilizadas neste diagnóstico diferencial e que se pensa serem decorrentes do estado inflamatório crónico característico da doença de Crohn.

Quadro 2: *Características microscópicas utilizadas no diagnóstico da DC* Fonte <sup>4,5,8,17</sup>.

- Ω Inflamação transmural (inflamação da mucosa, submucosa e serosa (na CU a inflamação é restrita à mucosa).
- Ω Espessamento da submucosa (provocada pela fibrose e inflamação).
- Ω O epitélio apresenta-se relativamente preservado (células de goblet normais).
- Ω Granulomas sarcoides (quando existem, estão em todas as camadas da parede intestinal, embora os granulomas sejam uma característica da DC são detetados em apenas 40-60% das peças de ressecção e em apenas 15-30% das biópsias).
- Ω Alteração no sistema nervoso entérico com hiperplasia das fibras nervosas que contribui para um aumento do quadro doloroso intestinal.

Quadro 3: *Características macroscópicas utilizadas no diagnóstico da DC.* Fonte <sup>4,5,8,17</sup>.

- Ω Localização ileal da doença.
- Ω Ausência de manifestações retais.
- Ω Alternância de zonas inflamadas da mucosa com zonas saudáveis (“skip lesions”)
- Ω Pequenas mas profundas úlceras aftoides ou ulcerações confluentes longitudinais semelhantes ao rasto de caracol (“snail track”).
- Ω Na zona terminal do íleo um padrão desigual semelhante a “pedras de calçada” (característico tanto por exame endoscópico como na radiografia baritada) corresponde à hiperplasia regenerativa, observada na CU (pseudopólipos).
- Ω Espessamento da parede intestinal.
- Ω Fissuras profundas.
- Ω Existência de um “envelope” de gordura / “gordura rastejante” associada ao intestino (facilitadora das aderências e fístulas)
- Ω Estenoses
- Ω Fístulas

## CAPÍTULO IV

### 4.1 Fatores Ambientais e outros na Doença de Crohn

Na procura de uma etiologia para a doença de Crohn foram identificados vários fatores ambientais de risco. As evidências epidemiológicas, clínicas, e experimentais suportam uma associação entre as DII e um grande número de, aparentemente, não relacionados, fatores de risco (figura 1), que incluem; tabaco, dieta, medicamentos, *status* geográfico e social, stress, microrganismos e outros como a, permeabilidade intestinal aumentada e a realização de uma apendicectomia. O tabaco (anexo 4) e a flora bacteriana entérica são os que, atualmente, apresentam evidências mais sólidas<sup>6,23,24</sup>. O tabaco aumenta o risco de desenvolver DC e agrava o seu percurso clínico, mas, na CU tem um efeito protetor<sup>8</sup>. Variados estudos mostram que a presença das bactérias da flora entérica é indispensável para o desenvolvimento de inflamação intestinal na maioria dos modelos de DII e a modulação da sua quantidade e qualidade pode ser benéfica para os doentes com DII<sup>24</sup>. Surpreendentemente, são limitadas as evidências que suportem um papel relevante da dieta oral, induzindo ou modificando a DII<sup>24</sup>. Quanto ao papel que os medicamentos podem ter na DII os efeitos dos antibióticos na composição da flora intestinal são evidentes em vários estudos<sup>12,24</sup>. A influência dos contraceptivos orais (CO) foi estudada por autores que tiveram em consideração a DC ser uma doença do adulto jovem com predominância feminina, o que levantou uma hipotética interferência



Figura 3: O impacto de fatores de risco na patogénese das DII. Uma variedade de fatores de risco exerce uma determinada influência genética em indivíduos suscetíveis que vai modular a função do sistema imune intestinal. Esta ação combinada vai resultar numa inapropriada e persistente resposta inflamatória a nível da mucosa intestinal que se manifesta clinicamente como uma DII<sup>7,8,23,24</sup>.

hormonal, mas os estudos não são consensuais <sup>7,23</sup>. Quanto aos AINES existem relatos de um efeito reativador da DC em remissão <sup>24</sup>.

A localização geográfica a Norte e um elevado estatuto social, económico, educacional ou ocupacional aumenta o risco de desenvolver DII, esta observação enquadra-se na *Hipótese higiénica* que relaciona uma exposição diminuída a microrganismos durante a infância a deficiências no sistema imune <sup>9,25</sup>. Deficientes condições sanitárias parecem ser um fator protetor na DC <sup>9</sup>. Estão também documentadas as influências da transferência, microbiana e imune, materna que se verifica no parto e no aleitamento <sup>23</sup>.

Uma publicação na revista *Lancet* <sup>26</sup> faz referência à refrigeração com um fator de risco para o desenvolvimento da doença de Crohn, esta “*hipótese da cadeia fria*” vai ser abordada num capítulo posterior.

Quanto ao *stress*, pensa-se que é um mais um fator modificador do que indutor. Evidências obtidas em animais de laboratório mostram que as exacerbações clínicas da doença estão associadas a *stress* continuado mas não ao *stress* de curta duração <sup>23</sup>.

Na doença de Crohn a concordância observada em 44-55% dos gémeos monozigóticos reforça o papel da genética na DC mas, ao mesmo tempo, confirma a hipótese da existência de outros fatores de risco uma vez que, como veremos não é garante *de per si* para determinar ou excluir o aparecimento da doença <sup>7,24</sup>.

Uma maior permeabilidade intestinal faz aumentar o risco de desenvolver DC <sup>15,23</sup>. Verificou-se um intrigante aumento de permeabilidade intestinal em algumas esposas de doentes de Crohn indicando a existência de um fator de risco ambiental intrínseco ao casal a nível dos seus hábitos alimentares comuns ou outros ainda não explicados <sup>23</sup>.

A apendicectomia tem um efeito protetor na CU e é um fator de risco na DC <sup>5,6,8,17</sup>. Em mulheres que retiraram o apêndice há mais de 20 anos e tiveram uma história de apendicite perforante há a previsão de um pior desenvolvimento clínico <sup>23</sup>. Pensa-se que a existência de uma apendicite perforante pode ser reveladora de uma predisposição para uma inabilidade na manutenção da homeostasia intestinal.

Em sumula, a conjugação destes fatores (figura 1) vai exercer um determinado “peso”, numa genética suscetível, influenciando a resposta imunológica, a nível da mucosa intestinal, conducente à inflamação crónica típica das DII.

#### **4.1.1 O Tabaco e as suas implicações na Doença de Crohn**

---

Um exemplo indiscutível da influência dos fatores de risco é o do tabaco <sup>5,9,23,27</sup>. A ligação entre os hábitos tabágicos e as DII foi feita pela primeira vez em 1982 por *Harries et al* <sup>28</sup> que notaram uma baixa proporção de CU em fumadores e, dois anos mais tarde,

por *Somerville et al*<sup>29</sup> para a DC mas, nesta doença, o tabaco aumenta o risco para o seu desenvolvimento e agrava o seu percurso clínico. O tabaco aumenta a frequência das recaídas e a necessidade de cirurgia. Quando é feita a cessação tabágica há melhoria do curso da doença<sup>2</sup>. Por contraste, na CU o tabaco é um fator protetor<sup>9,23,27</sup>. A diminuição do risco de desenvolver CU nos fumadores parece estar dependente da quantidade de cigarros<sup>9</sup>. A constatação é de que os doentes com CU, não são, habitualmente, fumadores. Paradoxalmente, quem é fumador e abandona o tabaco tem um maior risco de desenvolver CU do que quem nunca fumou<sup>9,27</sup>.

Em indivíduos com risco genético o tabaco pode ser um importante fator determinante do fenótipo da doença<sup>2,9</sup>. Nos fumadores a DC tem uma maior prevalência ileal, está associada a uma maior frequência de complicações, definidas pelo desenvolvimento de; estenoses, fístulas e uma mais alta taxa de reativação. A necessidade de corticosteróides e imunossuppressores está aumentada nos fumadores comparando com os não fumadores<sup>2,9</sup>. O risco de cirurgia tal, como o risco de futuras recessões intestinais, no decurso da doença, está também aumentado tal como demonstraram *Cottone et al*<sup>30</sup>. Segundo eles, 1 ano após a cirurgia, 70% dos fumadores contra apenas 30% dos não fumadores, já mostravam lesões macroscópicas<sup>2,27</sup>.

Os doentes de Crohn que tem apenas envolvimento colónico são menos suscetíveis aos efeitos negativos do tabaco. No Crohn a nível do cólon os homens não são tão afetados pelos efeitos do tabaco enquanto, este hábito é, claramente, prejudicial se o doente for do sexo feminino<sup>27</sup>. Como constataram *Sutherland et al*<sup>31</sup> em 1990 os efeitos do tabaco na DC diferem entre homens e mulheres. As mulheres são afetadas de forma mais drástica pelos efeitos negativos do tabaco no curso da DC. Segundo alguns autores os fumadores ativos e passivos têm um risco entre duas a cinco vezes maior de desenvolver DC<sup>9,23,27,32</sup>.

A razão pela qual o tabaco tem efeitos opostos na DC e na CU permanece obscura tal como o mecanismo pelo qual exerce esses efeitos. No entanto, foi demonstrado que a nicotina induz a diminuição da síntese de eicosanóides e citoquinas como a IL-2, IL-8 e o TNF $\alpha$ <sup>27,32</sup> podendo, ao reduzir as citoquinas pro-inflamatórias<sup>23</sup>, diminuir a inflamação responsável pela destruição do tecido intestinal, Por outro lado, outros efeitos da nicotina ou do tabaco como as alterações na motilidade do intestino, redução do tónus da musculatura lisa e da contractilidade, e alterações na microcirculação<sup>27</sup> tem efeitos negativos como o prolongamento do tempo de permanência do conteúdo intestinal que origina uma maior exposição a hipotéticos antigénios alimentares. Outras investigações apontam a origem dos efeitos negativos do tabaco no aumento da concentração de monóxido de carbono e efeitos a nível da

microcirculação e hipercoagulação que podem resultar em isquemia e perpetuação da ulceração e fibrose<sup>23,27</sup>.

#### **4.1.2 Fatores Dietéticos na Doença de Crohn**

---

As bactérias intestinais dependem dos nutrientes ingeridos pelo hospedeiro para sobreviver, por isso, não é surpreendente que a dieta seja um fator influenciador da composição bacteriana do intestino e, como veremos, a flora bacteriana é indispensável na patogênese da DC<sup>23,24</sup>. Apesar disso, está longe de ser provada uma relação entre os componentes da dieta e a patofisiologia da DC<sup>24</sup>. Uma das causas está, precisamente, na dificuldade em definir a verdadeira composição de cada dieta. No entanto, há evidências clínicas que uma dieta elementar pode ser o tratamento principal ou o adjuvante da terapêutica<sup>1,23</sup>. Há relatos de que o consumo de açúcar refinado pode ser um fator de risco da DC mas na CU tem um efeito protetor<sup>8,23,12</sup>. Outros autores atribuem um aumento da prevalência das DII a dietas com elevada quantidade lipídica.<sup>8,9</sup> O resultado de um estudo<sup>33</sup> mostra que, mesmo em baixas doses, o etanol origina alterações funcionais e estruturais nas tight junctions (TJ) que, como veremos, têm um papel fulcral na manutenção da função barreira do epitélio intestinal.

#### **4.1.3 Fatores Geográficos, Sociais, Económicos e Educacionais**

---

As DII, tradicionalmente, estão associadas a estados socioeconómicos mais elevados, afetando mais os “trabalhadores de colarinho branco” quando comparados com outros trabalhadores<sup>9,23</sup>. Quem trabalha no exterior tem um menor risco de desenvolver DC<sup>9,23</sup>. Este facto pode justificar a elevada incidência de DC nos climas frios onde há menor exposição exterior<sup>7</sup>. Trabalhadores sedentários têm uma maior suscetibilidade de desenvolver DC. A atividade física parece ser um fator protetor na DC<sup>9</sup>. Uma das teorias para explicar este facto aponta o atraso no trânsito intestinal associado ao sedentarismo e por consequência um prolongado tempo de contacto entre os antigénios alimentares e o epitélio intestinal, resultando disso uma estimulação inapropriada do sistema imune e a reação inflamatória subsequente<sup>23</sup>.

#### **4.1.4 Agentes Microbianos Específicos**

---

Ciclicamente há relatos de que determinado agente infeccioso específico é o responsável pela DC ou CU. Vários microrganismos como a *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia tracomatis*, *Escherichia coli*, *Cytomegalovirus*, *Saccharomyces cerevisiae*,

*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, e muitos outros, têm sido propostos como tendo um papel etiológico nas DII. <sup>17</sup>.

A *Candida albicans* é isolada em 44% dos doentes de Crohn e em 38% dos seus parentes saudáveis e em apenas 22% da população controlo <sup>12</sup>.

O *Mycobacterium avium paratuberculosis*, na DC, é um centro de controvérsia, uma vez que esta bactéria é o agente causador, nos ruminantes, de uma ileíte granulomatosa crónica (*Johne's disease*) que se assemelha à DC <sup>15,32,34</sup>.

A etiologia viral também foi proposta como causa da DII em especial a DC. Isto deveu-se ao fato de terem sido encontradas partículas semelhantes a paramixovírus nos granulomas do endotélio de doentes de Crohn, originando que se pensasse que a DC era uma vasculite crónica causada pela persistência do vírus do sarampo na mucosa. Mas, o progressivo declínio da infeção por sarampo num período onde simultaneamente a DC teve o seu crescimento é uma evidência contra esta teoria. Outra hipótese sugeriu que um fator de risco seria a vacinação contra o sarampo mas, novamente, estudos subsequentes não confirmaram esta teoria <sup>23</sup>.

Um facto, consensual, é que após uma gastroenterite infecciosa é maior o risco de desenvolvimento da DC, em especial durante o ano subsequente <sup>5</sup>.

#### 4.1.5 Flora Comensal do Intestino

---

Na última década a tendência para uma etiologia microbiana mudou de uma origem infecciosa para uma origem nos comensais do intestino. Baseando-se em múltiplos dados há um conjunto de evidências acumuladas que sugerem um papel chave da flora normal entérica no desenvolvimento da DC <sup>24,35</sup>.

As evidências começaram com observações clínicas, tais como; os efeitos benéficos dos antibióticos no tratamento da DC <sup>1,36,37</sup> e o fato de a derivação do conteúdo intestinal, evitando as ansas inflamadas, induzir melhoras sintomáticas, enquanto recaídas ocorrem após restauração da normal continuidade intestinal <sup>15,17,35</sup>. Alguns estudos também atribuem capacidades terapêuticas aos probióticos como agentes moduladores do equilíbrio da flora intestinal <sup>36,38,39</sup>.

Como revisto por *Danese et al.* <sup>23</sup> o biofilme que reveste o epitélio intestinal dos doentes com DII possui um maior número e uma maior concentração bacteriana em comparação com epitélio de indivíduos saudáveis. Verifica-se também, uma perda da tolerância à flora aeróbia e anaeróbia autóctone. Finalmente, e provavelmente, o mais convincente é o facto de que, na maioria dos modelos animais da DII, não se verifica o desenvolvimento de inflamação intestinal quando estes são mantidos num ambiente estéril <sup>23</sup>.

## CAPÍTULO V

---

### 5.1 A contribuição da genética na patogênese da Doença de Crohn

---

Variados estudos epidemiológicos tem fornecido evidências da contribuição dos fatores genéticos no desenvolvimento das DII <sup>9,18,41</sup>. Esta influência da hereditariedade na DC há muito foi reconhecida. Nos estudos epidemiológicos familiares iniciais foi registrada uma concordância de 37% a 58% <sup>9,42</sup> para gêmeos monozigóticos e de 3.9% a 12% <sup>9</sup> em gêmeos dizigóticos.

As percentagens de concordância entre gêmeos são, segundo publicações mais recentes, menores do que, inicialmente, se pensou <sup>43</sup>. Segundo estes estudos <sup>43</sup> os familiares de doentes de Crohn parecem ter um risco aumentado de desenvolver a doença entre 8 a 10 vezes <sup>43</sup>. Havendo uma concordância da doença entre gêmeos monozigóticos de 30.3% <sup>43</sup> enquanto nos dizigóticos esta concordância chega apenas aos 3.6% <sup>43</sup>.

A prevalência entre esposas é baixa o que exclui uma hipótese infecciosa ou ambiental intrafamiliar <sup>11</sup> equacionada por alguns investigadores.

Registam-se também, diferenças étnicas com uma maior incidência da doença de Crohn entre os Judeus Ashkenazy <sup>9,11,43</sup>.

Alguns estudos revelaram ainda uma concordância intrafamiliar nas Manifestações Extraintestinais da doença de Crohn sugerindo que a genética pode, para além de contribuir para a previsão do risco de doença, ser uma indicação do seu percurso clínico <sup>44</sup>.

Os gêmeos monozigóticos com DC apresentam maior concordância do que os gêmeos monozigóticos com CU o que evidencia uma maior contribuição da genética para o desenvolvimento da DC do que da CU <sup>9,42,43</sup>.

Esta possibilidade de existir uma influência genética nas DII já havia sido identificada, por *Hugot et al* <sup>26</sup> em mais de metade dos cromossomas, incluindo o cromossoma X. *Hugot et al* foram os primeiros a relatar, em 1996, a existência de uma associação entre a DC e uma zona no cromossoma 16 que viria a ser designada de IBD1. Os estudos subsequentes confirmaram os de *Hugot et al* e descobriram 32 loci responsáveis por um risco aumentado em 20% para desenvolver DC relativamente à população controlo <sup>45</sup>.

Ficou claro, contudo, que a transmissão genética não é feita de forma Mendeliana simples mas envolvendo uma multiplicidade de genes, por isso, a DC é classificada como

uma doença poligénica<sup>9,41,46</sup>. A existência de uma mutação num determinado gene não é uma garantia do desenvolvimento de DII, salientando a importância da existência de várias alterações (mutações) em vários loci coadjuvantes para o desenvolvimento da DII ou de outros fatores de risco para o desencadear da doença<sup>9,43</sup>. Mesmo após a posterior identificação de 71 loci predisponentes para a DC os estudos genome-wide association scans (GWASs) mostraram que, ao aumento de 39 loci, aos anteriores 32, apenas correspondeu um aumento de 3% no risco atribuído à genética para o desenvolvimento da DC<sup>45,47</sup>. Isto confirma a posição da maioria dos autores que salienta a importância de paralelamente aos estudos genéticos se proceder a investigações de fatores ambientais e função imune<sup>43,45</sup>.

#### Quadro 4: *Resumo das evidências da suscetibilidade genética na Doença de Crohn*

- **Agregação Familiar:** Os familiares de doentes de Crohn parecem ter um risco de 8 a 10 vezes superior para desenvolver a doença<sup>43</sup>, enquanto a prevalência nas esposas é baixa<sup>11</sup>.
- Taxas de **concordância** da doença, idade, tipo e local, entre **gêmeos:**
  - Ω **Monozigóticos** de 37% a 58%<sup>9,42</sup> ou **30.3%**<sup>43</sup> segundo estudos mais recentes.
  - Ω **Dizigóticos** de 3.9% a 12%<sup>9</sup> ou até **3.6%**<sup>43</sup> segundo os estudos mais recentes.
- **Diferenças étnicas** com uma maior incidência da doença de Crohn entre os Judeus Ashkenazy<sup>9,11,43</sup>.
- Alguns estudos revelaram uma concordância intrafamiliar nas MEI<sup>44</sup>.
- Identificação de mais de 100 *loci* de suscetibilidade aumentada para a DC<sup>42,43</sup> nos cromossomas: 16, 9, 5, 10, 3, X<sup>42,43,44</sup>
- Associação com outras doenças e síndromes com reconhecida suscetibilidade genética<sup>9,44</sup>. Espondilite anquilosante (EA), Psoríase, Equizema<sup>44</sup>.
- Estudos em modelos com ratinhos geneticamente modificados que desenvolvem a DII de forma espontânea ou que expressam, abundantemente, fatores promotores da doença<sup>15,44</sup>.

Segundo revisto por *Cho et al*<sup>43</sup> entre os mais de 100 loci de suscetibilidade genética, para a doença de Crohn, identificados atualmente,<sup>42,43</sup> somente o *nucleotide binding oligomerization domain protein 2 (NOD2)* tem uma contribuição significativa para a doença de Crohn<sup>[84]</sup>. Segundo *Cho et al*<sup>43</sup> os restantes genes tem uma contribuição modesta para o risco de desenvolvimento da DII.

### 5.1.1 Associação da DC com variantes genéticas no NOD2/CARD15

---

As análises do genoma revelaram, nos anos 90, um elevado número de loci de suscetibilidade para a DC em vários cromossomas. O locus mais fortemente associado à DC foi o IBD1 numa região pericentromérica do cromossoma 16q<sup>9,43</sup>.

A proteína codificada por este gene (*CARD15*), conhecida como NOD2, tem um papel preponderante no sistema imune inato<sup>9,43</sup>. Os NODs são uma família estruturalmente distinta de recetores de reconhecimento padrão (PRR) intracelulares que desempenham um papel importante num contexto de invasão bacteriana ao permitir que as células do sistema imune consigam discriminar entre “próprio” e “não próprio”<sup>9,43,48</sup>. Este grupo de proteínas possui repetidas zonas ricas em leucina (LRR – *leucine riche reppited*) muito semelhantes às observadas em proteínas de plantas onde conferem resistência às bactérias Gram negativas<sup>9,40</sup>.

A família NOD ou CATERPILLAR inclui mais de 20 proteínas NOD-LRR que são constituídas principalmente por três domínios funcionais: um domínio com um carboxilo terminal (LRR), um domínio nucleótido central (NBD) e um domínio terminal N<sup>48</sup>.

A proteína NOD2 é expressa de forma constitutiva ou induzida em monócitos, macrófagos, células T e B, células dendríticas e células epiteliais incluindo as células de Paneth<sup>43,48</sup>. Esta proteína tem uma localização citoplasmática, junto da membrana celular, onde funciona como sensor para o muramildipeptídeo (MDP) (constituente elementar bioativo mínimo do peptidoglicano de bactérias Gram + e Gram -) bacteriano a nível das células do epitélio intestinal e macrófagos<sup>40,43,45</sup>.

A ativação do NOD2 pelos ligandos bacterianos ativa o fator de transcrição nuclear KB (NFκB) e o MAPK (*mitogen activated protein kinase signaling*) funcionando como um regulador positivo da defesa imune<sup>43,48</sup>. Esta função está alterada nos DC com mutações genéticas no NOD2. Mutações homozigóticas ou heterozigóticas no *NOD2* reduzem a atividade do NFκB, segundo a maioria dos autores, quando comparada com a forma natural (*wild-type*) do NOD2<sup>43</sup>.

O reconhecimento da importância do NOD2 começou com a descoberta feita por dois grupos de investigadores<sup>49,50</sup>, em 2001, de três *Single Nucleotide Polimorfisms* (SNPs) no *CARD15/NOD2* definindo-se assim, inequivocamente, o primeiro gene de risco para a DC<sup>48</sup>. Os três polimorfismos no NOD2 (figura 4) aumentam, fortemente, o risco de desenvolvimento da DC sendo o mais severo o que origina uma mutação frameshift (*NOD2*<sup>L1007insC</sup>) uma vez que este é incapaz de proceder à ativação da transcrição em resposta ao MDP<sup>41</sup>. Para os três principais alelos variantes de *CARD15/NOD2* (R702W,

G908R e L1007fsinsC) foi confirmada a associação a uma maior suscetibilidade a alguns tipos de DC <sup>48</sup>.

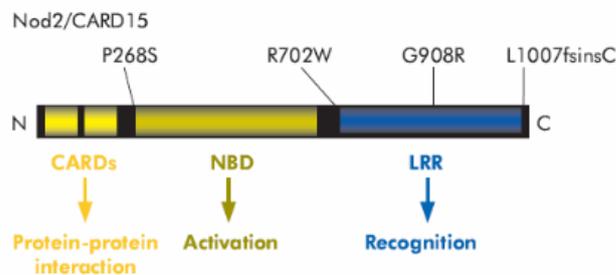


Figura 4: Representação esquemática da estrutura do gene *NOD2/CARD15*. Fonte: <sup>48</sup>.

Estes três alelos referidos são responsáveis por 80% de todas as DC associadas a variantes genéticas <sup>11,43</sup>. A variante mais comum do *CARD15* é encontrada em 30 a 45% dos DC mas, também é encontrada em 10 a 20% da população controlo saudável <sup>11</sup>.

Estas variantes têm diferentes frequências a nível da população mundial estando ausentes na população Chinesa, Japonesa e Coreana não sendo, por isso, fatores de risco de DC nestas populações mas, são um fator de risco major na população Caucasiana <sup>51</sup>. Na população Caucasiana aproximadamente 30% dos DC são portadores destas variantes num único alelo mas, existem 15% de portadores, na população saudável <sup>32</sup>.

Quanto às características fenotípicas, que se pensa, serem decorrentes destas mutações constata-se; a instalação da doença numa fase mais inicial da vida, maior agressividade (Crohn estenosante) no seu percurso clínico e localização a nível íleo <sup>11,43</sup>.

Os mecanismos pelos quais estas variantes originam a DC ainda não são claros, mas a localização membranar do NOD2 parece ser crítica para esta cascata de eventos. Às proteínas NOD2 com mutação falta a capacidade de se localizarem junto da membrana celular falhando na associação com o MDP, não ocorrendo assim a ativação do NFkB <sup>41</sup>. Existem também referências <sup>11</sup> ao possível facto de mutações NOD2 originarem perturbações na produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 $\beta$ , IL-6 e o TNF $\alpha$  diminuindo dessa forma a defesa imune do hospedeiro. Outros resultados <sup>40</sup> de estudos em modelos animais mostram, pelo contrário, a existência de um aumento na produção de IL-1 $\beta$  e aumento da ativação do NFkB em resposta ao MDP nos modelos com a mutação mais comum no NOD2 <sup>40</sup>. Esta aparente contradição poderá resultar do facto de estas mutações serem capazes de alterar, simultaneamente, a síntese de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 dificultando a existência de uma tolerância oral, necessária, como veremos, à homeostasia intestinal e dessa forma poderem

desencadear a ativação do NFκB<sup>11,40</sup>. A corroborar esta teoria Abreu *et al*<sup>40</sup> afirmam que as mutações NOD2 associadas à doença de Crohn são responsáveis por um aumento das citocinas pró-inflamatórias e diminuição das citocinas anti-inflamatórias. Apesar desta falta de consenso, a versão considerada, pela maioria de autores, é de que as mutações NOD2 originam uma perda de função no NFκB e não um ganho.

A solução para estas aparentes incongruências pode ser encontrada se admitirmos que apesar do efeito que as citocinas pró-inflamatórias podem ter como promotoras da destruição tecidual intestinal, em simultâneo, podem ser também responsáveis pela ativação de uma resposta imune inata vigorosa e eficaz o suficiente para originar a contenção da invasão bacteriana.

Várias investigações mostram que a compreensão do mecanismo de ação do NOD2 poderá residir na interpretação da sua interação com a expressão de outros genes, especialmente, genes de autofagia como o *ATG16L1* e com recetores de reconhecimento padrão como os TLR (*Toll-like receptors*: TLR4, TLR2, TLR5, etc.), atuando sinergicamente ou ainda, pelo facto de as mutações NOD2 comprometerem a expressão de peptídeos antimicrobianos como as defensinas ou criptidinas<sup>41,45</sup>.

### 5.1.2 Associação da DC com variantes genéticas no TLR4

No cromossoma 9 está localizado o gene do TLR4<sup>48</sup>. Nas populações caucasianas, duas mutações foram consideradas fatores de risco para a DC a Asp299Gly e Thr399Ile<sup>11,48</sup>. Estas variantes foram confirmadas como estando associadas a um maior risco para o desenvolvimento da DC e da CU e, além disso, influenciam a severidade da doença e os sinais mediados pelo TLR4<sup>11,48</sup>. Polimorfismos no TLR5 também foram associados a um maior risco para o desenvolvimento da DC<sup>18</sup>.

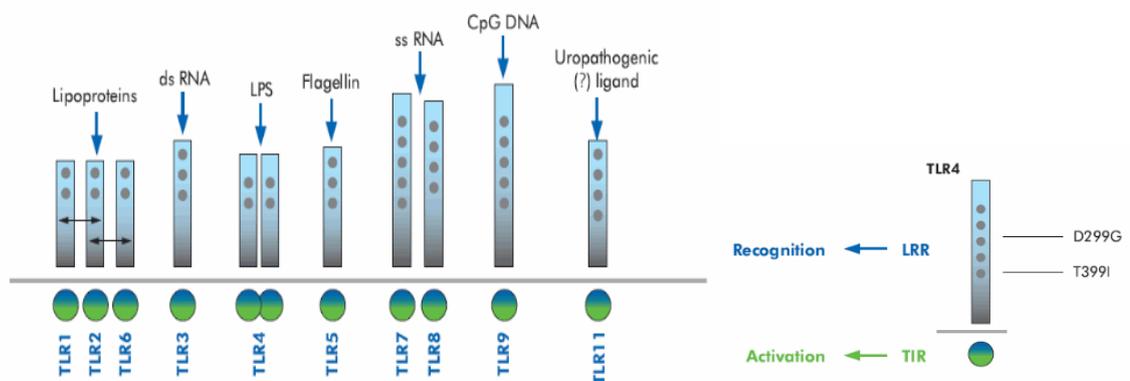


Figura 5: Os TLR mais comuns, associados à DC, e seus ligandos bacterianos. Fonte:<sup>48</sup>

Os Toll-like Receptors (TLR), nos mamíferos, incluem uma família de 11 recetores transmembranares (figura 5) que são expressos de forma constitutiva ou indutiva em muitos tipos de células do trato gastrointestinal; células do estômago, intestino delgado, e cólon, tal como, nos monócitos e macrófagos intestinais e células dendríticas da lâmina própria <sup>48</sup>. Caracterizam por três estruturas comuns: um ligando extracelular (LRR), uma região transmembranar curta e um recetor citoplasmático (TIR) altamente homólogo do recetor da IL-1, (a IL-1 é uma interleuquina cuja principal função é induzir a produção de defensas pelas células do epitélio intestinal e é, por isso, essencial para a inicialização da cascata de sinalização) <sup>48</sup>.

Os TLR têm, tal como os NOD, alta especificidade. Diferentes “fragmentos” patogénicos associam-se a diferentes TLRs, isto é, cada TLR liga-se a uma “assinatura molecular” específica de diferentes classes de microrganismos ou constituintes de comensais ou patogénicos (figura 5) <sup>48</sup>. O papel principal dos TLR a nível intestinal e em outros órgãos do corpo humano é fazer a conversão dos PAMP (padrões moleculares associados aos patogénicos) (figura 5) em vias de sinalização (anexo 5) que estimulam a proliferação de células epiteliais, e a promoção da expressão de genes que originam proteínas, responsáveis pela fortificação da barreira epitelial e AMP (peptídeos antimicrobianos) <sup>40</sup>. O TLR2, por exemplo, reconhece os lipopeptídeos e ácido lipoteicóico que são encontrados, abundantemente, nas paredes celulares dos Gram positivos. O TLR4 é o maior recetor dos LPS (lipopolissacarídeos).<sup>48</sup> A flagelina e bactérias flageladas foram identificadas como os ligandos específicos do TLR5 <sup>48</sup>. Cada TLR ativa respostas imunes específicas de forma distinta através de diversos cofatores e proteínas mediadoras como a MyD88 (proteína de diferenciação mieloide) (anexo 5). Por exemplo, da exposição das células do epitélio intestinal ao LPS (reconhecido, como vimos pelos TLR4) resultam alterações da proteína ZO-1 (anexo 13) no sentido do fecho das tight junctions entre as células epiteliais <sup>40</sup>. Existem também evidências da importância dos TLR na deteção de agressões ao epitélio intestinal que permitem concluir sobre o seu papel como agentes promotores da regeneração do epitélio quando este sofre agressões externas <sup>40,48</sup>. Os TLR parecem desempenhar também um importante papel nas alergias alimentares <sup>40</sup> evitando o desenvolvimento de reações anafiláticas, talvez pelas referidas funções de incremento da barreira epitelial diminuindo a exposição do sistema imune aos antigénios alimentares. Não é, portanto, surpreendente que mutações genéticas nos TLR possam ser responsáveis por alterações conducentes a desequilíbrios potenciadores de uma resposta ineficaz à invasão bacteriana e, por consequência, ao desenvolvimento de quadros patológicos como a doença de Crohn.

Por outro lado, uma ativação eficaz da via de sinalização MyD88 vai ser responsável pela produção AMP (peptídeos antimicrobianos) e uma vez que os padrões moleculares reconhecidos pelos TLR estão presentes tanto na flora comensal como nos patogénicos invasores, como é feita uma distinção que permita a convivência da flora bacteriana intestinal com os TLR sem induzirem uma resposta de defesa destruidora dessa mesma flora?

Pensa-se que é consoante as diferentes funções e disposições espaciais que os TLR mantem uma defesa ativa contra patogénicos invasores e em simultâneo promovem a existência de uma tolerância à flora autóctone <sup>40</sup>. Como referido por Abreu *et al* <sup>40</sup> estudos demonstram que a repetida exposição a PAMPs (*Patogen Associated Molecular Patterns*) como o LPS (lipopolissacarídeo) bacteriano resulta em tolerância ao mesmo e tolerância cruzada a outros PAMPs. O mecanismo pelo qual isto sucede inclui uma redução da expressão superficial dos TLR e diminuição da atividade do IRAK (*IL-1R associated Kinase*) e aumento do Tollip (*Toll-like interactin protein*) (anexo 5). Além destes factos os TLR4 e TLR2 estão expressos, constitutivamente, nas células epiteliais intestinais em pequenas quantidades, reduzindo, dessa forma, o reconhecimento das bactérias do lúmen intestinal, no indivíduo saudável, promovendo a tolerância oral e podem ver aumentada a sua expressão, por indução, originada pela existência de elevadas concentrações bacterianas <sup>40,48</sup>. Mas, mais estudos são necessários para compreensão do importante papel dos TLR nos mecanismos de homeostasia intestinal.

Os recentes avanços na genómica têm permitido a identificação de muitos mais loci genéticos associados à DC, incluindo *NCF4*, mediador da morte bacteriana nas células fagocitárias dependente do NADPH, e polimorfismos nos genes *ATG16L1* e *IRGM* ambos mediadores da autofagia (anexo 6) <sup>8,45,52</sup>.

A autofagia é um processo de degradação que canaliza os “detritos” intracelulares para os lisossomas contribuindo entre outras funções para a eliminação de bactérias intracelulares <sup>43,45</sup>.

### 5.1.3 Associação da DC com variantes em genes de Autofagia

---

O alelo de risco do gene *ATG16L1* (*Autophagy 16-like 1*) para a Doença de Crohn, codifica uma substituição de treonina por alanina (*ATG16L1*<sup>T300A</sup>). A proteína codificada por este gene é uma componente do complexo de autofagia <sup>43,45,47</sup> e é, amplamente, expressa nas células intestinais incluindo as células de Paneth onde promove a exocitose

dos grânulos que contêm os peptídeos antimicrobianos <sup>43,47</sup>. As variantes alélicas deste gene parecem ter uma capacidade diminuída para exercer estas importantes funções inatas de eliminação bacteriana <sup>43</sup>.

Segundo *Cooney et al.* <sup>53</sup> os doentes de Crohn com variantes de risco ATG16L1 possuem uma deficiente indução da autofagia. Os seus estudos ligam as variantes no gene *NOD2* às variantes ATG16L1 e demonstram que o MDP também ativa a autofagia e que, este processo, está deficiente nas células dendríticas de pacientes com doença de Crohn o que conduz à persistência bacteriana por deficiente destruição lisossomal. <sup>41</sup>

Há uma relação do *NOD2* com as células de Paneth e, especialmente, com as defensinas aí produzidas uma vez que os portadores das mutações *NOD2* têm uma menor expressão destas defensinas e se o *ATG16L1* é importante na libertação dos grânulos destas células <sup>43,48</sup> as mutação neste e no *NOD2* vão ter efeitos que se interligam podendo ser aditivos <sup>43</sup>. Estes estudos apresentam várias diferenças mas, todos eles, partilham uma conclusão comum: as proteínas ATG16L1 e *NOD2* intersectam-se funcionalmente na resposta à invasão intracelular bacteriana <sup>41,45,47</sup>. Constata-se que a ATG16L1 e a *NOD2* interagem bioquimicamente, pensa-se que esta interação permite recrutar a maquinaria autofágica quando o *NOD2* “sente” a presença de bactérias entrando na célula <sup>41, 47</sup>. A proteína *NOD2*<sup>L1007insC</sup> codificada pelo alelo de risco bloqueia o ATG16L1 no citosol impedindo este recrutamento <sup>41</sup>.

Há ainda outra explicação possível para a interação *NOD2*/ATG16L1 segundo a qual a autofagia desempenha um papel importante na captação e entrega do MDP ao seu recetor (*NOD2*) e dessa forma uma deficiente autofagia compromete a ativação do NFκB <sup>47</sup>.

Variantes em genes que também regulam autofagia, como os genes que codificam o *IRGM* (*immune-related guanosine triphosphatase M*) e *LRRK2* (*leucine-rich repeat kinase 2*) também foram associadas por estudos GWAS à doença de Crohn <sup>43</sup>.

O *ATG16L1* e o *IRGM* (anexo 6) são responsáveis pela mediação autofágica e eliminação de bactérias intracelulares <sup>45</sup>.

#### 5.1.4 Associação da DC com variantes genéticas que interferem na regulação das Células T.

---

A contribuição genética mais significativa depois das variantes *NOD2* é a da variante Arg381Glu no gene que codifica a cadeia  $\beta$  recetora da IL-23<sup>43,47</sup>.

A importância da IL-23, abordada no capítulo da imunologia, é justificada pela constatação de que alterações no seu recetor podem condicionar a linhagem de sinalização das células T com fenótipo Th17.

A confirmar esta teoria são os relatos de que polimorfismos no *IL-23R* estão associados a doenças como a psoríase e espondilite anquilosante<sup>43</sup>. Como veremos a espondilite anquilosante é uma das manifestações extraintestinais possível de encontrar nos doentes com doença de Crohn.

Estudos, ainda preliminares, também mostram eficácia no tratamento da DC com anticorpos contra uma subunidade comum às IL-12 e IL-23. Mais estudos são necessários mas é inquestionável a importância atribuída ao gene *IL-23R*<sup>43,47</sup>. A corroborar esta hipótese um estudo de Duerr *et al*<sup>54</sup> registou uma associação entre a DC e um gene no cromossoma 1p31 que codifica o recetor para IL-23 (IL-23 R) que apresenta níveis de expressão aumentados nas células T<sup>55</sup>.

Mutações genéticas que conduzam a deficiências na IL-10 ou no seu recetor (IL-10R), podem resultar em casos severos de doença de Crohn sem a existência de comprovada de outros fatores de risco<sup>43,58</sup>.

Os genes da região HLA classe II são frequentemente associados a desordens genéticas que conduzem a inflamações crónicas autoimunes, apesar disso, os resultados de estudos mostram que a importância das alterações genéticas na região HLA classe II é maior na CU do que na DC<sup>43</sup>.

A influência de outros genes (anexo 7 e 8) relacionada com o equilíbrio da estrutura do epitélio intestinal, tight junctions, secreção de muco e proteínas responsáveis pelo transporte intermembranar serão referidas pontualmente embora os estudos ainda não lhes confirmem uma importância determinante no risco de desenvolvimento da doença de Crohn.

Segundo revisto por *Kaser e Blumberg*<sup>47</sup>, com base nos estudos em gémeos, as variantes genéticas tem uma contribuição de 50% para o risco de desenvolvimento da DC, os estudos de meta-análise recentes mostram que os loci descobertos até à data contribuem com apenas cerca de 23% do risco de desenvolvimento da DC associado à heritabilidade. Além deste facto, que pode ser atenuado com novas descobertas de loci de suscetibilidade, na verdade, não devemos esquecer que os polimorfismos são, como vimos, uma realidade comum na população saudável e o seu efeito em determinado locus extremamente limitado<sup>32</sup>. Pensa-se que algumas alterações genéticas podem ser mais importantes no comportamento da doença e nas MEI do que constituírem um fator de risco para o seu aparecimento. Mesmo para o gene *NOD2*, incontestavelmente ligado à DC, podemos estimar que, por cada doente de Crohn heterozigótico haverá, aproximadamente 500 indivíduos saudáveis com o mesmo genótipo e mesmo para cada doente homozigótico haverá aproximadamente 25 indivíduos nos quais não existe uma evidência de DII<sup>32</sup>. Fica reforçada a ideia de alguns autores, segundo a qual as variantes genéticas não são suficientes nem necessárias para o desenvolvimento da DC<sup>9,32</sup>.

## CAPÍTULO VI

### 6.1 Tolerância Oral

No intestino, a tolerância é um mecanismo essencial de defesa da mucosa, mantendo a falta de resposta aos comensais inofensivos, aos seus produtos e a antigénios alimentares. Esta falta de resposta é conseguida por separação física através da camada de muco, que reveste o epitélio apical das células epiteliais que a produzem e renovam continuamente, pela própria camada de células epiteliais produtoras de defensinas  $\alpha$  e  $\beta$  e das *tight junctions* (anexo 13) entre elas, e pela contribuição dos linfócitos B, pela secreção de imunoglobulinas IgA e IgG que desempenham uma função barreira ao sequestrar e neutralizar antigénios, bacterianos e alimentares, no lúmen intestinal<sup>32,40,56</sup>.

Num estado não inflamatório (anexos 9 e 10) as células dendríticas (CD) produzem IL-10, TGF- $\beta$ , IFN $\alpha$ <sup>18,57</sup>. A IL-10 produzida pelas CD e linfócitos Treg, é uma citocina reguladora que desempenha um papel crucial na tolerância do sistema imune da mucosa promovendo o aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias e a inibição da expressão de citocinas pro-inflamatórias e da apresentação antigénica mantendo assim a tolerância aos componentes da flora intestinal<sup>58</sup>.

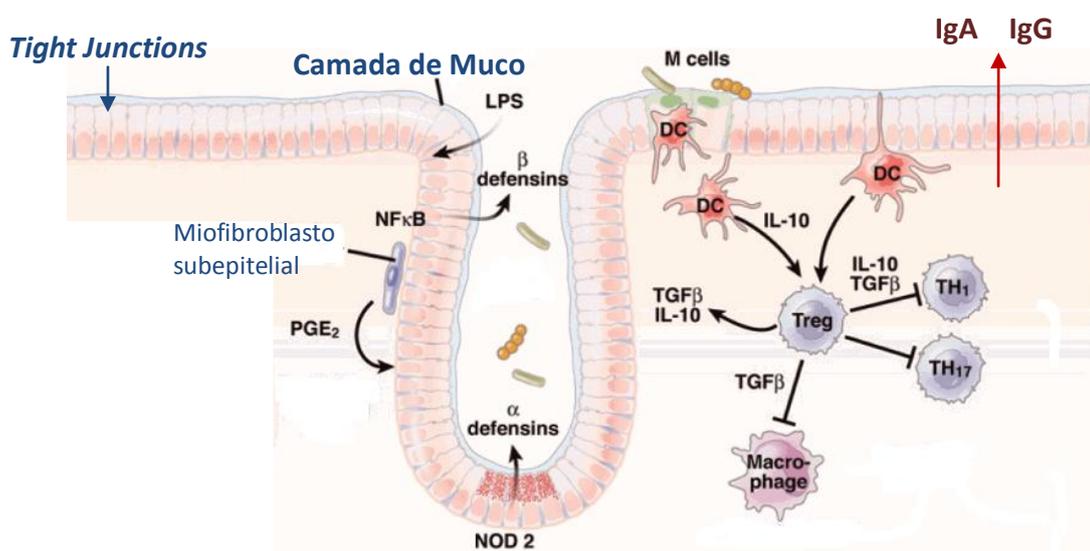


Figura 6. Fatores intervenientes na Tolerância oral. Adaptado de:<sup>15</sup>.

Uma deficiência na IL-10 ou na função do seu recetor (IL-10R), resultante de mutações nos genes que os codificam, pode originar casos severos de doença de Crohn sem a existência, aparente, de condicionantes ambientais<sup>43,58</sup>.

As Treg, um subgrupo de células T CD4+, podem suprimir a diferenciação e a função das células Th1 e Th2 e Th17 <sup>55</sup>. Adicionalmente às células Tregs que expressam o fator de transcrição genética Foxp3 necessário, funcionalmente, para a sua atividade reguladora, produzidas pelo timo como uma população distinta maturada de células T, as células Treg podem surgir, na periferia, pela conversão de células T CD4+CD25- em células T CD4+CD25+Foxp3 como resposta a estímulos ativadores e ao TGF-β. Isto só ocorre num intestino normal e pela sinergia de outras moléculas reguladoras como a IL-10 <sup>56,59,40</sup>. As células Treg desempenham um papel igualmente importante na manutenção da homeostasia e na prevenção da autoimunidade mas, na doença de Crohn, a sua função está alterada.

Além das funções já referidas para as células epiteliais (CEI) elas também podem desempenhar um papel importante na manutenção da tolerância aos comensais pelas particularidades que se verificam na expressão dos TLRs. Além dos já referidos mecanismos de tolerância do TLR4 nas CEI o TLR5 é expresso em maior quantidade na superfície baso-lateral celular para detetar apenas bactérias que invadam a barreira epitelial. O TLR9 numa posição baso-lateral origina a ativação do NFκB enquanto o TLR9 na superfície apical das CEI parece inibir a ativação do NFκB <sup>7,56</sup>. Estes factos confirmam a teoria de alguns autores, segundo a qual, a maioria das bactérias comensais não ativam o NFκB e pelo contrário algumas até restringem os sinais inflamatórios por esta via <sup>60</sup>.

Contrariamente a esta visão, segundo outros autores, a ativação do NFκB, pela flora comensal, pode ter funções benéficas. Na verdade, há evidências de que a ativação crónica do NFκB pela via da proteína de diferenciação mieloide MyD88 dependente da sinalização dos TLRs pela flora comensal pode ser benéfica para o intestino ao induzir a proteção do epitélio intestinal, por exemplo, pela estimulação da produção de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>) pelos miofibroblastos (figura 6) regenerando o epitélio e desta forma prevenindo a exposição às células T o que evita sua ativação <sup>15,56</sup>.

Além destes, existem muitos outros mecanismos responsáveis pela manutenção da tolerância à flora comensal (anexo 9) e aos antigénios alimentares, alguns têm origem em processos de defesa desenvolvidos pela própria flora comensal do intestino (anexo 10), outros derivam, como vimos, da organização estrutural e funcional do epitélio intestinal. Nos últimos anos ficou claro que existe uma resposta do sistema imune (IgA, Tregs) às bactérias comensais, contrariamente, à posição inicial que considerava a existência de uma “apatia” face aos acontecimentos que se desenrolam a nível da mucosa intestinal.

## CAPÍTULO VII

---

### 7.1 *Papel do Sistema Imune*

---

É incontestável a importância do sistema imune como contribuinte para a patogênese da doença de Crohn. Embora os mecanismos subjacentes a essa contribuição ainda permaneçam obscuros é consensual que o processo patológico consiste numa resposta imune aberrante dirigida contra os componentes da flora comensal<sup>5,45,56,61</sup>. O sistema imune foi dividido, classicamente, em inato e adaptativo<sup>57,61</sup>.

#### 7.1.1 *Imunidade Inata*

---

Durante anos o sistema imune inato foi ignorado não tendo sido atribuído um papel preponderante na patogênese da doença de Crohn. Mas, estudos recentes demonstraram que as suas alterações podem ter repercussões significativas na defesa do hospedeiro podendo inclusive induzir modificações no sistema imune adaptativo<sup>61</sup>.

No sistema imune inato do intestino estão incluídas a barreira epitelial e as células responsáveis pela fagocitose (macrófagos, células dendríticas e neutrófilos)<sup>61</sup>.

Recentemente, o conceito prevalente era de que, na doença de Crohn, os macrófagos e células dendríticas (CD) da lâmina própria tem um fenótipo ativado (anexo 11) e estão em maior número originando uma maior libertação de mediadores inflamatórios; histamina, quimioquinas, IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23, e moléculas de adesão (ICAM-1) e coestimuladoras (CD40, CD80, CD86 e o ICOS), necessárias à adesão das células em circulação ao endotélio ativado promovendo a agressão epitelial (úlceras), recrutamento de neutrófilos e permeabilidade vascular que permite uma 2ª invasão bacteriana perpetuando o processo inflamatório<sup>16,55</sup>. Nesta visão o papel central dos linfócitos T residia na perpetuação do processo inflamatório crónico após esta hiper reatividade inicial do sistema imune inato<sup>15,55</sup>.

Estes fatores inflamatórios subvertem a capacidade das células dendríticas (CD) para induzirem a diferenciação dos linfócitos T em Treg ou evitam que os efeitos reguladores dos Treg se exerçam sobre as funções de outras células T e do sistema imune inato<sup>56</sup>. O anexo 11 é uma representação esquemática desta visão de desregulação do sistema imune na doença de Crohn que admite uma hiper-reatividade do sistema imune inato.

Segundo esta hipótese o sistema imune inato é hiperativo no doente de Crohn e seria este excesso o causador da inflamação inicial destruidora dos tecidos da mucosa

intestinal que depois seria perpetuada por um sistema imune adaptativo descontrolado.

Este conceito baseia-se na elevada concentração de linfócitos com fenótipo Th1 nas lesões da mucosa intestinal e na eficácia do tratamento consistir em imunossuppressores <sup>32</sup> e, embora esteja ultrapassado, tem alguns pontos comuns (ex. fenótipo Th1) com o novo paradigma para a desregulação do sistema imune na doença de Crohn. Além disso, a existência de uma autoimunidade na doença de Crohn (ainda encontrada em muitas publicações como a causa major de destruição do tecido intestinal) serve como explicação <sup>8</sup> das múltiplas manifestações extraintestinais (MEI) observadas, embora a classificação da doença de Crohn, como uma doença autoimune, tenha perdido consistência <sup>8,32</sup> pois, apesar da existência de linfócitos T auto-reativos e de autoanticorpos a sua relevância patogénica não foi provada e nenhum dos autoanticorpos identificados é, clinicamente útil, no diagnóstico ou tratamento da doença de Crohn <sup>5,17</sup>. Apesar disso, a perda de tolerância a antigénios microbianos ubíquos pode ser responsável pela indução de uma reação autoimune cruzada originada pelo mimetismo entre o hospedeiro e os antigénios microbianos <sup>8,15</sup>.

As evidências que originaram a alteração deste paradigma, para o atual, já haviam sido identificadas pela observação de granulomas em doenças onde foi reconhecida a existência de uma imunodeficiência e do facto, consensual, de que, os granulomas, são uma característica da mucosa intestinal dos doentes de Crohn. Esta foi a primeira indicação de que a doença de Crohn poderia dever-se a uma deficiente resposta imune <sup>5,32</sup>.

Os granulomas formam-se em resposta a uma falha do sistema imune na remoção de material exógeno do organismo <sup>32</sup>. É o deficiente recrutamento de neutrófilos que origina um maior envolvimento dos macrófagos na fagocitose bacteriana <sup>5,32</sup> e a consequente formação de granulomas.

### *A doença de Crohn: Uma imunodeficiência!*

---

A observação central que fundamenta a hipótese da imunodeficiência é a menor acumulação de neutrófilos verificada nos doentes de Crohn e que se admite ser a causa da reduzida eliminação bacteriana <sup>45</sup>. Na origem deste facto está a deficiente produção de citocinas pelos macrófagos após estimulação bacteriana <sup>45</sup>. Este modelo admite a concorrência de outros fatores, para o agravamento do processo, como as alterações na barreira epitelial, e também a existência de alterações no sistema imune adaptativo que, como veremos, podem ser determinantes para a apresentação clínica final desta resposta imune inata deficiente <sup>45</sup>.

Atualmente, com a mudança de paradigma, já se admite a utilização de terapêuticas que estimulam o desenvolvimento do sistema imune inato (ex: administração de *Granulocyte macrophage colony-stymulating factor* - GM-CSF)<sup>61</sup>.

Mas, a consideração de que há uma deficiente produção de citocinas parece contraditória com a observação estabelecida de que, nas lesões da doença de Crohn ativa, os seus níveis estão elevados. Para justificar este facto o modelo atual considera que a fase de inflamação crónica é, temporalmente, distinta da resposta aguda inflamatória anormal que ocorre após a exposição inicial ao conteúdo do lúmen intestinal<sup>45</sup>.

Na ausência de um adequado recrutamento de neutrófilos vai haver a intervenção dos macrófagos com fagocitose e subsequente formação de granulomas<sup>45</sup>.

A ativação secundária de macrófagos vai resultar numa segunda onda de produção de citocinas pro-inflamatórias originando o recrutamento dos linfócitos com a característica polarização no fenótipo Th1. Nesta fase admite-se que, devido à densidade de células recrutadas, há uma produção de citocinas suficiente para gerar dano tecidual e sinais de inflamação sistémica<sup>45</sup>.

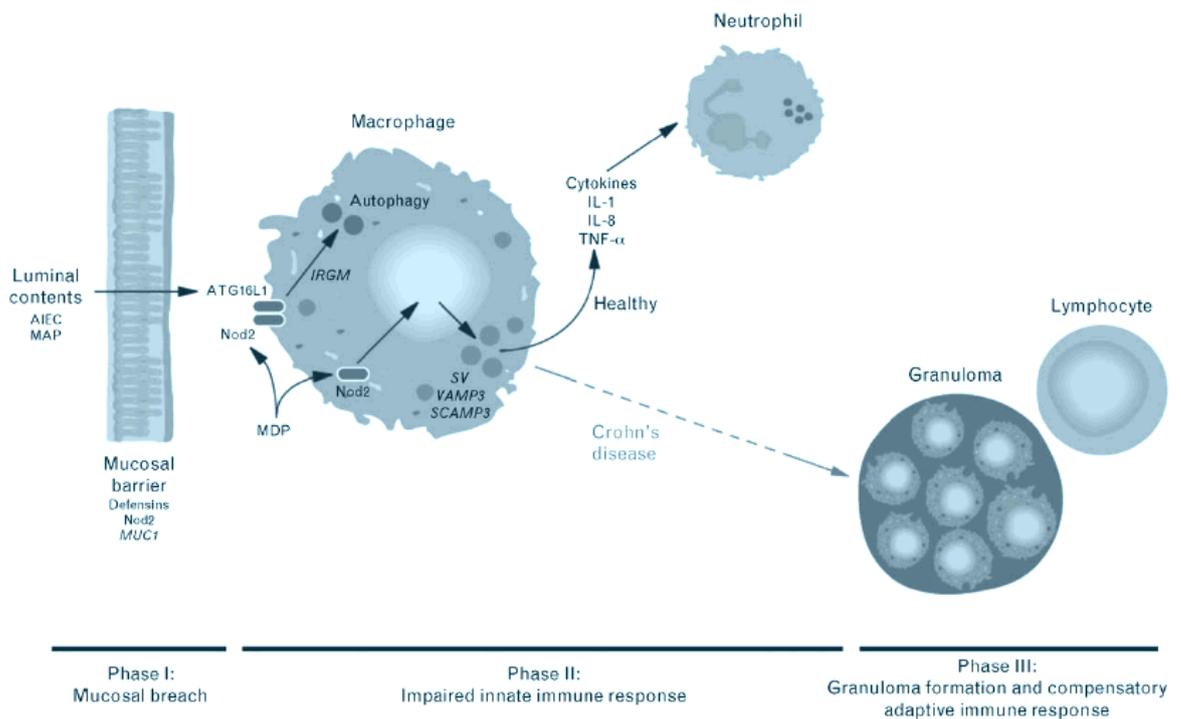


Figura: 7. Hipótese trifásica para a patogénese da doença de Crohn. *Fase I:* O conteúdo do lúmen intestinal atravessa a barreira epitelial tendo acesso aos tecidos subjacentes. *Fase II:* Os macrófagos residentes nos tecidos fazem uma tentativa de eliminação dos elementos estranhos segregando citocinas quimiotáticas para os neutrófilos e em simultâneo ativam a autofagia. *Fase III:* Quando o sistema imune inato é ineficaz (tracejado) os macrófagos agregam-se à volta do material estranho para formar um

granuloma protetor. Segue-se a ativação dos linfócitos com geração da inflamação crónica observada nas lesões da doença de Crohn ativa.

*AIEC, Escherichia coli; MAP, Mycobacterium avium subespecies paratuberculosis; MDP, muramildipeptideo.* Fonte <sup>45</sup>.

Esta segunda hipótese, admite que existe uma deficiente contenção bacteriana pelo sistema imune inato que permite uma exposição do conteúdo do lúmen intestinal ao sistema imune adaptativo e o desencadear subsequente de uma resposta adaptativa agressiva. Nesta teoria há uma deficiente eliminação bacteriana pelo sistema imune inato que predispõe à ocorrência de uma ativação crónica das células T. Esta hipótese da imunodeficiência tem sido contestada por duas razões principais; a primeira, pela ausência de infeções recorrentes relacionadas com o hipotético *deficit* imune e, a segunda, pela evidente eficácia da terapêutica imunossupressora na doença de Crohn.

O motivo pelo qual os doentes de Crohn conseguem debelar as habituais infeções oportunistas de fungos e bactérias e não conseguem controlar o conteúdo bacteriano intestinal pode residir no facto do conteúdo intestinal ter uma concentração bacteriana elevadíssima ( $10^{12}$  organismos/g de conteúdo intestinal) que ultrapassa a capacidade de controlo do sistema imune inato <sup>32,57,61</sup>. Embora existam evidências que indicam uma maior propensão dos doentes de Crohn para o desenvolvimento de quadros infecciosos <sup>32</sup>.

A noção atual é que a doença de Crohn deve ser vista com uma deficiência imunológica inata, sendo a inflamação crónica causada pela imunidade adaptativa tentando compensar essa deficiência inicial <sup>17,32,45</sup>.

A colite ulcerosa apresenta um quadro diferente onde o início da resposta inflamatória aguda é normal mas a sua resolução é retardada <sup>32,45</sup>.

### **7.1.2 Imunidade Adaptativa**

---

Como vimos, as teorias que advogavam a disfunção dos linfócitos T como o evento central para a patogénese da doença de Crohn estão a ser substituídas passando os linfócitos T a desempenhar um papel temporalmente secundário à formação de granulomas, que originam a ativação desses linfócitos T <sup>32,45</sup>. Mas, mesmo admitindo esta alteração no protagonismo do sistema imune adaptativo e em especial dos linfócitos T verifica-se que na DC as populações celulares de linfócitos T estão ativadas de uma forma aberrante <sup>61</sup>.

Nas doenças inflamatórias intestinais ativas o balanço entre reguladores e efetores está alterado, predominando as células efetoras sobre as reguladoras (Treg) <sup>58</sup>.

Após as várias vias de estimulação, induzidas pelas citocinas, as células T CD4+ imaturas diferenciam-se em várias linhagens celulares principais Th1, Th2, Th17 e Treg, caracterizadas pelo perfil de citocinas que produzem. A sua sobrevivência e diferenciação dependem da abundância relativa de citocinas reguladoras produzidas principalmente pelos macrófagos e CD<sup>8</sup>.

A DC apresenta um perfil de citocinas Th1 enquanto na CU é Th2.<sup>55,58</sup>

As células Th1 produzem várias IL (IL-2, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ ) que estimulam a ação de células citotóxicas T CD8+, macrófagos e linfócitos B<sup>55</sup>.

Uma expressão do TNF $\alpha$  e do Light (família TNF) estão aumentadas na mucosa intestinal de doentes de Crohn<sup>55</sup>. O TNF $\alpha$  afeta as tight junctions entre as células epiteliais com as conhecidas implicações na função barreira do epitélio intestinal<sup>62</sup>. A utilização de anticorpos contra o TNF $\alpha$ , como o *Infliximab*, mostrou diminuir as respostas típicas Th1 com subsequente cura clínica e endoscópica<sup>55</sup>.

Quadro 5: Citocinas na Doença de Crohn. Adaptado de:<sup>55</sup>.

<i>Citocinas da Resposta imune</i>	
<i>Inata</i>	IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27, TNF- $\alpha$ , Light, TL1 $\alpha$
<i>Adaptativa</i>	IL-5, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IFN $\gamma$ , TL1 $\alpha$

Na doença de Crohn as células dendríticas e outras APC produzem IL-12 e IL-23. Estes dois grupos de citocinas são importantes na patogénese da DC pois são responsáveis pela ativação das células Th1 e Th17, respetivamente<sup>8,58</sup>.

As células dendríticas e macrófagos ao produzir IL-23 vão amplificar a resposta dos tecidos às outras citocinas e induzem as células Th17 à produção de IL-17 e IL-22 (anexo 12). A IL-1 $\beta$  também induz a libertação de IL-17 pelas células Th17<sup>63</sup>.

A IL-23 produzida pelas APC promove o desenvolvimento de linfócitos T produtores de IL-17, IL-6 e TNF $\alpha$  (células Th17) por uma via distinta das vias Th1 e Th2 criando um novo eixo de resposta IL-23/IL-17. Estes linfócitos T induzidos pela IL-23 são altamente inflamatórios<sup>58</sup>. Após receber o estímulo da IL-23 os linfócitos T produzem IL-17 que ativa as células epiteliais, fibroblastos e células endoteliais. Por consequência a IL-17 aumenta a acumulação de neutrófilos e induz a CXCL8 (IL-8), GM-CSF, IL-6 e moléculas de adesão tais como a ICAM-1<sup>64</sup> e metaloproteinasas (MMP) que são mediadores essenciais da destruição tecidual<sup>65</sup>.

Admitindo esta terceira via de resposta imune, passa a ser a IL-23 e não a IL-12 a citocina essencial para o desenvolvimento da inflamação secundária nas DII.<sup>55</sup> Um estudo de Duerr *et al*<sup>54</sup>, como vimos, identificou um gene no cromossoma 1p31,

associado à doença de Crohn, que codifica o recetor para IL-23 (IL-23 R) que apresenta níveis de expressão aumentados nas células T<sup>55</sup>.

Recentemente, duas novas linhagens de células Thelper CD4+ foram descritas baseando-se na produção das suas respetivas citocinas, são elas, a Th9 e Th22 que, apesar da sua função, na doença de Crohn, não estar esclarecida, é provável que sejam importantes reguladores da inflamação crónica<sup>66</sup>.

Na doença de Crohn além da alteração de todos estes mecanismos as células T da mucosa intestinal apresentam uma resposta defeituosa à apoptose.

Em resumo, na doença de Crohn existe uma resposta imune inata deficiente, diminuto recrutamento dos neutrófilos e deficiente eliminação bacteriana que resultam da deficiente secreção de citocinas pelos macrófagos. Além destes mecanismos inflamatórios são detetadas inúmeras alterações no sistema imune adaptativo principalmente na população de células T a nível da sua atividade e resistência à apoptose. As lesões da barreira epitelial são potenciadoras do mecanismo inflamatório porque aumentam a exposição do conteúdo do lúmen intestinal ao sistema imune. Esta perspetiva recente deverá ter reflexos nas terapêuticas futuras que se advinham poder ser dirigidas ao sistema imune inato.

### 7.1.3 Apoptose Celular

---

A apoptose é um processo de suicídio celular programado fundamental para a homeostasia do sistema imune. Alterações na sobrevivência celular têm sido implicadas em diversas doenças humanas; cancro, infeções virais, desordens neuro-degenerativas e doenças autoimunes<sup>67</sup>. Uma vez que a morte programada de células controla o stock celular, um defeito na apoptose, pode resultar numa sobrevivência celular inapropriada e numa inflamação descontrolada.

Estudos mostraram que as células T de doentes de Crohn são resistentes à morte induzida pela privação do fator de sobrevivência IL-2, ligação antigénica do Fas (família TNF) e à exposição ao óxido nítrico (NO). Estas alterações estão associadas a um desequilíbrio do Bcl-2<sup>+</sup>/Bax<sup>+</sup> favorecendo a resistência à apoptose<sup>67</sup>.

A exposição contínua a antígenos é a norma para as células T da mucosa intestinal o que, provavelmente, explica porque de forma rotineira apresentam um elevado grau de apoptose quando comparadas com as células T sanguíneas mas, no doente de Crohn, há uma diminuição da expressão destes fatores ou uma resistência

intrínseca das células T à sua ação <sup>35</sup>. Verificou-se que as células T dos doentes de Crohn são significativamente resistentes à apoptose mediada pelo NO e pelo TNF $\alpha$  <sup>35</sup>.

A suscetibilidade reduzida das células T à apoptose, independentemente do tipo de sinal, aparentemente, não se verifica na colite ulcerosa <sup>35</sup>.

Estes estudos sugerem que a doença de Crohn apresenta também uma desordem de acumulação de células T na qual a velocidade de proliferação excede a sua destruição <sup>67</sup>.

#### 7.1.4 Marcadores serológicos na Doença de Crohn

---

O desenvolvimento da doença de Crohn está associado ao aparecimento sequencial no sangue de anticorpos contra antígenos microbianos. Entre eles, estão os Anticorpos Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) tornando-se, segundo alguns autores, os mais importantes e consistentes marcadores serológicos da doença de Crohn <sup>68</sup>.

Estão presentes em 60 a 70% <sup>17</sup> dos doentes de Crohn e em 20 a 30% dos seus parentes, mesmo saudáveis, enquanto na população controlo temos apenas 3 a 7% <sup>68</sup>.

Os anticorpos ASCA reconhecem as sequências de manose na parede celular dos *Saccharomyces cerevisiae*.

Verifica-se também, que 5 a 10% dos doentes de Crohn são positivos para o p-ANCA (anticorpo citoplasmático antineutrofílico perinuclear) supõem-se que por reação cruzada com antígenos bacterianos entéricos <sup>17</sup>. Os p-ANCA na DC estão associados a uma doença de Crohn, a nível do colón, semelhante à colite ulcerosa <sup>17</sup>.

Outros autores consideram marcadores serológicos da doença de Crohn os autoanticorpos anti célula calciforme, autoanticorpos pancreáticos e os autoanticorpos contra a isoforma 5 da tropomiosina, encontrada nas células epiteliais do cólon. Os anticorpos para os antígenos da membrana hemática realizam reações cruzadas com enteropatogénicos (ex: *Campylobacter*) e podem estar associados à anemia hemolítica na doença de Crohn <sup>17</sup>.

Mas, nenhum dos autoanticorpos identificados é, clinicamente, útil no diagnóstico ou tratamento da doença de Crohn <sup>5,17</sup> o que também retira influência à visão que classifica a doença de Crohn no grupo das doenças autoimunes.



## CAPÍTULO VIII

---

### 8.1 Barreira Epitelial

---

Num estado fisiológico normal as bactérias são mantidas afastadas do contacto com o sistema imune intestinal através da barreira física, constituída pela camada de muco, que reveste o epitélio apical das células epiteliais, pela própria camada de células epiteliais produtoras de defensinas  $\alpha$  e  $\beta$ , pelas *tight junctions* (TJ) (anexo 13) entre elas, e pelas imunoglobulinas IgA e IgG que sequestram e neutralizam os antigénios, bacterianos e alimentares, do lúmen intestinal <sup>18</sup>.

Nos doentes de Crohn alterações subtis da permeabilidade intestinal são verificadas mesmo em locais onde não existem sinais de agressão macroscópica <sup>69</sup>.

Verifica-se que uma permeabilidade intestinal aumentada antecede em aproximadamente 1 ano uma recaída da DC <sup>70</sup>. Foram verificados casos em que já havia alterações de permeabilidade 8 anos antes do início da DC <sup>69</sup>.

Ainda persistem dúvidas, sobre se será uma causa ou consequência, mas o consenso é que a disfunção na barreira epitelial reflete um evento inicial no processo patológico com condicionantes genéticos. Esta teoria fundamenta-se em vários factos como o elevado número de estudos que revelaram que 10% a 54% de parentes em primeiro grau de doentes de Crohn tem permeabilidade intestinal aumentada mesmo na ausência de sintomas. Outros estudos reforçam a importância dos fatores ambientais ao constatar uma elevada prevalência de alterações na permeabilidade intestinal dos cônjuges de doentes de Crohn <sup>23,69</sup>.

As TJ são cruciais para a manutenção da função da BE <sup>69</sup>. Os estudos mostram que alterações na regulação das proteínas (anexo 13) das *tight junctions* podem ser, pelo menos em parte, responsáveis pela alteração da função barreira epitelial <sup>56</sup>.

A IL-13 e o IFN $\gamma$  aumentam a expressão de proteínas como as claudinas e ocludinas intervenientes na formação do poro das TJ (anexo 13) com consequente aumento da permeabilidade <sup>56</sup>.

O TNF $\alpha$  e o IFN $\gamma$  afetam as TJ entre as células epiteliais (anexo14) <sup>62</sup>.

O TNF $\alpha$  e o IFN $\gamma$  ativam a MLCK nas células epiteliais (anexo 14). Esta ativação resulta na fosforilação da miosina com alteração dos componentes do citoesqueleto das TJ incluindo a redistribuição das ocludinas <sup>56</sup>.

Esta ativação pode ser inibida recorrendo a tratamento corticoide <sup>56</sup>.

Alterações nas células epiteliais ou das tight junctions entre elas, por alterações nas proteínas que constituem o seu citoesqueleto, são fatores major no aparecimento de disfunções da barreira intestinal e conseqüentemente na patogênese da DC. Os estudos feitos mostram que algumas destas alterações têm uma base genética <sup>70</sup>.

Mutações em alguns genes (anexo 7) podem ter efeitos nas funções barreira do epitélio intestinal. Dois membros da família dos transportadores de catiões (OTC), o *OCTN1* e o *OCTN2* desempenham um papel crítico na eliminação de catiões orgânicos, medicamentos e toxinas ambientais <sup>42,56</sup>.

O gene *MDR1* (multidrug resistant gene 1) que está envolvido na eliminação de produtos bacterianos, também se pensa ser chave neste processo. Embora o papel exato destas proteínas ainda não tenha sido demonstrado, ratinhos com deficiência genética no *MDR1* desenvolvem DII espontaneamente <sup>56</sup>.

Estudos sugerem que as variantes genéticas do gene *DLG5* (anexo 8) também são importantes na manutenção da barreira epitelial uma vez que este gene codifica a proteína DLG5 que pertence à família de proteínas estruturantes (MAGUK) associadas à membrana, responsáveis pela manutenção da estrutura celular epitelial e da conformação do citoesqueleto celular a nível das tight junctions <sup>11</sup>.

Adicionalmente, um outro facto que pode afetar a barreira epitelial é a indução da apoptose das células epiteliais que conduz a falhas na continuidade do epitélio. O TNF $\alpha$  e a IL-13 são indutores da apoptose das células epiteliais <sup>56</sup>.

## CAPÍTULO IX

### 9.1. As Influências dos Microrganismos na Doença de Crohn

#### 9.1.1 Microflora Intestinal

A microflora intestinal (figura 8) é constituída por um elevado número de bactérias essenciais para a manutenção da saúde do hospedeiro. A colonização do intestino humano começa com o nascimento, verificando-se muitas semelhanças entre a flora intestinal dos recém-nascidos e a flora vaginal materna, exceto se o parto for por cesariana. Constata-se que o primeiro ano de vida é o mais dinâmico na evolução e estabelecimento da flora bacteriana intestinal que depois se mantém mais estável<sup>71,72</sup>.

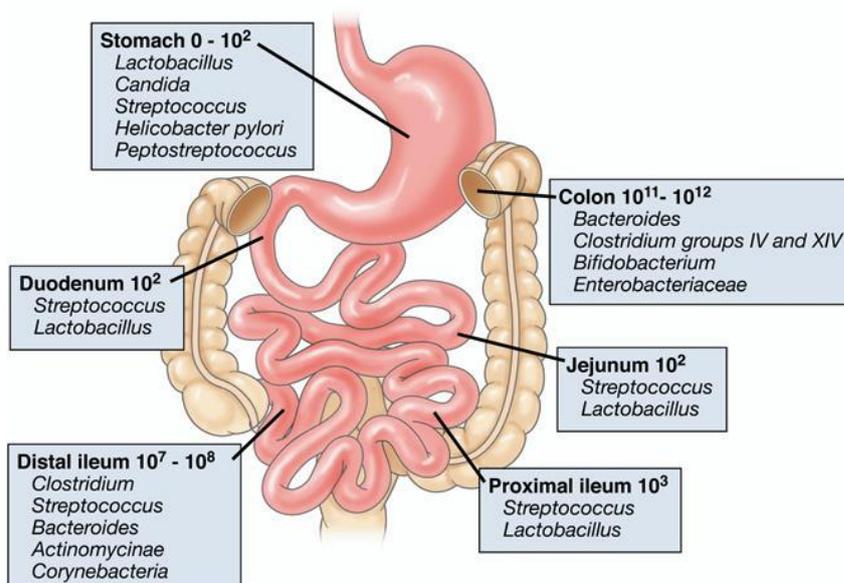


Figura 8: Distribuição dos diferentes tipos bacterianos pelo TGI. Fonte: <sup>15</sup>.

O ser humano é um autêntico reservatório de microrganismos que excedem em mais de 10x o número das suas próprias células. Embora esta microflora possa colonizar, praticamente, todas as superfícies do corpo humano expostas ao meio ambiente é no trato gastrointestinal que vamos encontrar a maior contribuição para estes números. O que já era esperado se pensarmos na grande superfície disponível (cerca de 200m<sup>2</sup>) equivalente a um campo de ténis. Estima-se que mais de 70% de todos os microrganismos no corpo humano estão no cólon<sup>15,72</sup>.

Estudos recentes revelam a existência de mais de 35.000 espécies e, apesar desta enorme variedade, constata-se que, apenas dois grupos são claramente dominantes. Mais de 99% de todos estes microrganismos pertencem a quatro divisões

bacterianas: Firmicutes (64%) e Bacteroidetes (23%) embora também sejam significativas as contribuições das Proteobacterias (8%) e Actinobacteria <sup>15,71,72</sup>.

Os géneros *Clostridium*, *Streptococcus* e *Lactobacillus* constituem os principais, seguidos pelas *E. coli* (Proteobacterias) e os géneros *Actinomyces*, *Corynebacterium* e *Bifidobacterium* que estão em menor quantidade <sup>15,72</sup>.

A distribuição desta flora intestinal não apresenta homogeneidade (figura 8). O número e a complexidade crescem do estômago para o cólon. Com diferentes grupos em maiores concentrações em diferentes locais. No intestino podemos encontrar também diferenças latitudinalmente. Pensa-se que a fina camada de muco que reveste as células epiteliais é responsável pelas diferenças significativas entre a microbiota presente no lúmen e a microbiota na superfície do epitélio intestinal ou na própria fina camada de muco <sup>71</sup>.

A microbiota intestinal representa uma barreira de defesa com variados efeitos protetores e metabólicos. Estes efeitos foram bem estudados em modelos animais desprovidos de flora intestinal, ratinhos “germ-free” (GF). O estudo de GF, confirma alterações a nível do sistema imune local e sistémico bem como alterações morfológicas no intestino e em outros órgãos originadas pela ausência da flora intestinal. Os animais sem microbiota contém números anormais de células do sistema imune e dos seus produtos, o baço e nódulos linfáticos estão incipientemente formados e Placas de Peyer subdesenvolvidas <sup>71,72</sup>. Verifica-se que o número de células produtoras de IgA também se encontra reduzido e as próprias imunoglobulinas A e B apresentam valores inferiores. As irregularidades estendem-se também ao perfil e número de citoquinas <sup>72</sup>.

Vários estudos com probióticos vêm comprovar a existência de espécies bacterianas com capacidade de ter um efeito inibitório na atividade de diferentes agentes patogénicos. Várias espécies de lactobacilos produzem substâncias antimicrobianas para um vasto leque de bactérias enteropatogénicas tanto gram + como gram - <sup>36,38</sup>.

Os *Lactobacillos* mostraram contribuir para a manutenção das *tight junctions* e promover o decréscimo da apoptose das células do epitélio intestinal <sup>71,36</sup>.

Independentemente destas variadas funções benéficas, pensa-se que os microrganismos constituintes da flora intestinal podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da DC, em hospedeiros geneticamente suscetíveis, ainda que não se conheça o seu papel específico.

### 9.1.2 A Importância das Bactérias na Patogénese das DII

Quadro 6: **Constatações que ligam a Microbiota Entérica à Patogénese da DC**

Ω Na DC há uma composição microbiana anormal <sup>15</sup> .
Ω Na DC a Microbiota intestinal apresenta uma reduzida diversidade <sup>73</sup> .
Ω A doença de Crohn está localizada, preferencialmente, nas regiões do intestino com maior concentração bacteriana, como o íleo terminal e cólon <sup>8,56</sup> .
Ω O desenvolvimento da DC está associado ao aparecimento sequencial no sangue de anticorpos contra antígenos microbianos <sup>68</sup> .
Ω Os doentes com DII apresentam um maior número de bactérias associadas à mucosa intestinal <sup>24</sup> .
Ω Na DC ativa há um aumento da invasão e translocação bacteriana <sup>15</sup> .
Ω Polimorfismos dos genes que codificam recetores bacterianos e dos genes responsáveis pelo “processamento” bacteriano estão associados à DC <sup>52</sup> .
Ω A diversão (por ex. por ileostomia) do conteúdo fecal previne e trata a doença de Crohn, voltando a inflamação após restauração do fluxo fecal intestinal <sup>18,32,56</sup> .
Ω Em modelos animais as bactérias comensais são necessárias para o desenvolvimento da DC <sup>56</sup> .
Ω Utilização de antibióticos no tratamento da DC <sup>2,15</sup> .

Detetaram-se grandes diferenças entre a flora intestinal de indivíduos normais e a flora intestinal dos doentes de Crohn (tabela 2).

Tabela 2: **Comparação entre a flora intestinal de indivíduos normais e DC** Fonte: <sup>71</sup>.

<b>Indivíduos Normais</b>	<b>Doentes de Crohn</b>
<b>Elevada biodiversidade</b>	Baixa biodiversidade
<b>Microbiota estável</b>	Disbiose
<b>Numero elevado de comensais</b>	Elevado número de patogénicos
<b>Elevada quantidade de Firmicutes</b>	Diminuição na quantidade de Firmicutes

Na doença de Crohn verifica-se uma redução da biodiversidade em cerca de 30% a 50% que resulta de uma diminuição de bactérias anaeróbias normais tais como *Bacterioides fragilis*, *Bacterioides vulgatus*, *Eubacterium* e *Lactobacillus* <sup>71,72</sup>. A biodiversidade é importante porque permite a existência de mecanismos redundantes responsáveis por assegurar processo metabólicos (quebra de nutrientes, etc.) e também contribui para a estabilidade das populações. Verifica-se que há uma redução das

bactérias do género *Clostridium* que são importantes na produção de butirato o que tem consequências a nível da estrutura do epitélio intestinal cujas células utilizam o butirato como principal nutriente <sup>74</sup>. Verifica-se também uma redução no probiótico *Faecalibacterium prausnitzii* <sup>71</sup>. A presença desta bactéria no íleon terminal está associada a uma redução do risco de recaídas após cirurgia. Na DC verifica-se igualmente, um consistente aumento na *Escherichia Coli* associada à mucosa intestinal. Esta *E. coli* apresenta um fenótipo aderente e invasivo que lhe permite a replicação dentro dos macrófagos com a consequente indução de granulomas <sup>68</sup>. Uma outra diferença verificada é o aumento de patogénicos tais como: *Pectinatus*, *Sutturella*, *Fusobacterium*, *Verrucomicrobium*, vários *Clostrodia*, *Mycobacterium parathuberculosis*, *M paramyxovirus*, *Listeria monocytogenes* e *Helicobacter hepaticus* <sup>68</sup>.

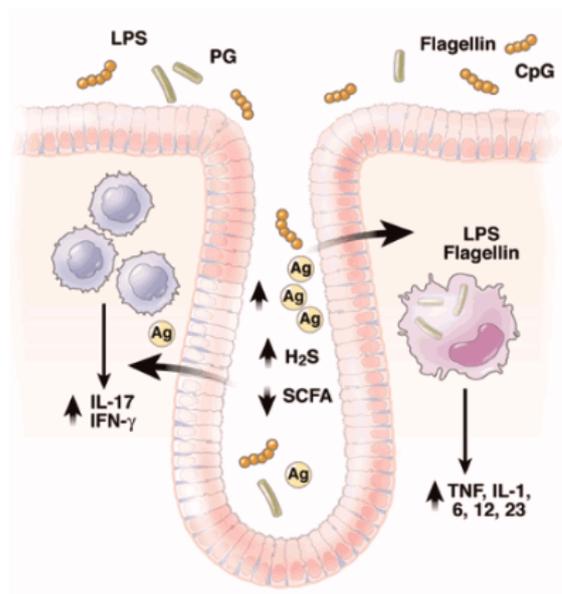


Figura 9. Disbiose. A menor concentração de bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta diminui a quantidade de butirato disponível como substrato energético para as células do epitélio intestinal reduzindo a sua capacidade de função barreira epitelial. De igual forma, as concentrações aumentadas de bactérias agressivas aumentam os adjuvantes e antígenos bacterianos que induzem uma resposta imune patológica ou aumentam a produção de metabolitos tóxicos como o H<sub>2</sub>S (gás sulfídrico) que, por sua vez, bloqueia o metabolismo do butirato e por consequência aumenta a permeabilidade intestinal. Destas alterações resultam processos que desencadeiam uma resposta inflamatória crónica em indivíduos suscetíveis como os doentes de Crohn. Fonte: <sup>15</sup>.

Estas modificações da flora intestinal conduzem à existência de uma disbiose (figura 9) com as conhecidas consequências a nível das alterações da permeabilidade intestinal que potenciam a desregulação da resposta imune. Ao considerar esta hipótese

etiológica para o desenvolvimento da doença de Crohn, não podemos excluir a possibilidade de que estas modificações se devam a alterações na dieta ou, simplesmente, serem uma consequência da inflamação própria da doença de Crohn e não a sua causa <sup>72</sup>. Há porém, uma forte evidência que suporta a teoria de que a doença de Crohn tem origem numa invasão da mucosa por bactérias vivas em que há uma deficiente eliminação pelo sistema imune inato que permite a replicação destas bactérias no interior dos macrófagos.

### 9.1.3 Agentes Patogénicos Específicos

---

No estudo das várias etiologias para o desenvolvimento da DC considerou-se a hipótese da DC ser causada por um infeção persistente de um microrganismo específico. Vários agentes patogénicos tais como: *Mycobacterium Avium Subspécies Paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia tracomatis*, *Escherichia coli*, *Cytomegalovirus*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* e, muitos outros, têm sido propostos como tendo um papel etiológico nas DII <sup>32,73</sup>.

#### 9.1.3.1 *Escherichia coli*

---

A *E. coli* (figura 10) é a espécie Gram negativa mais abundante numa microbiota gastrointestinal saudável. A primeira associação entre a *E. coli* e a DII foi sugerida em 1978 por Tabaqchali *et al.* <sup>75</sup> ao observarem elevados títulos de anticorpos contra antígenos O da *E. coli* nos doentes com DII <sup>73</sup>.

Ao pesquisar as *E. coli* portadoras dos marcadores de patogenicidade convencionais verificou-se que eram pouco frequentes e, assim sendo, pouco prováveis de representar um papel significativo na patogénese das DII.

Num estudo, em 1998, chave para a compreensão da influência da *E. coli* nas DII, foram isoladas, em grande quantidade, *E. coli* de

doentes de Crohn com uma habilidade aumentada para aderir às células do epitélio intestinal e com capacidade de destruir a barreira epitelial pela produção de  $\alpha$ -hemolisina. Esta *E. coli* apresenta um fenótipo aderente e invasivo que lhe permite a replicação



Figura 10: Coloração intensificada em microscópio eletrónico de transmissão (TME) da bactéria *Escherichia coli*. Fonte: <sup>90</sup>.

dentro dos macrófagos, de forma semelhante às Salmonelas, com a consequente indução de granulomas <sup>73</sup>. Perante este facto, foi proposto um novo tipo patogénico que refletisse esta *E. coli* “aderente e invasiva” (AIEC). Por técnicas de PCR verificou-se que, mesmo a mais invasiva das AIEC, não possuía nenhuma das características de virulência normalmente associadas às *E. coli* enteroinvasivas (EIEC), enteropatogénicas (EPEC) ou enterotoxigénicas (ETEC) <sup>73</sup>.

Num estudo, verificou-se que 57% das amostras de tecidos de doentes de Crohn possuíam esta *E. coli*, que foi observada, principalmente, em macrófagos, perto de úlceras, ao longo das fissuras, à volta de abcessos, dentro da lâmina própria e nos nódulos linfáticos mesentéricos <sup>73</sup>. Ainda não foi encontrado um genótipo específico que se possa correlacionar, intimamente, com este fenótipo das AIEC <sup>73</sup>.

Investigações subsequentes revelaram que além de se replicarem extensivamente nos macrófagos, sem induzir a sua morte, as AIEC também estimulam a libertação da IL-8 e de TNF $\alpha$  <sup>32,68</sup>. A maioria das AIEC associadas à doença de Crohn expressam *pilings* tipo 1 responsáveis pela adesão às CEACAM6 expressas no lado apical das células epiteliais a nível ileal <sup>68</sup>.

Verifica-se que as CEACAM6, agem como moléculas de adesão para a AIEC e estão, anormalmente, expressas nas células epiteliais dos doentes de Crohn tanto na mucosa normal como na mucosa inflamada <sup>68</sup>. Este aumento de expressão pode ser induzido pelo IFN $\gamma$  e TNF $\alpha$  e também pela própria AIEC o que indica que esta *E. coli* pode promover a sua própria colonização <sup>68</sup>. A presença desta bactéria e a sua habilidade para induzir a secreção de citocinas pro-inflamatórias, pelos macrófagos infetados, origina uma amplificação do seu efeito colonizador revelando o seu possível papel na inflamação crónica típica da doença de Crohn <sup>68</sup>.

### 9.1.3.2 *Mycobacterium Avium* Subespécies *Paratuberculosis*

---

O *Mycobacterium Avium* da subespécie *Paratuberculosis* (MAP) é um parasita obrigatório causador da doença de Johne em ruminantes e está presente na cadeia alimentar humana (carne, leite, água) <sup>34</sup>. A ligação entre a doença de Crohn e o MAP foi proposta, pela primeira vez, em 1913 por Dalziel, mesmo antes de haver uma descrição clássica para descrever a doença de Crohn. Ele notou semelhanças entre as desordens intestinais de ruminantes com a doença de Johne e os doentes de Crohn <sup>32,73</sup>.

Existem muitas inconsistências nos vários métodos de deteção do MAP, com relatos de falsos positivos, mesmo assim, é consensual que o MAP (figura 11) está

presente em algumas amostras de tecidos de doentes de Crohn, talvez, particularmente dentro dos granulomas <sup>73</sup>.

Existem várias teorias para o papel do MAP na doença de Crohn. Uma hipótese seria a infeção do MAP poder originar a doença de Crohn num grupo particular de doentes com predisposição genética <sup>34,32</sup>. Estes doentes com mutação *NOD2* apresentam um reconhecimento ineficaz do MAP e a mutação no gene de autofagia *IRGM* origina um prolongamento da sobrevivência do MAP nos macrófagos <sup>73</sup>. Outra hipótese seria o MAP, por ingestão, ir colonizar as úlceras dos doentes de Crohn sendo apenas um mero colonizador <sup>34</sup>.

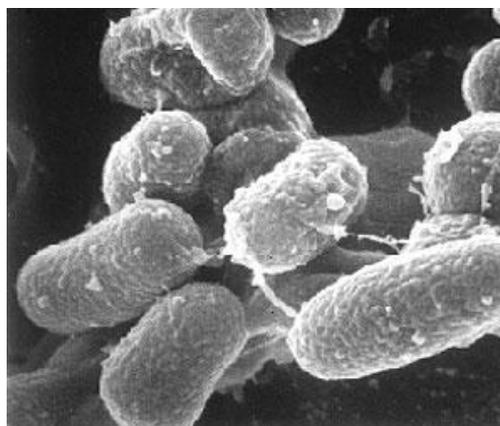


Figura 11: *Mycobacterium avium paratuberculosis* amplificado mais de 50.000 vezes por microscopia eletrónica. Fonte: <sup>91</sup>

Um facto intrigante está relacionado com a observação que os doentes de Crohn respondem positivamente às terapias imunossupressoras enquanto, em contraste, as infeções por *Mycobacterium tuberculosis* são exacerbadas por terapias anti-TNF ou terapia corticoide <sup>34</sup>.

O MAP pode atuar por um efeito patogénico indireto e só assim, pela falta de uma patogénica direta, se explicariam estes factos, uma vez que, mesmo as terapias que tem como alvo o MAP não conduzem à cura <sup>32,73</sup>.

Mediante a falta de consenso, apresentamos um resumo dos argumentos a favor (anexo 15) e contra (anexo 16) a participação do MAP no processo etiológico e patogénico da doença de Crohn.

### 9.1.3.3 Bactérias Psicrótricas

Uma publicação em 2003 na revista *Lancet* <sup>26</sup> faz referência a uma associação entre a refrigeração e a doença de Crohn. Segundo esta hipótese infecciosa referida como “Hipótese da cadeia fria” um grupo de bactérias, designadas bactérias psicrótricas, que tem a particularidade de existir e multiplicar-se em temperaturas entre – 1 e 10°C, são responsáveis pelo aumento da doença de Crohn <sup>42</sup>.

Bactérias patogénicas psicrótricas como a *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes* e *Clostridium botulinum* tem sido “incriminadas” na patogénese da

doença de Crohn em alguns estudos <sup>42,68</sup>. Ambas as espécies de bactérias podem ser encontradas numa grande variedade de alimentos, incluindo carnes e vegetais <sup>68</sup>.

A *Yersinia* é um patogénico entérico que origina uma grande variedade de sintomas clínicos, em virtude disso, em numerosos aspetos assemelha-se à reação inflamatória observada na doença de Crohn, podendo até observar-se granulomas em amostras histológicas, tornando difícil o diagnóstico diferencial <sup>[18]</sup>. A *Yersinia enterocolitica* invade as placas de Peyer originando microabcessos e úlceras no epitélio ileal. O mecanismo inflamatório é via ativação do NFκB com a subsequente produção de citocinas pro-inflamatórias. Vários estudos demonstraram a presença de *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* em amostras intestinais de doentes de Crohn <sup>68</sup>.

Desde que *Kobayashi et al* <sup>76</sup> mostraram que ratinhos deficientes no *NOD2* manifestavam suscetibilidade aumentada à infeção por *Listeria monocytogenes* a *Listeria* tornou-se um bom candidato a responsável pela inflamação presente na doença de Crohn. Esta descoberta está associada a níveis diminuídos de homólogos das defensas humanas nas células Paneth das criptas intestinais das cobaias <sup>48</sup>. A *Listeria monocytogenes* foi identificada nas lesões de doentes de Crohn por análises imunológicas mas há resultados contraditórios feitos por PCR <sup>68</sup>. São necessárias mais investigações.

Além da *Yersinia* e da *Listeria* outras bactérias psicrotrópicas como o *Clostridium botulinum* e o *Bacillus cereus* podem ter começado a ser ingeridas de forma crónica, no século XX, pelo aumento da refrigeração na preparação e armazenamento de alimentos sendo o frigorífico doméstico o último elo desta cadeia <sup>77</sup>.

#### 9.1.3.4 Vírus

---

O Paramixovírus, o Citomegalovirus (CMV) e o vírus *Epstein Barr* (VEB) têm sido implicados como possíveis agentes da doença de Crohn. Em investigações recentes, *Kruiningen e col* <sup>78</sup> procuraram DNA e RNA em tecidos de doentes de Crohn que suportasse uma etiologia viral.

O vírus *Epstein Barr* foi detetado em 15% dos doentes de Crohn apesar de existirem outros estudos onde DNA do *Epstein Barr* foi detetado em 50 a 81% dos tecidos de doentes de Crohn <sup>68</sup> sendo considerado um agente exacerbador da doença por alguns autores <sup>12</sup>.

O Citomegalovirus é um patogénico que invade as células epiteliais do cólon, especialmente durante um estado imunossupressivo, podendo induzir uma colite

infeciosa que agrava a DII mais do que poder ser considerado um desencadeador da inflamação <sup>68</sup>.

#### 9.1.3.5 Leveduras

---

O desenvolvimento da doença de Crohn está associado ao aparecimento sequencial no sangue de anticorpos contra antigénios microbianos. Entre eles estão os Anticorpos Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) tornando-se os mais importantes e consistentes marcadores serológicos segundo alguns autores <sup>68</sup>. Estão presentes em 60 a 70% <sup>17</sup> dos doentes de Crohn e em 20% a 30% dos seus parentes, mesmo saudáveis enquanto na população controlo temos apenas 3% a 7% <sup>68</sup>.

Vários estudos mostraram uma associação entre ASCA e as mutações NOD2 em doentes de Crohn, sugerindo que o mecanismo da reação imune pode começar pela falha do sistema imune inato em resposta aos antigénios fúngicos.

Estudos recentes poem em causa esta associação ao estudar populações com igual prevalência de ASCA apesar de possuírem valores de mutação NOD2 muito diferentes. *Seibold et al.* <sup>79</sup> sugeriram uma outra hipótese mais específica ao identificar um subgrupo de doentes de Crohn com positividade para o ASCA e mutações no gene *MBL*. O *MBL* é um componente do sistema imune inato que desempenha um papel importante na defesa contra antigénios contendo manose tais como os repetidos resíduos de manose característicos da superfície celular das leveduras <sup>68</sup>.

Outra hipótese resulta da constatação de que o epítotope para o anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* é a manose e que, este açúcar, é expresso por vários organismos incluindo a *Candida albicans* e o *Mycobacterium paratuberculosis* e dessa forma poderá ser algum destes o responsável pela formação do ASCA <sup>73</sup>.

Entre os vários agentes equacionados o MAP e a AIEC são os melhores candidatos para uma etiologia infecciosa para a doença de Crohn com base numa suscetibilidade genética responsável por uma defesa comprometida contra estas bactérias, permitindo que estes organismos invadam, sobrevivam e se reproduzam no interior das células do hospedeiro. Se os microrganismos referidos são os responsáveis pelo desenvolvimento da doença de Crohn ou se são apenas colonizadores inocentes da mucosa inflamada ainda é um assunto de controvérsia <sup>68</sup>.



## CAPÍTULO X

---

### 10.1 Opções Terapêuticas no Tratamento da Doença de Crohn

---

A Doença de Crohn, ainda, não tem uma cura médica ou cirúrgica <sup>1</sup>. A terapêutica médica da DC está sob evolução contínua relacionada com as novas terapias e com os objetivos que se pretendem alcançar. Os objetivos atuais são: a indução e/ou manutenção da remissão segundo determinados índices clínicos; a prevenção de complicações relacionadas com a doença ou com a terapia; manutenção ou melhoria da qualidade de vida e diminuição das indicações para cirurgia <sup>80</sup>.

Diversos fatores são condicionantes das opções terapêuticas a tomar, entre eles o fenótipo da doença; fatores individuais como o impacto no crescimento, estado nutricional, resposta e efeitos secundários a terapêuticas anteriores, aspetos emocionais e sociais, conhecimento da doença; eficácia e perfil de segurança dos fármacos <sup>1</sup>.

A DC, por definição, caracteriza-se pela imprevisibilidade onde períodos de remissão alteram com períodos de atividade. A atividade é um parâmetro crucial na avaliação dos DC que apresentam grande heterogeneidade nos mais diversos níveis. Em virtude disso, e pela falta de parâmetros biológicos que *per si* possam definir essa atividade houve necessidade de conjugar valores clínicos e laboratoriais que permitissem classificar o estado de atividade da doença. Um dos índices mais difundidos é o *Crohn Disease Activity Index (CDAI)* onde se avaliam o número de dejeções líquidas ou muito moles, existência de dores abdominais, bem-estar físico, presença de manifestações extraintestinais, terapêutica antidiarreica com loperamida ou opiáceo, existência de massa abdominal, perda ponderal (considerando-se  $CDAI < 150$  remissão,  $CDAI \geq 150$  doença ativa). Se pensarmos na subjetividade existente entre alguns destes sintomas podemos admitir que há doentes onde a sua sobrevalorização pode conduzir a terapêuticas desnecessárias. Embora, na verdade, estes parâmetros sejam pouco utilizados na prática clínica diária, pela sua complexidade, sendo reservados sobretudo para ensaios clínicos <sup>1</sup>.

Para além da classificação focada na atividade houve, perante a heterogeneidade da doença, a necessidade de uma classificação que permitisse a criação de subgrupos de doentes baseando-se na localização da doença, idade e comportamento. A classificação mais difundida, como vimos, é a *Classificação de Viena*, a qual, já foi alterada pela *Classificação de Montreal* <sup>19</sup>.

Atualmente, existe controvérsia na abordagem terapêutica entre a abordagem tradicional “step-up” e uma nova corrente que defende uma terapêutica “top-down”<sup>37</sup>. Na terapia “top-down” são utilizadas as terapêuticas mais “eficazes”, biológicas ou imunossupressoras, mesmo sem a utilização prévia de esteróides, com o objetivo de atingir uma remissão efetiva o mais cedo possível. A terapia “step-up” significa a utilização do “tratamento clássico” começando com os aminossalicilatos e terminado, se necessário, com imunossupressores e/ou terapia biológica<sup>81</sup>.

A abordagem terapêutica adequada, para a doença de Crohn, segundo as recentes *guidelines*<sup>2</sup> baseadas no consenso de 2010<sup>5</sup> publicado pela ECCO (European Crohn’s and Colitis Organization) que pode ser consultada em [www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines](http://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines) deve considerar fatores essenciais gerais tais como: a localização da doença ao nível do tubo digestivo (ileal, ileocólica, colónica, ou outra), o tipo de comportamento (inflamatório, estenosante, fistuloso) e o grau de atividade. Na prática clínica, em Portugal, e segundo a publicação<sup>1</sup> de 2007 do GEDII, que pode ser consultada em <http://gedi.med.up.pt/index.php/publicacoes.html> utilizam-se as linhas de conduta do *American College of Gastroenterology* disponíveis em <http://www.acg.gi.org/patients/patientinfo/ibdresources.asp> que recomendam uma abordagem terapêutica sequencial, de acordo com a gravidade da apresentação clínica e complicações associadas.

---

Tabela 3: **Categorias de gravidade/atividade da Doença de Crohn.** Fonte: <sup>1</sup>.

---

**Doença com atividade ligeira a moderada:**

Doentes em ambulatório que toleram a dieta oral, sem evidências de: desidratação, febre elevada, calafrio, prostração, dor abdominal à palpação, “massa” dolorosa, obstrução ou emagrecimento (< 10%).

**Doença com atividade moderada a grave:**

Doentes nos quais uma terapêutica instituída num contexto de doença de atividade ligeira a moderada não teve sucesso ou quando surja sintomatologia agravada, como febre, emagrecimento (>10%), dor abdominal espontânea ou à palpação; náuseas intermitentes ou vômitos (sem sinais de obstrução) ou anemia significativa.

**Doença com atividade grave a fulminante**

Doentes com sintomas persistentes apesar da introdução de corticosteroides em regime ambulatório, ou em caso de apresentação de febre elevada, vômitos persistentes, obstrução intestinal, dor abdominal à descompressão, caquexia ou evidência de abscesso.

**Remissão**

Doentes que se encontrem assintomáticos ou sem sequelas inflamatórias, incluindo doentes que responderam a terapêutica médica em fase aguda ou foram submetidos a intervenção cirúrgica sem evidência grosseria de lesão residual.

---

A abordagem terapêutica deve ser discutida com o doente <sup>[93]</sup>. Devem ser fornecidas informações escritas sobre a doença e sobre as opções terapêuticas. Também poderá ser útil, segundo estas *guidelines* o fornecimento de indicações onde os doentes podem obter informações adicionais (anexo 17) e estes devem ser ajudados na interpretação dessas informações.

Seguidamente, vamos analisar as diferentes opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da doença de Crohn fazendo ênfase às diferentes opções, segundo as categorias de gravidade e localização.

### 10.1.1 Cessação tabágica

---

Os hábitos tabágicos são um importante fator de risco ambiental na patogénese da doença de Crohn, embora os mecanismos pelos quais exercem essa influência ainda estejam a ser investigados. Como vimos, os fumadores tem um maior risco de desenvolver a doença e após o diagnóstico tem um pior prognóstico com uma maior possibilidade de necessitarem de ressecções cirúrgicas e, se mantiverem os hábitos tabágicos, tem maior risco de recorrências da doença <sup>27,29,31</sup>.

A cessação tabágica está associada a uma redução em 65% do risco de reativações quando comparados com os doentes de Crohn que mantem os seus hábitos tabágicos <sup>2</sup>. Estes valores estatísticos são similares aos obtidos com a terapia imunossupressora o que fundamenta a importância desta abordagem terapêutica <sup>2</sup>.

### 10.1.2.1 Nutrição

---

A deficiente nutrição no doente de Crohn pode ser consequência de inúmeros factos intrínsecos às alterações das capacidades absorptivas do intestino (por exemplo por alterações na sua extensão e nas suas propriedades de absorção), e por factos extrínsecos à mucosa intestinal, relacionados por exemplo com a terapêutica medicamentosa utilizada na doença de Crohn.

A malnutrição no doente de Crohn tem uma origem multifatorial <sup>2</sup> e, por isso, é importante ter acesso à sua avaliação inclusive pelo IMC ou utilizando “ferramentas” como MUST (*Malnutrition Universal Screening Tool*) que pode ser acedido em [www.bapen.org.uk](http://www.bapen.org.uk). A utilização do MUST para determinação do risco de malnutrição é rápida, fácil e reprodutível.

### 10.2.1.1 Suporte Nutricional

---

Variadas informações e conselhos nutricionais podem ser consultadas em [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg032fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg032fullguideline.pdf)

#### *Micronutrientes*

Deve ser dada especial atenção aos *deficits* nutricionais de elementos como o cálcio, vitamina D e outras vitaminas lipossolúveis, zinco, ferro, e especialmente, nos doentes que tiveram recessão ileal devem ser avaliados os valores da vitamina B12<sup>2</sup>.

#### *Macronutrientes*

Em determinadas situações específicas poderá ser necessário a administração proteica e suporte calórico podendo ser necessária inclusive recorrer à nutrição parentérica. Na Europa aproximadamente 20% dos doentes que fazem nutrição parentérica em casa são doentes de Crohn<sup>2</sup>.

Para os doentes com nutrição oral não existem recomendações específicas no sentido da adesão a determinada dieta mas, variados estudos, apontam a existência de vantagens na utilização de alguns nutrientes específicos. Os mais importantes são os ácidos gordos polinsaturados (PUFA)<sup>1</sup>.

#### *Ácidos gordos polinsaturados (PUFA)*

---

Os lípidos da dieta são um dos substratos mais ativos na modulação da resposta imune, inclusive, a composição lipídica da membrana celular é modificada por alterações na sua dieta<sup>58</sup>. Os ácidos gordos  $\omega$ -6 da dieta podem ser convertidos em ácido araquidónico um importante precursor de prostaglandinas e leucotrienos intervenientes na inflamação e subsequente destruição do tecido intestinal. Na população ocidental estima-se um aporte diário de ácido araquidónico da ordem dos 50 a 300mg/dia<sup>82</sup>.

Estudos em animais mostram que um aumento na disponibilidade de ácidos gordos  $\omega$ -3 (ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido docosahexanoico (DHA)) na dieta (por exemplo através de óleos de peixe) origina uma diminuição da proporção de ácido araquidónico ( $\omega$ -6) em favor dos  $\omega$ -3 nas membranas das células do sistema imune, havendo menos substrato disponível para a síntese de eicosanóides inflamatórios. Estes efeitos foram observados nos neutrófilos, monócitos e linfócitos T e B<sup>82</sup>.

Vários estudos evidenciam os efeitos benéficos dos ácidos gordos  $\omega$ -3 (LC-PUFA) na diminuição da inflamação<sup>58</sup>. Os ácidos gordos polinsaturados  $\omega$ -3 foram considerados antagonistas do ácido araquidónico e entre os vários ácidos gordos  $\omega$ -3 os EPA e DHA foram considerados os mais potentes<sup>82</sup>.

### 10.1.2.1.2 Terapias Nutricionais

Segundo as, *guidelines* referidas para o tratamento das DII em adultos, a nutrição entérica exclusiva (EEN) altera a resposta inflamatória na doença de Crohn e pode constituir uma terapia útil. Na doença de Crohn a EEN administrada usualmente durante 3-6 semanas é uma alternativa terapêutica à administração corticóide na doença de Crohn ativa<sup>2</sup>.

Não foram efetuados estudos comparativos da eficácia da EEN na doença de Crohn ativa em comparação com a nutrição oral. Entre outras, relacionadas com a técnica, a desvantagem principal da nutrição entérica exclusiva está relacionada com o facto de não resolver os problemas de intolerância oral<sup>2</sup>.

### 10.1.2.1.3 Probióticos e Prebióticos

Admitindo que nas etiologias propostas para a doença de Crohn estão incluídas alterações da microflora intestinal tais como a diminuição da biodiversidade e o aumento de microrganismos patogénicos, tornam-se óbvias as vantagens da utilização dos probióticos e prebióticos<sup>58</sup>.

Os probióticos são suplementos orais de organismos vivos que modificam de forma benéfica o ecossistema do hospedeiro<sup>1</sup>. Entre os probióticos mais utilizados estão estirpes de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Sacharomyces*<sup>65</sup>.

Além destas, outras bactérias estão associadas a atividade probiótica mas, para aplicação clínica, as estirpes bacterianas tem que resistir aos sais biliares e ao meio ácido gástrico mantendo-se metabolicamente ativas o suficiente para antagonizar as bactérias patogénicas e em simultâneo serem seguras para uso humano<sup>81</sup>.

Tabela 4: **Mecanismos de Ação dos Probióticos** Adaptado de: <sup>38</sup>.

Inibição de Bactérias Patogénicas	Melhoria da Função Barreira Epitelial	Imunorregulação
↓ pH do lúmen	↑ SCFA (butirato)	↑ IL-10, TGFβ
↓ proteínas bactericidas	↑ recuperação	↓ TNF, IL-12
↓ locais de ligação epiteliais	↑ produção de muco	↓ proliferação das células T
↓ Invasão epitelial	↓ apoptose	↑ apoptose das células Th1
↑ β-defensinas	↑ integridade da barreira	↑ IgAs
		↓ NFκB

Entre outros efeitos (anexo 18) os probióticos aumentam a integridade da barreira epitelial, a sobrevivência das CEI, a produção de mucina e defensinas, estimulam a imunidade inata, aumentam a produção de citocinas protetoras (IL-10 e TGFβ) inibindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias (TNFα, IL-12, IFNγ)<sup>39,40</sup>.

Os prebióticos são carboidratos de cadeia curta (FOS fruto-oligossacarídeos e GOS galacto-oligossacarídeos) utilizados para estimular a proliferação, crescimento e atividade da microbiota intestinal. Os efeitos dos prebióticos relacionam-se com a indução da produção de SCFA que são importantes mediadores da supressão da inflamação intestinal<sup>58</sup>.

A utilização de probióticos e prebióticos nas DII com o objetivo de manipular a microbiota intestinal pode ser uma abordagem terapêutica eficaz e sem efeitos secundários mas ainda não há uma evidência clara que suporte o papel dos probióticos na manutenção da doença de Crohn em remissão<sup>2</sup>.

#### **10.1.3.1. Medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Crohn**

---

A terapia na doença de Crohn está em evolução contínua. Seguidamente vamos apresentar uma revisão sumária dos principais medicamentos utilizados.

##### **10.1.3.1.1 Salicilatos (sulfassalazina e os 5-aminossalicilatos)**

---

A terapêutica da DII começou em 1942 com a introdução da sulfassalazina (SFS)<sup>1</sup>. A SFS foi o primeiro salicilato desenvolvido, com propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias. Ao ser utilizada, inicialmente, em doentes com artrite reumatoide verificou-se melhorias nas queixas dos doentes que simultaneamente padeciam de colite ulcerosa. Em virtude desta descoberta passou a ser utilizado na DII. A SFS atinge o colón em 90% na forma intacta onde, por ação da flora intestinal, é dividida nos seus dois componentes a sulfapiridina e o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA/messalazina). Uma vez no cólon a sulfapiridina é absorvida e sofre metabolização hepática, incluindo a N-acetilação, e depois é excretada na urina sob a forma de *sulfamida* livre ou seus derivados. O metabolismo hepático da SFS é geneticamente determinado (acetiladores lentos e rápidos) e responsável pela maior ou menor concentração sérica da sulfapiridina livre o que é determinante nos efeitos secundários<sup>1</sup>.

Apesar de algumas contradições permanece o conceito de que a metade ativa da molécula de SFS é o 5-ASA e que o efeito é tópico<sup>1</sup>. A ação do 5-ASA nas células epiteliais reflete-se a nível dos mediadores lipídicos da inflamação, favorecendo a eliminação de radicais livres de oxigénio e células mediadoras do processo inflamatório, inibindo a quimiotaxia dos leucócitos e a síntese de citocinas como a IL-1<sup>2,58</sup>. Os salicilatos e seus derivados possuem atividade antagonista do fator de ativação plaquetária (PAF) provocando a inibição da sua síntese e este efeito anticoagulante tem sido reconhecido como importante inibidor da inflamação intestinal<sup>58</sup>.

Os efeitos secundários aparecem entre 10 a 45% dos doentes e estão relacionados com o fenótipo do doente em relação à acetilação hepática da sulfapiridina, e podem ser reduzidos ou evitados com o aumento gradual da dose. Passam por; febre, mal-estar geral, náuseas, vômitos, mal-estar epigástrico, cefaleias e diarreia. Além disso, a diminuição da absorção do ácido fólico pode determinar o aparecimento de anemia macrocítica, pelo que se aconselha a administração simultânea de ácido fólico. Além de efeitos na espermogénese, com infertilidade e oligospermia, outros efeitos idiossincráticos foram descritos <sup>1</sup>. Apesar disso, as formulações com 5-ASA podem ser administradas durante toda a gravidez pois tem uma baixa passagem transplacentária <sup>81</sup>.

Após demonstração que os principais efeitos secundários se deviam à sulfapiridina e que o 5-ASA era a parte ativa, a investigação evoluiu no sentido de encontrar formulações capazes de entregar o 5-ASA nos locais pretendidos, uma vez que, quando administrado via oral é rapidamente absorvido no intestino delgado proximal.

As formas orais incluem formulações de libertação dependente do pH (Asacol®, Salofalk®), formulações de libertação prolongada (Pentasa®) e libertação dependente da cisão enzimática bacteriana no intestino grosso (Salazopirina EN®) <sup>2</sup>. Os salicilatos também podem ser administrados na forma líquida ou em espuma, em enemas ou supositórios <sup>2</sup>.

Segundo as *guidelines* actuais baseadas nas evidências, a terapia de primeira linha com 5-ASA não se justifica na doença de Crohn ileocólica ativa <sup>2</sup>. Os estudos controlados com Pentasa® a 4g/dia mostraram uma redução do CDAI de pouco significado clínico em comparação com o placebo <sup>2</sup>. Mas, uma dose oral de 4 a 6 g/dia de 5-ASA é eficaz na indução da remissão da doença de Crohn a nível do cólon <sup>1,2</sup> embora, também existam relatos contraditórios. Na manutenção da doença de Crohn em remissão o 5-ASA não mostrou ser superior ao placebo <sup>2,37,81</sup> especialmente se a remissão for pós-cirúrgica ou induzida por terapia corticoide <sup>2,37</sup>.

Em resumo, apesar das contradições, podemos utilizar estas diferentes formulações de 5-ASA para o tratamento da doença de Crohn ativa ligeira a moderada que, embora menos eficazes do que o budesonido, podem ser a escolha razoável para uma terapia de primeira linha, ficando a sulfassalazina reservada para a doença de Crohn predominantemente colónica e a messalzina em formulações de libertação dependentes do pH ou do tempo reservadas para doentes com comprometimento ileal. Enquanto terapia de manutenção, os salicilatos têm um comportamento menos promissor <sup>37</sup>. Existem relatos que suportam a utilização do 5-ASA na indução e manutenção da remissão na CU mas a sua eficácia no tratamento da doença de Crohn não está clara <sup>37</sup>. O 5-ASA é o tratamento standard para a CU mas não para a doença de Crohn <sup>81</sup>.

#### 10.1.3.1.2 Antibacterianos

---

Os antibióticos têm um papel importante no tratamento de complicações secundárias das DII como os abscessos e o supercrescimento bacteriano <sup>2</sup>. Os antibióticos de largo espectro são amplamente usados no tratamento da doença de Crohn mas esta utilização ainda não é fundamentada em estudos controlados <sup>65</sup>.

O metronidazol foi o antibiótico mais investigado, estudos mostraram que é eficaz no tratamento da doença de Crohn colónica e ileocólica mas não para a ileítica. Infelizmente, o metronidazol tem numerosos efeitos secundários incluindo náuseas, anorexia, alterações do paladar, dispepsia, e neuropatia periférica, que limitam o seu uso em aproximadamente 20% dos doentes. Verificou-se que o metronidazol é efetivo para doentes que falharam na resposta à sulfassalazina <sup>36</sup> e ensaios no início dos anos 80 relatam a eficácia do Metronidazol na cicatrização de fístulas perianais <sup>37</sup>.

A utilização de antibióticos em monoterapia não é eficaz devido ao desenvolvimento de resistências além da possibilidade de originar o supercrescimento de bactérias patogénicas como o *Clostridium difficile* <sup>73</sup>.

A combinação de ciprofloxacina com metronidazol mostrou eficácia comparável à terapia corticosteroide na indução da remissão revelando que esta combinação antibiótica é uma potencial alternativa ao tratamento corticoide na fase aguda da DC. A ciprofloxacina (1g/dia) quando foi comparada com a messalazina (4g/dia) os resultados mostraram eficácia semelhante revelando-se uma terapia alternativa para a DC ativa. A combinação de metronidazol e ciprofloxacina resultou em melhorias em 64% dos doentes e em 21% verificou-se o encerramento das fístulas, infelizmente muitas delas revelam tendência para recorrência após cessar o tratamento <sup>36</sup>.

Os mecanismos de ação dos antibióticos são vários, alguns, como o metronidazol tem efeitos no sistema imune inato como a redução do recrutamento de neutrófilos <sup>73</sup>.

#### Quadro 7: Possíveis Mecanismos de Ação da Terapia Antibiótica. Adaptado de: <sup>1</sup>.

- Erradicação dos antigénicos bacterianos
- Eliminação do supercrescimento bacteriano
- Redução das toxinas bacterianas pró-inflamatórias
- Potenciais propriedades imunossupressoras dos antibióticos.

Estudos recentes com administração de Ornidazol durante 1 ano mostraram eficácia na prevenção de recorrência clínica e endoscópica na zona terminal do íleon <sup>36</sup>.

### 10.1.3.1.3 Corticosteróides Sistémicos

---

A terapêutica com corticosteróides só se iniciou nos anos 50<sup>1</sup>. Os corticóides diminuem a resposta inflamatória, independentemente da origem desencadeante, o que explica o seu sucesso num elevado número de doenças inflamatórias<sup>1</sup>. O mecanismo de ação envolve a sua ligação aos recetores dos glucocorticoides que se encontram na maioria das células<sup>37</sup>. A resposta à corticoterapia depende da propriedade dos recetores onde se ligam, da concentração desses recetores nas células e da afinidade do fármaco para esse recetor, resultando num amplo conjunto de efeitos, mas destacam-se os seus efeitos nos leucócitos e células endoteliais<sup>1</sup>.

Os corticoides difundem-se para o citoplasma onde formam complexos recetor-corticoide, com obtenção de um dímero capaz de atravessar a membrana nuclear, este complexo ativo pode, no núcleo, interferir com os nucleótidos (ação genómica dos corticoides). Este dímero pode ligar-se também a fatores transcricionais, como o NFkB. (efeito não genómico) originando a sua retenção no citoplasma celular. Por efeitos genómicos os corticóides reduzem a produção de ácido araquidónico e inibem a síntese de leucotrienos, prostaglandinas e do fator ativador plaquetar (PAF)<sup>1</sup>. A ação dos corticoides tem como resultado final a supressão dos mediadores celulares da inflamação, as citocinas, supressão do metabolismo do ácido araquidónico e indução da apoptose dos linfócitos<sup>1,2</sup>. Outros efeitos como a retenção de cálcio na célula, diminuição da secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) podem fazer parte de ações secundárias que, muitas vezes, dificultam a adesão à terapêutica<sup>1</sup>. Os glucocorticoides podem ser administrados na doença ativa durante a gravidez porque apesar de passarem a barreira placentária não foram registadas evidências de efeitos teratogénicos<sup>81</sup>.

Os corticosteroides estão indicados para a DC moderada a grave ou para pacientes que não respondem à terapia de primeira linha. Contudo, apesar dos corticosteroides suprimirem a inflamação aguda são ineficazes como terapia de manutenção e o seu uso prolongado está associado com toxicidade inaceitável e altas taxas de recorrência<sup>2,65</sup>.

Dosagens de prednisolona de 40-60mg/d ou 1mg/Kg por dia, oralmente, são o suficiente para indução da remissão. Após a indução da remissão a dose de esteroides deve ser reduzida. Antes do início do tratamento deve ser excluída a presença de abscessos. Além disso, nos doentes submetidos a tratamento superior a 30 dias devem ser realizados testes à ACTH antes de começar a reduzir a dosagem esteroide<sup>81</sup>.

Todos os pacientes tratados com terapia corticóide devem adicionalmente receber Vitamina D e Cálcio para evitar perda óssea<sup>81</sup>.

A necessidade de utilização de esteroides pode ser considerada o ponto de viragem no tratamento da doença de Crohn, a partir do qual, se inicia um percurso mais complexo que incluirá, possivelmente, necessidade de cirurgia ou a adição de agentes imunomoduladores <sup>37</sup>.

Estudos demonstram que um ano após o início da administração de corticosteróides apenas 32% dos DC estão livres desta terapia sem recurso a cirurgia. O que realça a importância do estabelecimento de uma alternativa terapêutica após a remissão induzida por corticosteróides. Para os doentes dependentes de corticosteróides os imunomoduladores (azatioprina e mercaptopurina) são agentes efetivos para a manutenção da remissão <sup>65</sup>.

#### **10.1.3.1.4 Corticosteroides não sistémicos**

---

Dados os efeitos adversos associados à ação sistémica dos corticoides, foram desenvolvidos corticoides tópicos que atingem altas concentrações lúmenais devidas à sua baixa absorção, como é o caso do budesonido. O budesonido um glucocorticoide sintético com ação tópica, está disponível em duas fórmulas orais: cápsulas com libertação pH dependente (Budosan®); cápsulas de libertação ileal (Enterocort®) <sup>1</sup>.

A utilização de budesonido em formulações libertação retardada ou prolongada que libertem este potente corticoide no íleon e/ou no cólon direito, tem menores efeitos secundários sistémicos. O budesonido constitui uma terapêutica eficaz e segura para indução da remissão da doença ileal e do cólon proximal com atividade ligeira a moderada. Embora a terapia corticoide tenha sucesso na resposta sintomática não foi confirmada uma associação à cura da mucosa intestinal <sup>2</sup>.

O budesonido foi associado a menores efeitos secundários corticoides e reduzida incidência de “moon facies” e comprometimento adrenal, apesar disso, na maioria dos estudos mostrou-se ineficaz, tal como as outras formulações corticoides, na manutenção da remissão <sup>37</sup>.

#### **10.1.3.1.5 Azatioprina**

---

A imunomodulação com azatioprina foi lançada no início da década de 70 <sup>1</sup>. A 6-mercaptopurina (6-MP) e o seu profármaco AZA são análogos da purina que são convertidos no nucleótido 6-tioguanina (6-TG). Os metabolitos terapêuticos ativos interferem com a síntese do ácido nucleico, exibindo efeitos anti-proliferativos nos linfócitos ativados e, recentemente, foi mostrado que também induzem a apoptose <sup>37</sup>.

O AZA e a 6-MP são efetivos tanto na indução como na manutenção da remissão da doença de Crohn <sup>2,8</sup> embora o seu efeito benéfico máximo só possa ser evidente passados 3 meses <sup>8</sup>. Por este facto o uso desta medicação no estado ativo da doença é mais eficaz se for utilizado em simultâneo um outro regime indutor como o esteroide.

Há também evidências que o AZA é efetivo como terapia de manutenção pós operatória. O tratamento com 6-MP ou AZA é, usualmente, de duração indefinida para pacientes que respondem ao tratamento e que suportam os efeitos secundários <sup>37</sup>.

As reações adversas surgem em 20% dos doentes. As mais comuns são reações alérgicas (febre, artralgia, rash) que surgem, caracteristicamente, após 2 a 3 semanas de tratamento e cessam, rapidamente, após retirada da terapia <sup>2</sup>. Podem surgir outros efeitos que incluem; náuseas, pancreatite e leucopenia que foi associada a um aumento do risco de linfomas e de infeções por herpes, papiloma vírus, infeções do trato respiratório superior <sup>2,37</sup>.

O efeito e a toxicidade do AZA/MP é potenciado pela administração concomitante de alopurinol (Zyloric®) devendo por isso ser evitada a sua terapêutica em simultâneo <sup>2</sup>.

#### **10.1.3.1.6 Metotrexato**

---

O metotrexato (MXT) é um análogo folato e um inibidor reversível competitivo da hidrofolato reductase (DHFR). O metotrexato interfere com a síntese do DNA e tem ainda múltiplos efeitos anti-inflamatórios incluindo o decréscimo da produção de citocinas pró-inflamatórias, eicosanóides e a apoptose de linfócitos <sup>2,80</sup>.

O MXT é indicado para a indução e manutenção da doença de Crohn em remissão podendo ser associado à cura da mucosa intestinal <sup>2</sup>. Atualmente, o MXT está posicionado como imunossupressor de segunda linha em doentes que foram intolerantes ou resistentes à terapia com AZA ou MP <sup>2,8</sup>. A sua administração parenteral (subcutânea ou intramuscular) pode ser mais eficaz do que a terapia oral. Os estudos em AR mostraram que a administração parenteral pode ter eficácia superior à oral na manutenção da remissão, verificou-se também que a administração subcutânea pode ser tão eficaz como a intramuscular <sup>2</sup>.

Os efeitos secundários iniciais, que surgem em 27-49% dos doentes, são as manifestações gastrointestinais (náuseas) mas a coadministração de ácido fólico 5mg (uma vez por semana, 3 dias depois do MXT) limita os efeitos de náusea, vômitos, diarreia e estomatite. A sua utilização prolongada pode ser responsável por hepatotoxicidade, pneumonia e infeções oportunistas <sup>2</sup>. Pelos seus efeitos embriotóxicos

o MXT está completamente contraindicado na gravidez e o uso em mulheres em idade fértil deve ser condicionado<sup>8</sup>.

#### **10.1.3.1.7 Mycofenolato mofetil**

---

O Mycofenolato mofetil é um pro-fármaco do ácido micofenólico que além de inibir a síntese dos nucleótidos com guanosina interferindo, diretamente, com a atividade das células T e B, também inibe o crescimento do músculo liso intestinal e a síntese de fibronectina e, dessa forma, teoricamente, pode diminuir a formação de estenoses<sup>37</sup>.

#### **10.1.3.1.8 Tacrolimus**

---

O Tacrolimus (inibidores da calcineurina) é um antibiótico macrólido usado inicialmente para prevenção de rejeição de enxertos. Similar à ciclosporina, liga-se à calcineurina e suprime a transcrição de células T ativadas levando a um decréscimo de citocinas pró-inflamatórias como a IL-2, TNF $\alpha$  e o INF $\gamma$  e também induz a apoptose das células T, modifica também a expressão da IL-10 e TGF $\beta$ . Estudos recentes mostram resultados promissores no Crohn fistulizante e que não responde à terapêutica. Tem sucesso também no tratamento de algumas manifestações extraintestinais<sup>37</sup>.

#### **10.1.3.1.9.1 Terapia Biológica**

---

Embora as previsões levem a pensar que inúmeras terapias biológicas surjam nos próximos anos focadas na genética, nos ácidos nucleicos, hormonas de crescimento e vacinas, atualmente, a prática clínica ainda consagra predominantemente proteínas de administração intravenosa ou subcutânea, com ação inibidora de citocinas com propriedades inflamatórias, como o TNF $\alpha$ <sup>65</sup>.

Os antagonistas do TNF $\alpha$  podem ser divididos em dois grupos; anticorpos neutralizantes do TNF $\alpha$  (infiximab e adalimumab) e recombinantes dos seus recetores (etanercept). Mas, nos ensaios clínicos o etanercept não se mostrou efetivo na DC<sup>2</sup>.

O infiximab e adalimumab estão indicados no tratamento da doença de Crohn inflamatória severa quando falhou a terapia imunossupressora standard (corticosteróides, tiopurinas, ou metotrexato) ou quando os doentes foram intolerantes aos seus efeitos secundários. O infiximab e adalimumab também estão indicados na doença de Crohn fistulizante<sup>2</sup>.

#### 10.1.3.1.9.1.1 *Infliximab*

---

O infliximab (IFX) (Remicade®) é um anticorpo monoclonal quimérico (componente humano e animal) anti-TNF $\alpha$ . O IFX liga-se ativamente ao TNF $\alpha$  solúvel ou ligado na superfície celular. O IFX é administrado exclusivamente por infusão intravenosa<sup>2</sup>. Foi o sucesso do Infliximab na diminuição da inflamação crónica na artrite reumatoide (AR) que induziu os investigadores na sua utilização na doença de Crohn.

Vários estudos definiram a eficácia do infliximab no tratamento da doença de Crohn ativa e do Crohn fistulizante<sup>8,37</sup>. No tratamento de fístulas deve ser excluída a possibilidade da existência de abscessos devido ao risco de infeção aumentado pela imunossupressão tal como está contraindicado em doentes com tuberculose ativa<sup>8</sup>.

A falta de resposta à terapêutica quando ocorre deve-se à formação dos chamados anticorpos anti-quiméricos humanos e o seu aparecimento foi associado a baixos níveis de concentração sérica. Este risco de formação de anticorpos pode ser diminuído fazendo três doses iniciais de indução seguidas pela terapia de manutenção, ou pelo uso concomitante de corticóides e/ou imunossupressores ou ainda pelo pré-tratamento com hidrocortisona<sup>37</sup>.

Se usado cedo no decurso da doença o Infliximab provou ser a melhor escolha para o tratamento de doentes que estão na eminência de necessitar de terapia com corticosteróides. Os argumentos contra esta abordagem “top-down” incluem os custos económicos e os riscos para a segurança<sup>37</sup>.

A segurança no uso do Infliximab ainda é motivo de grande preocupação com a existência de potenciais efeitos adversos que incluem reações à infusão, infeções oportunistas que incluem a tuberculose, linfomas não Hodgkin e outras situações com malignidade que incluem a morte<sup>2</sup>.

#### 10.1.3.1.9.1.2 *Adalimumab*

---

O adalimumab (ADA) (Humira®) é um anticorpo monoclonal IgG<sub>1</sub> recombinante, de administração subcutânea exclusiva, que se liga com alta especificidade ao TNF $\alpha$  humano. Os dados de segurança são semelhantes aos dos IFX<sup>37</sup>. O ADA mostrou eficácia na doença de Crohn ativa moderada a severa como terapia inicial e em doentes que não responderam à terapia com IFX<sup>2</sup>.

Seguidamente, vamos fazer referência a várias terapias que ainda não encontraram, na comunidade científica, consenso suficiente, para fazerem parte das *guidelines* internacionais para o tratamento da doença de Crohn.

### Avimers

Uma classe promissora de anticorpos chamados de Avimers (da junção de *avidity* com *multimer*) que são, altamente, expressos nas bactérias, está em desenvolvimento. São proteínas (mas não são imunoglobulinas). Estes anticorpos têm alta afinidade para os seus ligandos (ao nível picomolar e mesmo subpicomolar) e alta especificidade. O avimer inibidor da IL-6 tem mostrado potente atividade anti-inflamatória e baixa imunogenicidade em ratos mas ainda não há confirmação em humanos <sup>83</sup>.

### Canabinóides

Os efeitos inibitórios dos canabinóides sobre; a inflamação intestinal, as náuseas, a diarreia e a dor abdominal levaram ao desenvolvimento de moléculas com uma elevada relação canabidiol (um canabinoide natural não psicoativo) relativamente ao tetrahydrocannabinol (o principal constituinte, com efeitos psicotrópicos, da planta *Cannabis sativa*) <sup>83</sup>.

### Helmintas

A observação de que as DII são pouco comuns nos países em desenvolvimento onde as colonizações por helmintas são prevalentes e o conhecimento de que os helmintas têm um efeito direto nas células epiteliais pela secreção de substâncias anti-inflamatórias como o TGF- $\beta$  <sup>12</sup> levou a que fossem feitos ensaios utilizando helmintas não patogénicas <sup>37</sup>. Admite-se que em regiões onde estes parasitas são endémicos o sistema imune é, continuamente, testado e desta forma está apto a desenvolver uma resposta eficaz sempre que a barreira epitelial é quebrada <sup>32</sup>.

Num estudo, 29 doentes com doença de Crohn ativa ingeriram 2500 ovos vivos de *Trichuris suis* de 3 em 3 semanas durante 24 semanas e, segundo definido pelo CDAI, 79% responderam à terapêutica e 72% entraram em remissão <sup>12,37</sup>.

### Talidomida

A talidomida tem sido estudada pelas suas propriedades anti-TNF $\alpha$  e anti-IL-12 mas, a sua utilização é restrita pelas suas, conhecidas, propriedades teratogénicas e pelos efeitos sedativos e de alteração de humor <sup>37,83</sup>.

### Outros Inibidores do TNF $\alpha$

O certolizumab pegol é um anticorpo, anti-TNF $\alpha$ , monoclonal humanizado Fab' fragmento ligado quimicamente a polietilenoglicol, contrariamente ao infliximab e adalimumab o certolizumab pegol não induz apoptose <sup>37</sup>. O Fantolizumab é um anticorpo do IFN $\gamma$  <sup>37</sup>.

### Inibidores Seletivos das Moléculas de Adesão

A migração dos leucócitos do espaço vascular para os tecidos inflamados é um processo complicado envolvendo múltiplas interações entre o endotélio e os leucócitos. A adesão dos leucócitos ao endotélio ativado é mediada, inicialmente, pelas integrinas  $\alpha_4$  e  $\beta_2$ . A integrina  $\alpha_4$  é expressa em todos os tipos de leucócitos e pode ligar-se tanto à subunidade  $\beta_1$  como à  $\beta_7$ . Nos locais de ligação endotelial reconhecidos pela integrina  $\alpha_4$  estão incluídas as moléculas de adesão das células vasculares 1 (VCAM-1) e as moléculas de adesão das células de endereço da mucosa. (MadCAM-1)<sup>84</sup>.

O natalizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga à integrina  $\alpha_4$ . Um estudo mostrou que 84% dos pacientes que estavam em remissão, após um ano de tratamento, mantiveram-se em remissão dois anos após tratamento mensal com natalizumab<sup>37</sup>.

### Inibidores dos recetores das citocinas

Muitos outros agentes biológicos são utilizados tendo como alvo diferentes locais e mediadores do processo inflamatória desencadeado na DC tais como o Visilizumab um anticorpo monoclonal IgG<sub>2</sub> humanizado que se liga à cadeia CD3 $\epsilon$  dos recetores das células T expresso nas células T ativadas, o anticorpo anti recetor da IL-6 tem por base o papel central da IL-6 na doença de Crohn. O anticorpo monoclonal para o recetor IL-6 (IL-6R) mostrou diminuir a expressão de moléculas de adesão e de múltiplas citocinas inflamatórias em modelos animais<sup>37,65</sup>. A IL-12 é uma citocina importante na resposta imune Th1 e, por isso, o anticorpo anti IL-12 será eficaz na indução da remissão da DC ativa mas mais estudos são necessários<sup>37</sup>.

### Inibidores dos PPARs

A rosiglitazona (utilizada na terapia antidiabética oral) foi testada pelas suas propriedades de ligação à subunidade  $\gamma$  dos PPARs (*Peroxisome proliferator activated receptor*  $\gamma$ ) e foi registada, segundo o CDAI, remissão clínica em 27% dos doentes com CU e a análise endoscópica também mostrou melhorias em 20% dos doentes. Mais estudos tem que ser feitos para analisar a sua utilidade na DC<sup>65</sup>.

### Hormonas e fatores de Crescimento

A utilização de hormonas e fatores de crescimento na doença de Crohn seria fundamentada nas suas propriedades inversas ao processo catabólico em curso na inflamação intestinal<sup>65,83</sup>.

No tratamento da doença de Crohn a introdução, apenas a uma década, da terapia anti-TNF $\alpha$  com o Infliximab foi o fato mais significativo das opções terapêuticas nas DII que, durante muitos anos estavam limitadas aos 5-ASAs, antibióticos, corticoides e imunossupressores. Apesar do aceso debate sobre a alteração da terapia tradicional “step-up” para a “step-down” ainda se esperam os resultados a curto e longo prazo da segurança das novas terapias. Os aminossalicilatos continuam a ser a opção para a CU embora a sua utilização na DC tenha levantado muitas dúvidas e apesar da escassez de evidências os antibióticos continuam a ser usados, habitualmente, no tratamento da DC especialmente, na doença de Crohn colónica e perianal. O budesonido continua efetivo como terapia de primeira linha para a doença ileal e/ou para a DC no colón direito embora seja incipiente na manutenção da remissão. Os corticosteroides convencionais induzem a remissão tanto na CU como na DC mas são reservados para doentes com doença moderada a severa ou para os que não reagiram à terapêutica de primeira linha. Os imunomoduladores como a 6-MP e a azatioprina ou o metotrexato são eficazes para a redução da dose corticoide ou na manutenção da remissão. Os agentes anti-TNF $\alpha$  são eficazes tanto na DC como na CU, independentemente, da medicação concomitante mas a sua imunogenicidade e segurança continuam fatores condicionantes desta terapêutica.

Cada vez mais se pensa que, medir o CDAI e a qualidade de vida, através de questionários não é suficiente para avaliar o doente de Crohn. Manter a saúde da mucosa intestinal pela restauração ou manutenção da barreira epitelial é considerado um objetivo a atingir. É urgente o desenvolvimento de novos índices que considerem a destruição intestinal (semelhantes aos que já existem na artrite reumatoide) e a diminuição da funcionalidade intestinal. Finalmente, as preocupações com a segurança deverão levar à consideração, pelos decisores terapêuticos, de que, a recompensa atingida pelo tratamento deve compensar os riscos. É expectável o desenvolvimento de biomarcadores de prognóstico das terapêuticas, tal como a seleção de doentes deverá identificar fatores individuais que possam levar ao sucesso ou ser responsabilizados pelo insucesso da terapêutica <sup>83</sup>.

## CAPÍTULO XI

### 11.1 Manifestações Extraintestinais (MEI)

As doenças inflamatórias intestinais estão associadas a um variado número de inflamações e sintomas que, pela sua localização, são designadas por manifestações extraintestinais (MEI) que podem originar maior morbidade do que a DII subjacente. Muitas vezes, estas manifestações antecedem os sintomas iniciais da DII<sup>5</sup>. Os relatos da frequência das MEI em doentes com DII variam de 20% a 40%<sup>21,22</sup>.

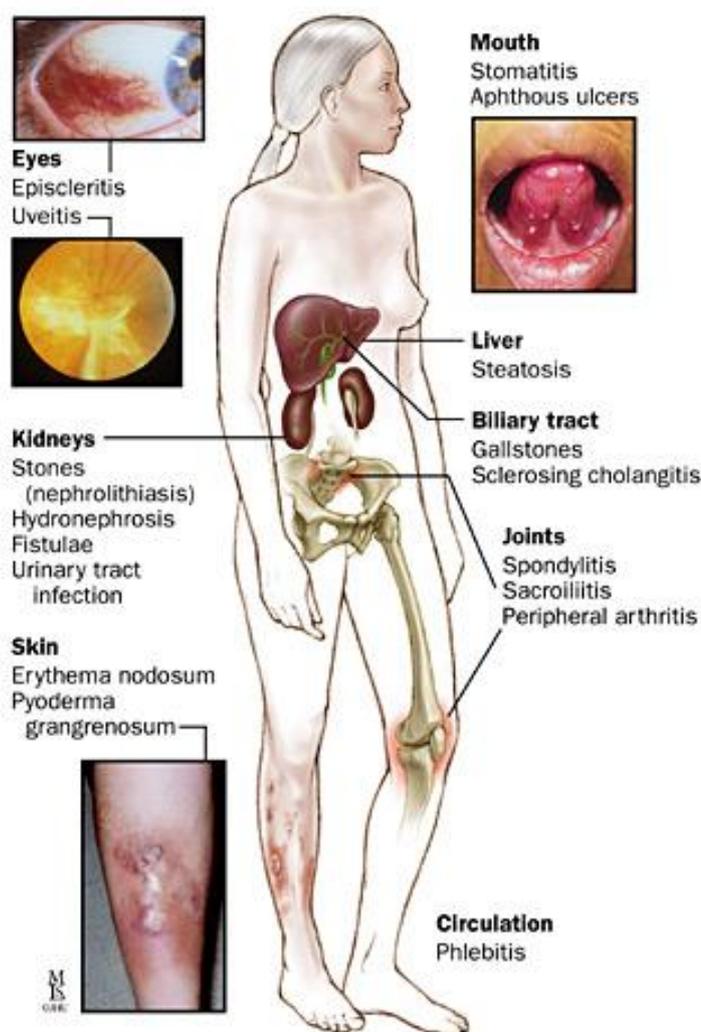


Figura12: Manifestações extraintestinais da doença de Crohn. Fonte: <sup>92</sup>.

Os doentes de Crohn com patologia perianal apresentam um risco mais elevado de desenvolver MEI. Além disso, a existência de uma MEI representa um risco aumentado para desenvolver outras MEI<sup>21</sup>. Este e outros factos, levam a que, alguns

autores, pensam que a DII é uma doença sistêmica com predomínio de manifestações intestinais e não o uma doença intestinal com MEI. Estas MEI podem envolver, praticamente, todos os órgãos mas os que estão envolvidos com maior frequência são; a pele, os olhos e articulações <sup>6,21</sup>. O pâncreas, rins e pulmões são outros órgãos envolvidos com frequência na DC. Alguns sintomas como as lesões orais, pedras biliares, pancreatite, nefrolitíase e amiloidose estão mais associados com a DC do que com a CU <sup>21</sup>. As queixas articulares são as MEI mais comuns <sup>5,22</sup> sendo a espondilite anquilosante (EA) a manifestação de maior gravidade mas surgindo “apenas” entre 1% a 5% dos doentes <sup>2</sup>.

A associação das MEI com as DII já tem longos anos mas os fatores patogênicos continuam por esclarecer. Algumas desordens podem ter origem imunológica e estão claramente ligadas à patofisiologia da DII enquanto outras podem ser sequelas do supercrescimento bacteriano intestinal ou complicações iatrogênicas da terapia usada no controlo da inflamação intestinal ou da deficiente absorção de nutrientes a nível intestinal <sup>21</sup>.

*Quadro 8: Fatores hipoteticamente responsáveis pela patogênese das MEI Fonte: <sup>21</sup>.*

- Suscetibilidade Genética
- Apresentação antigénica alterada
- Reconhecimento aberrante de antígenos próprios
- Anticorpos imunopatogénicos
- Complexos imunes circulantes
- Desequilíbrio entre citocinas anti e pró inflamatórias
- Antígenos bacterianos ou suas toxinas em circulação

### **11.1.1 Artropatias periféricas**

---

A incidência destas complicações varia de 4% a 23%. O diagnóstico é feito com base na clínica e por exclusão de outras formas específicas de artrite <sup>21</sup>. Foram definidos dois tipos e esta distinção é suportada por diferentes suscetibilidades genéticas: Tipo I e Tipo II.

O Tipo I tem uma prevalência de 29% na DC e é caracterizado por envolver grandes articulações num número inferior a 5 quando a DC está ativa. Afeta predominantemente articulações que são sujeitas a suporte de peso tais como; os tornozelos, joelhos, quadris, pulsos, cotovelos e ombros. A artrite é de incidência aguda e autolimitada, com resolução dentro de semanas e não deixa lesões permanentes nas articulações. Ao exame clínico as articulações estão inchadas, sensíveis e dolorosas <sup>21</sup>.

O Tipo II é uma artrite que afeta predominantemente as pequenas articulações sendo independente do estado de atividade da DII. Persiste por meses ou anos e a dor é desproporcionada em relação aos sinais de artrite. Afeta normalmente as articulações da mão de forma simétrica <sup>21</sup>.

A etiologia da artrite periférica é atribuída a uma combinação de uma predisposição genética com a exposição a bactérias do lúmen intestinal <sup>85</sup>. O local da infecção intestinal é importante na patogênese da inflamação das articulações uma vez que os doentes de Crohn com envolvimento colónico têm maior risco de desenvolver artrite do que aqueles que possuem a inflamação restrita ao intestino delgado. Além disso a incidência de novas complicações articulares diminui significativamente após ressecção ileocecal sugerindo que o supercrescimento bacteriano próximo da válvula ileocecal desempenha um papel importante na patogênese da inflamação articular <sup>85</sup>.

O diagnóstico da artrite periférica, é clínico porque, felizmente, não se verificam erosões ou deformações persistentes que possam ser detetadas por radiografia <sup>85</sup>.

O tratamento da artrite de tipo I acompanha o tratamento da DC, uma vez que está relacionada com a sua atividade. Para doentes com artrite recorrente o 5-ASA deve ser substituído pela sulfassalazina aproveitando o efeito antiartrítico da sulfapiridina para minimizar os riscos de recorrência <sup>1</sup>. O tratamento sintomático é normalmente suficiente mas devem ser evitados os AINES pelo potencial risco de reativar a DII subjacente <sup>2,85</sup>.

A artrite de tipo II geralmente necessita de um tratamento mais longo. A sulfassalazina deve ser iniciada numa dose de 500mg duas vezes ao dia com incrementos que podem chegar até a uma dose máxima de 1500mg três vezes ao dia até melhorarem os sintomas. Se não for eficaz, após 3 meses deve ser iniciada a imunossupressão com metotrexato <sup>85</sup>.

### **11.1.2 Artropatia Axial**

---

As artropatias axiais não estão relacionadas com a atividade da DII <sup>85</sup>. A artrite axial inclui a sacroileíte e a espondilite anquilosante (EA).

A espondilite anquilosante tem uma prevalência que pode atingir os 6% em doentes com DII, afetando mais os homens do que as mulheres. Afeta a coluna vertebral pela progressiva anquilose das ligações vertebrais e as articulações sacroilíacas. O percurso clínico da EA é similar tanto na DII como na EA idiopática e a doença progride levando ao aumento progressivo da imobilidade da coluna resultando na flexão limitada da coluna (coluna de bambu). Em simultâneo pode ocorrer redução da expansão da

caixa torácica, afetando os pulmões podendo ocorrer fibrose e dilatação da aorta. A EA está associada a artrite periférica em 30% dos doentes e a uveíte em 25% <sup>85</sup>.

Os AINES são os medicamentos de escolha, quando a doença não está ativa caso contrário é preferível recorrer ao paracetamol e ao tramadol <sup>85</sup>.

Em caso de dor severa podem ser utilizados corticoides por injeção na zona sacroilíaca. Pode também ser usada a sulfassalazina mas é mais útil, como vimos, na artrite periférica. O imunossupressor de primeira linha para a EA é o metotrexato mas as terapias anti-TNF, embora devam ser reservados para os casos mais severos registam melhoras significativas tanto para a EA como para a doença de Crohn. A fisioterapia é de enorme importância para a manutenção da mobilidade da coluna <sup>21</sup>.

A sacroileíte isolada assintomática é comum em 50% dos doentes de Crohn que apesar de não terem sintomas apresentam alterações radiográficas. Quando é sintomática caracteriza-se por uma dor pélvica após repouso, que melhora com movimento <sup>21</sup>.

### **11.1.3 Manifestações Cutâneas**

---

A incidência dos vários problemas cutâneos varia de 2% a 34%. Mais uma vez o diagnóstico é com base na clínica e por exclusão de outros problemas dermatológicos específicos <sup>21</sup>. As manifestações cutâneas mais comuns são o eritema nodoso, o pioderma gangrenoso e a ulceração oral. Normalmente estão relacionadas com a atividade da doença mas podem seguir um percurso independente. Todos os doentes de Crohn devem ser examinados para deteção de manifestações cutâneas <sup>85</sup>. As úlceras aftosas orais ocorrem em 20% a 30% dos doentes de Crohn e resolvem-se rapidamente quando a remissão da doença é conseguida. Muitas outras manifestações cutâneas têm sido referidas mas, é discutível se são MEI ou apenas coincidências uma vez que, a maioria delas, tem ocorrido apenas uma vez. Admite-se que em 8% dos casos a queilite angular nos DC é resultado de deficiência em ferro <sup>85</sup>.

### **11.1.4 Manifestações Oculares**

---

Um elevado número de complicações oculares tem sido diagnosticado na DII. Estas complicações estão normalmente associadas com os sintomas articulares. A incidência varia entre 4% a 12% tanto na DC como na CU, mas, uveítes e irites são mais comuns na CU e a episclerite é mais comum na DC <sup>21</sup>. As uveítes devem ser

acompanhadas, com urgência, por um oftalmologista pelo risco de progressão com perda de visão. As uveítes e episclerites são, provavelmente, as MEI mais comuns da DII <sup>21</sup>.

#### **11.1.5      *Manifestações Hepatobiliares***

---

Apesar dos números díspares para a incidência das manifestações hepatobiliares em doentes com DII o valor considerado mais realista é entre 5% a 15% <sup>21</sup>. A colangite esclerosante primária é a patologia mais importante, com uma incidência de 10%, mas outras manifestações como: esteatose, hepatite crónica, cirrose e litíase biliar, são mais comuns na DC em comparação com a população em geral. A litíase biliar é frequente em 25% dos doentes de Crohn principalmente devido à má absorção dos sais biliares da zona terminal inflamada do íleon <sup>85</sup>.

#### **11.1.6      *Manifestações Tromboembólicas***

---

Os doentes com DII têm um risco aumentado de desenvolver complicações tromboembólicas. A incidência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar está aumentada sendo uma das causas principais de mortalidade nas DII <sup>85</sup>. Os fatores de risco convencionais tais como: imobilização prolongada, hospitalização, sepsies, cirurgia ou procedimentos invasivos agravam o risco já existente. O tromboembolismo venoso é mais comum do que a embolia arterial <sup>85</sup>. A maioria dos eventos tromboembólicos ocorre na doença ativa mas estudos mostram que a DII é um fator de risco permanente. Além da trombocitose verificada na doença severa a utilização de corticosteróides, frequente na DC, também pode ser responsável por um estado de hipercoagulação. Por todos estes factos quando hospitalizados todos os DC devem receber baixas doses de heparina para profilaxia de eventos tromboembólicos exceto no caso de haver uma hemorragia severa <sup>85</sup>.

#### **11.1.7      *Manifestações Pulmonares***

---

São várias as MEI observadas a nível pulmonar; desde alterações funcionais e obstrutivas das vias aéreas a disfunções dos tecidos intersticiais dos pulmões. Os DC têm uma probabilidade 50% a 70% maior de desenvolver asma. A elevada frequência de envolvimento pulmonar provavelmente reflete as semelhanças entre o tecido linfóide associado ao intestino e o tecido linfóide associado aos brônquios. Muitas vezes a ausência de sintomas não impede a existência em 30% a 60% dos doentes de alterações pulmonares subclínicas <sup>85</sup>.

### 11.1.8 *Manifestações Neurológicas*

---

A associação das DII com desordens neurológicas de natureza autoimune foi feita desde cedo especialmente em casos de esclerose múltipla. Para corroborar este suposto facto contribuíram os relatos de casos esporádicos de neuropatias periféricas, neuropatias óticas, com perda de audição. Alguns autores encontraram uma pequena mas significativa associação entre a DII e doenças desmielinizantes. Relatos alarmistas de possíveis efeitos do natalizumab no desenvolvimento de leucoencefalopatas originaram a paragem de todos os ensaios em curso com esta substância. Observações similares foram registadas com a terapia anti-TNF $\alpha$  como o Infliximab, etanercept e adalimumab. Se não forem os “culpados” estes agentes podem ser aceleradores de um risco preexistente de desmielinização relacionado com a DC<sup>85</sup>. O metronidazol pode ser responsável pelo surgir de polineuropatia se utilizado durante longos períodos<sup>2</sup>.

A constatação de que a DC não se restringe ao intestino mas é um conjunto de desordens sistémicas solidifica-se com o aparecimento de novos relatos de órgãos afetados em, praticamente, todo o corpo (anexo 3). Estes factos em conjunto com as complicações (anexo 4) que surgem na sequência dos efeitos secundários dos medicamentos usados na terapêutica da DC, especialmente, as novas terapêuticas biológicas (infliximab e adalimumab) que mostram ter uma margem de segurança reduzida com implicações inclusive a nível do SNC, toram difícil traçar uma linha distinta entre as MEI da DC e os efeitos secundários dos medicamentos utilizados para o seu tratamento<sup>2,85</sup>.

## CAPÍTULO XII

---

### 12.1 Risco de Cancro em Doentes de Crohn

---

Os dados relativos ao risco de desenvolvimento de cancro em doentes de Crohn podem ter influências individuais, geográficas ou ambientais para além da inflamação intestinal que não estejam a ser devidamente tidas em conta. Apesar disso, vários estudos mostram que, existe um risco aumentado de desenvolvimento de tumores do trato digestivo incluindo carcinoma do intestino delgado <sup>86,87,89</sup>. O carcinoma do intestino delgado relacionado com a doença de Crohn ocorre em idades jovens e principalmente nos homens quando comparado com o carcinoma do intestino delgado não relacionado com a DC <sup>86</sup>. A doença de Crohn e a colite ulcerosa estão associadas a um risco equivalente para o desenvolvimento de carcinoma do cólon e reto <sup>2,89</sup>.

Estudos de meta-análise do risco de desenvolvimento de cancro colorectal nos doentes de Crohn, independente da localização da doença, mostraram uma incidência de 2,9%, aos 10 anos de duração da doença, 5,6% aos 20 anos e 8,3% aos 30 anos <sup>89</sup>. Existe um significativo aumento de incidência relativamente à população em geral, semelhante aos valores encontrados na colite ulcerosa <sup>89</sup>. Quando a localização da doença está limitada ao íleo não se deteta um aumento significativo desta incidência <sup>89</sup>.

Segundo *Weedon et al* <sup>87</sup> existe um risco 20 vezes superior dos doentes de Crohn, com envolvimento do colón, desenvolverem cancro do cólon ou do reto mas, *Gyde et al* <sup>88</sup> apenas descreveram um risco 4 vezes superior. Apesar das discrepâncias, estes dados são apoiados por estudos nos EUA e Canada onde o risco está, inclusive, a aumentar. Na Europa as diferenças Norte/Sul verificadas na DC também são concordantes no risco de desenvolvimento de cancro do cólon e reto. Na Ásia com o aumento dramático dos casos de doença de Crohn aumentaram também a taxas de cancro do cólon, especialmente, na zona terminal do reto e zona anal <sup>85</sup>. A diminuição da mortalidade na doença de Crohn, verificada nas últimas décadas, não tem sido acompanhada de uma diminuição do cancro colorectal <sup>89</sup>.

Na inflamação crónica persistente os elevados níveis de COX-2, TNF $\alpha$  ou, por exemplo, os elevados níveis de IL-6, que contraria a normal apoptose celular, podem ser os responsáveis pelo desenvolvimento de células cancerígenas <sup>89</sup>. Os modernos tratamentos que reduzem estes níveis elevados de promotores da inflamação podem conduzir a uma diminuição do risco de desenvolvimento destes cancros mas, simultaneamente, estudos extensivos de meta-análise confirmaram o desenvolvimento de outras neoplasias tais como; neoplasias mieloides e linfoides, podendo estas, estar

relacionadas com os imunossupressores ou agentes biológicos (ex: infliximab) utilizados na terapia da DC. O risco de aparecimento de tumores carcinoides estima-se 15 vezes superior nos doentes de Crohn <sup>85</sup>. A maioria destes tumores ocorre, muitas vezes, associado a outros tipos de tumores como os adenocarcinomas e em zonas inflamadas do intestino o que, acrescido à natureza segmentar da DC, torna difícil a sua deteção, que é feita, por colonoscopia ou, por vezes, de forma acidental quando se faz uma cirurgia de ressecção, típica no tratamento da DC <sup>85</sup>. Estes factos mostram a importância das recomendações sobre o rastreio do cancro colorectal nas DII.

## CONCLUSÃO

---

Desde que o clássico artigo de *Crohn e col.*, publicado em 1932, definiu esta entidade, denominada já no século XX, doença de Crohn, esta patologia tem visto aumentar a sua incidência em todo o mundo. Grandes avanços foram feitos e, apesar disso, a sua etiologia e patogénese continua obscura, sendo considerada uma doença multifatorial resultando de interações da genética e ambiente com os microrganismos, sistema imune e epitélio intestinal.

O conceito predominante é o de que, em indivíduos com predisposição genética, uma agressão da mucosa intestinal, desencadeia uma inflamação crónica que se autoalimenta de forma contínua pela resposta excessiva de um sistema imune incapaz de fazer uma eliminação das bactérias invasoras e reparar os danos epiteliais.

Apesar de todos os avanços no conhecimento da doença ainda existem muitas questões sem resposta:

- Qual ou quais os fatores ambientais e qual o seu peso ponderal na DC?
- São as bactérias comensais ou um patogénico específico o desencadeante da DC?
- Qual a importância dos modificadores da barreira epitelial na DC?
- Qual o significado das MEI nas DII?

Enquanto a resposta a estas questões não chega há a necessidade da procura contínua de novas terapêuticas que podem contribuir para esclarecer a patogénese da doença de Crohn ao evidenciar novos alvos terapêuticos e, também, porque ainda há doentes para os quais a terapêutica atual não dá uma resposta cabal que permita uma boa qualidade de vida.

A nível profissional cabe-nos estar atentos uma vez que esta doença ainda é menosprezada pelos profissionais de saúde que, refugiados nas dificuldades do diagnóstico, atribuem os sintomas iniciais a outras patologias, ao stress ou hipocondria, conduzindo muitos doentes à automedicação que origina situações graves com intervenção cirúrgica para derivação da zona intestinal afetada (ileostomia) ou para recessão dessa zona do intestino.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, com uma convivência, muitas vezes, diária com o doente, deve fazer o seu acompanhamento multidisciplinar, aconselhando; sobre a dieta, hábitos saudáveis, supervisionar a automedicação, promover a correta adesão à terapêutica, lembrando ou informando pela primeira vez, sobre fatores condicionantes da doença (tabaco, álcool, imobilidade) na esperança da chegada do dia em que esta doença possa ter uma cura.



## BIBLIOGRAFIA

---

1. Peixe B, Monteiro E, Magro F, Portela F, Cremers I, Ramos de Deus J, *et al.*. *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal*. Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal Medisa; 2007.
2. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R. *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. Gut 2011;60:571-607.
3. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis, a pathologic and clinical entity. JAMA 1932;99(6)1323-1329.
4. Blumberg R, *Crohn Disease*: JAMA 2008 Jul; 4 (300) 23-30.
5. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, *et al.* *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*. Journal of Crohn's and Colitis 2010; 4,7-27
6. Cosnes J, Gower-Rosseau C, Seksik P, Cortot A. *Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases*. Gastroenterol 2011;140:1785-94.
7. Loftus EVJ, *Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences*. Gastroenterology 2004; 126:1504-17.
8. Engel M A, Neurath MF. *New pathophysiological insights and modern treatment of IBD*. J Gastroenterol 2010; 45:571-83.
9. Hanauer SB. *Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities*. Inflamm Bowel Dis 2006; 12:S3-S9.
10. Lakatos PL. *Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?*. World J Gastroenterol 2006 October 14;12(38):6102-08.
11. Siminovitch KA. *Advances in the molecular dissection of inflammatory bowel disease*. Semin immunol 2006; 244-53.
12. Hansen R, Thomson JM, EL-Omar EM, Hold GL. *The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease*. J Gastroenterol 2010; 45:266-76
13. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ3rd, *et al.* *Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnessota, 1940-2000*. Inflamm Bowel Dis 2007; 13:254-261.
14. Bernestein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, *et al.* *The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study*. Am J Gastroentrol 2006; 101:1559-1568.

15. Sartor RB, *Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases*. Gastroenterol 2008; 134:577-94.
16. Sartor RB. *Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis*. Nature 2006 Jul; 3(7): 390-407.
17. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, *et al*. Harrison Medicina Interna. 17<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2008.
18. Braun J, Wei Bo. *Body Traffic: Ecology, Genetics, and Immunity in Inflammatory Bowel Disease*. Annu Rev Pathol Mech Dis 2007; 2:401-29.
19. Rebelo A, Rosa B, Moreira MJ, 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 2011 Janeiro/Fevereiro; 18.
20. Vieira AI, Vieira AM, Madureira AJ, Pereira C, Trindade E, Van Assche E. Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal. *Doença Inflamatória Intestinal: Tópicos de Relevância Clínica*. Medisa; 2008.
21. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. Digestive and Liver Disease 2008; 253-9.
22. Barrie A, Regueiro M. *Biologic Therapy in the Management of Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. Inflamm Bowel Dis 2007 November 2; (13):1424-29.
23. Danese S, Fiocchi C, Sans M. *Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors*. Autoimmunity Reviews 2004; 394-400.
24. Sartor RB. *Genetics and Environmental Interactions Shape the Intestinal Microbiome to Promote Inflammatory Bowel Disease Versus Mucosal Homeostasis*. Gastroenterol 2010; 139:1816-33.
25. Koloski NA, Bret Laurel, Radford-Smith G. *Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature*. World J Gastroentrol 2008 Jan 14;14(2):165-73.
26. Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cezard JP. *Crohn's disease: the cold chain hypothesis*. Lancet 2003; 362:2012-15.
27. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. *Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly?*. Gastroenterol 2007 December 14;13 (46): 6134-39.
28. Harries AD, Baird A, Rhodes J. *Non-Smoking: a feature of ulcerative colitis*. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 284:706.
29. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. *Smoking and Crohn's disease*. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289:954-956.

30. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappelo M, *et al.* *Smoking habits and recurrence in Crohn's disease.* Gastroenterology 1994; 106:643-48.
31. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. *Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease.* Gastroenterology 1990; 98: 1123-1128.
32. Marks DJB, Rahman FZ, Sewell GW, Segal AW. *Crohn's Disease: an Immune Deficiency State.* Clin Rev Allerg Immunol 2010; 38:20-31.
33. Ma TY, Nguyen D, Bui V, Nguyen H, Hoa N. *Ethanol modulation of intestinal epithelial tight junction barrier.* Am J Physiol 1999; 276: G965-G974.
34. Sartor RB. *Does Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease?* Gut 2005; 54:896-89.
35. Kucharzik T, Maaser C, Luger A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, *et al.* *Recent Understanding of IBD Pathogenesis: Implications for Future Therapies.* Inflamm Bowel Dis 2006; 12:1068-83.
36. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S, *et al.* *Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease.* World J Gastroenterol 2006 June 7; 12(21):3306-13.
37. Kozuch PL, Hanauer SB. *Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy.* World J Gastroenterol 2008 Jan 21; 14(3):354-77.
38. Sartor RB. *Bacteria in Crohn's Disease, Mechanisms of Inflammation and Therapeutic Implications.* J Clin Gastroenterol 2007 May/June; 1 (41); 37-43.
39. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. *Mechanisms of Probiotic Action: Implications for Therapeutic Applications in Inflammatory Bowel Diseases.* Inflamm Bowel Dis 2008; 14:1585-96.
40. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. *TLR Signaling in the Gut in Health and Disease.* J Immunol 2005; 174:4453-4460.
41. Cadwell K. *Crohn's Disease Susceptibility Gene Interactions, a NOD to the Newcomer ATG16L1.* Gastroenterology 2010;139:1448-50.
42. Lakatos PL, Fisher S, Lakatos L, Gat I, Papp J. *Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: Pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"?* World J Gastroenterol 2006 Mar 28; 12(12): 1829-41.
43. Cho JH, Brant SR. *Recent Insights Into the Genetics of Inflammatory Bowel Disease.* Gastroenterol 2011; 140:1704-1712.
44. Bonen DK, Cho JH. *The Genetics of Inflammatory Bowel Disease.* Gastroenterology 2003; 124: 521-536.

45. Marks DJB. *Defective innate immunity in inflammatory bowel disease: a Crohn's disease exclusivity?*. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:267-1379
46. Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi. *The Genetics of Crohn's Disease*. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 89-119.
47. Kaser A, Blumberg R. *Autophagy, Microbial Sensing, Endoplasmic Reticulum Stress, and Epithelial Function in Inflammatory Bowel Disease*. *Gastroenterol* 2011; 140:1738-1747.
48. Cario E. *Bacterial Interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2*. *Gut* 2005 Apr 19; 54:1182-93.
49. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease*. *Nature* 2001 May 31; 411(6837):603-606.
50. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ et al. *The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterol* 2002 Apr; 122(4):867-874.
51. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. *Inflammatory Bowel Disease*. *Annu Rev Immunol* 2010 Jan 6; 28:573-621.
52. Packey CD, Sartor RB. *Commensal Bacteria, Traditional and Opportunistic Pathogens, Dysbiosis and Bacterial Killing in Inflammatory Bowel Diseases*. *Curr Opin Infect Dis* 2009 June; 22(3);292-301
53. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P. *NOD stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation*. *Nat Med* 2010;16:90-97.
54. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverber MS, Daly MJ. *A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene*. *Science* 2006 Dec 1; 314:1461-3
55. Shih DQ, Targan SR. *Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol* 2008 Jan 21;14(3): 390-400.
56. Kelsall BL. *Innate and adaptive mechanisms to control of pathological intestinal inflammation*. *J Pathol* 2008; 214:242-59.
57. Nahoum-Rakoff S, Bousvaros A. *Innate and adaptive immune connections in inflammatory bowel diseases*. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 572-5777.
58. Torres MI, Ríos A. *Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy*. *World J Gastroenterol* 2008 Apr 7; 14(13): 1972-80.

59. Nitto DD, Sarra M, Pallone F, Monteleone G. *Interleukin-21 triggers effector cell responses in the gut*. World J Gastroenterol 2010 August 7; 16(29): 3638-41.
60. O'Hara AM, Shanahan F. *The gut flora as a forgotten organ*. The Embo 2006 Feb 23; 7: 688-93.
61. Mayer L. *Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD*. J Gastroenterol 2010; 45:9-16.
62. Noguchi M, Hiwatashi N, Liu Z, Toyota T. *Secretion imbalance between tumour necrosis factor and its inhibitor in inflammatory bowel disease*. Gut 1998 Feb 18; 43:203-209.
63. Winter SE, Keestra A, Tsolis RM, Baumler AJ. *The Blessings and Curses of Intestinal Inflammation*. Cell Host Microbe 2010 Jul 22; 8: 36-43.
64. Zhang Z, Hinrichs DJ, Lu H, Chen H, Zhong W, Kolls JK. *After interleukin-12p40, are interleukin-23 and interleukin-17 the next therapeutic targets for inflammatory bowel disease?*. International Immunopharmacology 7 2007 September 18; 409-416.
65. Ardizzone S, Porro GB. *Biologic Therapy for inflammatory Bowel Disease*. Drugs 2005; 65 (16): 2253-86.
66. Shcirlbel A, Fiocchi C. *Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy*. Am j dig dis 2010; 11;266-76.
67. Ina K, Itoh J, Fukushima K, Kusugami K, Yamaguchi T, Kyokane K, et al. *Resistance of Crohn's Disease T Cells to Multiple Apoptotic Signals Is Associated with a Bcl-2/Bax Mucosal Imbalance*. J immunol 1999; 163:1081-90.
68. Chambrun GP, Colombel JF, Poulain D, Darfeuille-Michaud. *Pathogenic agents in inflammatory bowel diseases*. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24:440-47.
69. Bruewer M, Samarin S, Nusrat A. *Inflammatory Bowel Disease and the Apical Junctional Complex*. Ann NY Acad Sci 2006; 1072: 242-52.
70. Clayburgh D, Shen L, Turner JR. *A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease*. Lab invest 2004; 84:282-91.
71. Sekirov I, Russel SL, Antunes CM, Finlay BB. *Gut Microbiota in Health and Disease*. Physrev 2010; 90:859-904.
72. Hill DA, Artis D. *Intestinal Bacteria and the Regulation of Immune Cell Homeostasis*. Annu Rev Immunol 2010 January 5; 28:623-67.
73. Friswell M, Campbell B, Rhodes J. *The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease*. Liver 2010; 3(4):295-306.
74. Immersee FV, Ducatelle R, Vos DM, Boon N, Wiele TVD, Verbeke K, et al. *Butiric acid-producing anaerobic bacteria as a novel probiótico treatment approach for inflammatory bowel disease*. JMM 2010; 59: 141-3

75. Tabaqchali S, O'Donoghue DP, Bettelheim KA. *Escherichia coli* antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1978; 19:108-113.
76. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nunez G *et al.* *NOD2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract.* *Science* 2005;307:731-34.
77. Hertogh G, Aerssens J, Geboes KP, Geboes K. *Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's disease.* *World J Gastroenterol* 2008 Feb 14; 14(6):845-52.
78. Van Kruiningen HJ, Poulin M, Garmendia AE, Desreumaux P, Colombel JF, De Hertogh G, *et al.* *Search for evidence of recurring or persistent viruses in Crohn's disease.* *APMIS* 2007; 115:962-968.
79. Seibold F, Konrad A, Flogerzi B, Seibold-Schmid B, Arni S, Juliger S, *et al.* *Genetic variants of the mannan-binding lectin are associated with immune reactivity to mannans in Crohn's disease.* *Gastroenterology* 2004; 127:1076-1084.
80. Hanauer SB. *Medical Management of Crohn's Disease: Treatment Algorithms 2009.* *Dig Dis* 2009; 27:536-541.
81. Kuhbacher T, Folsch UR. *Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease.* *World J Gastroenterol* 2007 Feb 28;13(8):1149-155.
82. Calder PC, Grimble RF. *Poyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity.* *Eur J Clinl Nutr* 2002; 56 (3); 14-19
83. Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF. *Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor.* *Lancet* 2008 July 5; 372:67-81.
84. Nakamura K, Honda K, Mizutani T, Akiho H, Haranda N. *Novel strategies for the treatment of inflammatory bowel disease: Selective inhibition of cytokines and adhesion molecules.* *World J Gastroenterol* 2006 August 7; 12(29):4628-35.
85. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases.* *World J Gastroenterol* 2006 August 14; 12(30):4819-31.
86. Freeman HJ. *Colorectal cancer risk in Crohn's disease.* *World J Gastroenterol* 2008 March 28; 14(12):1810-11.
87. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, Huizenga KA, Taylor WF. *Crohn's disease and cancer.* *N Engl J Med* 1973; 289:1099-1103.
88. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN. *Malignancy in Crohn's disease.* *Gut* 1980; 21:1024-1029.

89. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. *Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 1097-1104.
90. Bactéria E. coli. Disponível em:  
[http://www.visualphotos.com/image/1x3746017/e\\_coli\\_color\\_enhanced\\_shadow-cast\\_transmission](http://www.visualphotos.com/image/1x3746017/e_coli_color_enhanced_shadow-cast_transmission) [acedido em 14/03/2011].
91. Mycobacterium avium paratuberculosis amplificado mais de 50.000 vezes por microscopia eletrônica. Disponível em:  
[www.johnes.org/general/EM\\_scanning.html](http://www.johnes.org/general/EM_scanning.html) [acedido em 28/03/2011].
92. Manifestações extraintestinais da doença de Crohn Disponível em:  
[www.hopkinsgi.org/Upload/200710261533\\_18552\\_000.jpg](http://www.hopkinsgi.org/Upload/200710261533_18552_000.jpg) [acedido em 10/03/2011].
93. Comparação da aparência normal com a da doença de Crohn e CU. Disponível em:  
Fonte: [http://www.hopkinsgi.org/Upload/200710261526\\_42614\\_000.jpg](http://www.hopkinsgi.org/Upload/200710261526_42614_000.jpg) [acedido em 4/05/2011].



# ANEXOS

---

## Anexo 1

*Classificação da Doença de Crohn (Classificação de Viena). Adaptado de <sup>1,19</sup>*

— <b>Idade do Diagnóstico (A)</b>	A1	< 40 anos
	A2	≥ 40 anos
— <b>Localização (L)</b>	L1	Íleo terminal
	L2	Cólon
	L3	Íleo-cólon
	L4	Trato gastrointestinal superior
— <b>Comportamento (B)</b>	B1	Não estenosante não penetrante
	B2	Estenosante
	B3	Penetrante

## Anexo 2

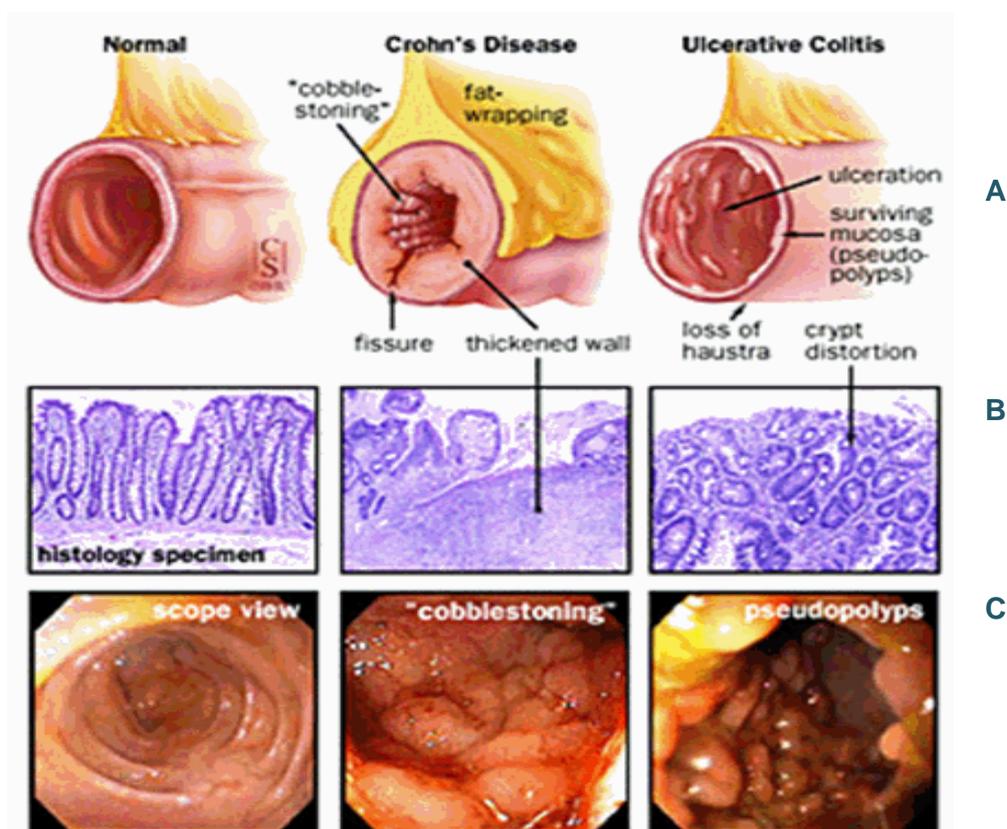
*Classificação da Doença de Crohn (Classificação de Montreal). Adaptado de <sup>19</sup>.*

— <b>Idade do Diagnóstico (A)</b>	A1	≤ 16 anos	
	A2	17 - 40 anos	
	A3	≥ 40 anos	
— <b>Localização (L)</b>	L1	Íleo terminal	L1+L4
	L2	Cólon	L2+L4
	L3	Íleo-cólon	L3+L4
	L4*	Trato gastrointestinal superior	—
— <b>Comportamento (B)</b>	B1¶	Não estenosante não penetrante	B1p
	B2	Estenosante	B2p
	B3	Penetrante	B3p

\*O modificador trato gastrointestinal permite a co-classificação da localização L4 com L1 a L3.

¶ Modificador doença perianal (p), acrescentado a B1-B3, se doença perianal concomitante.

A categoria B1 deve ser considerada provisória até ter decorrido um período pré-definido (geralmente 5 anos) desde o diagnóstico da doença.



Comparação do aspeto da membrana intestinal, normal, na DC e na colite ulcerosa.

**A** - Representação esquemática, **B** - em corte histológico, **C** - por endoscopia. Fonte <sup>93</sup>.

Disponível em: [http://www.hopkins-gi.org/Upload/200710261526\\_42614\\_000.jpg](http://www.hopkins-gi.org/Upload/200710261526_42614_000.jpg)

### Resumo das implicações do Tabaco na Doença de Crohn

Ω Os fumadores ativos e passivos têm um risco entre duas <sup>23,27</sup> a cinco <sup>32</sup> vezes superior de desenvolver DC <sup>9,23,27,32</sup>.

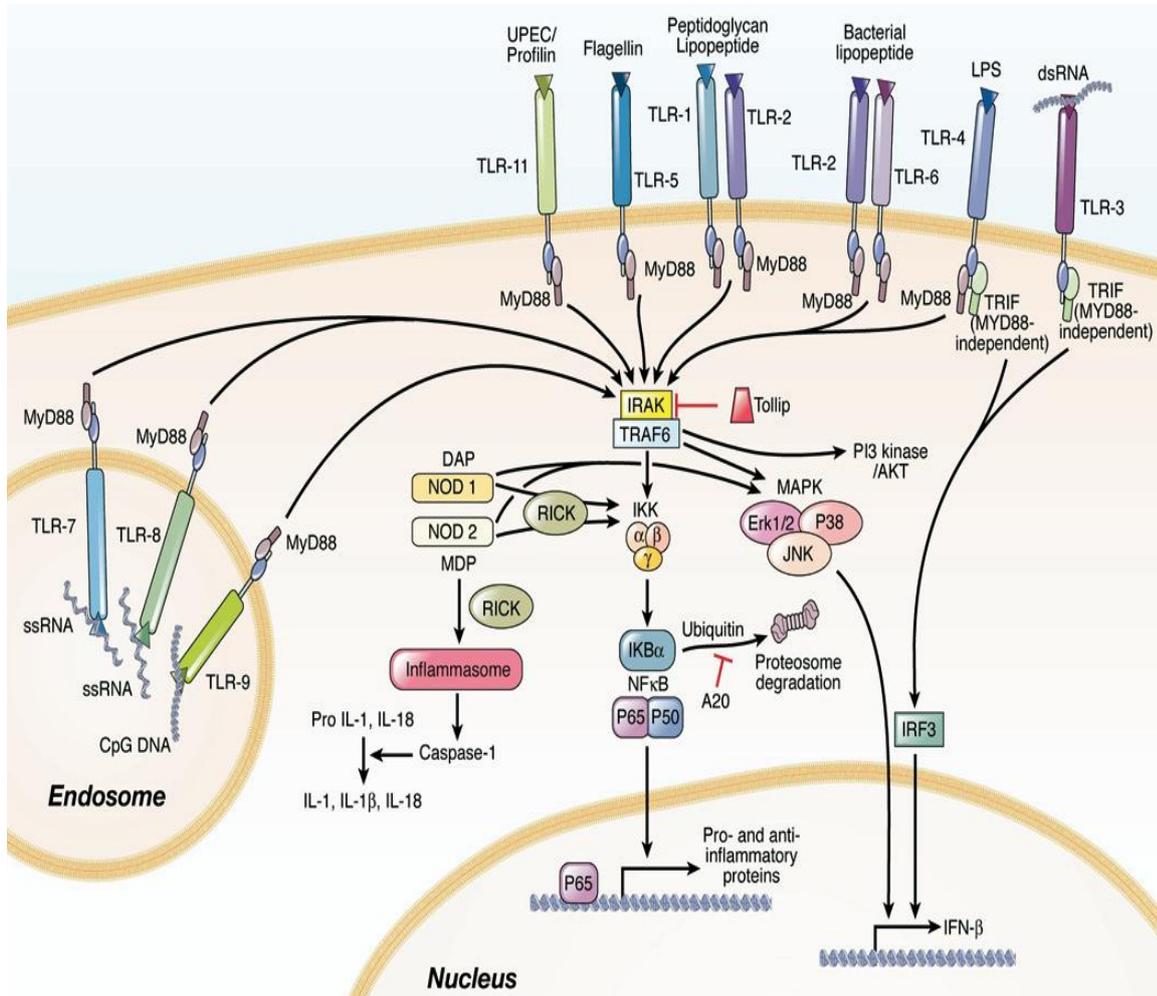
Ω Nos fumadores a DC tem uma maior prevalência ileal <sup>27</sup>.

Ω A DC nos fumadores está associada a complicações como o Crohn penetrante e o Crohn estenosante <sup>27</sup>.

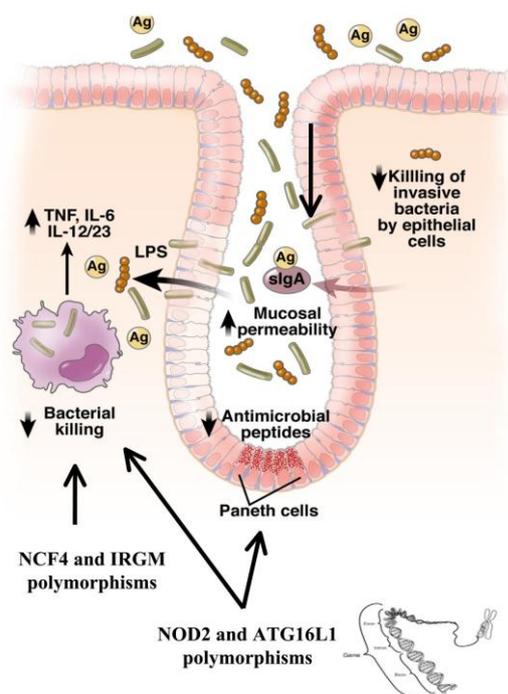
Ω Os fumadores vão necessitar de mais terapia corticóide e imunossupressora e cirurgias para controlar a doença comparativamente com os não fumadores <sup>9,27</sup>.

Ω As mulheres são afetadas de forma mais severa pelos efeitos deletérios do tabaco na DC <sup>27</sup>.

Ω A cessação tabágica melhora rapidamente o curso da DC <sup>27</sup>.



Reconhecimento dos ligandos bacterianos pelos receptores Toll-like (TLR) e receptores Nod-like (NLR) com sinalização através de vias conservadas de transdução de sinais pelo NFκB e a MAPK (mitogen-activated protein kinase). Fonte: <sup>15</sup>.



Deficiente contenção das bactérias comensais nas DII. Os polimorfismos dos genes ligados à detecção e autofagia bacteriana originam uma deficiente contenção das bactérias. Os polimorfismos NOD2 resultam numa deficiente produção de  $\alpha$ -defensinas e eliminação de bactérias intracelulares. Com a deficiente produção de peptídeos antimicrobianos (polimorfismos *NOD2* e *ATG16L1*) ou de IgA secretória ocorre o supercrescimento das bactérias da mucosa.

A eliminação deficiente de bactérias fagocitadas (polimorfismos *NOD2*, *ATG16L1*, *NCF4* e *IRGM*) resulta numa persistência intracelular de bactérias e deficiente eliminação dos seus antígenos. Esta sequência de eventos origina uma exposição exagerada dos ligandos bacterianos e de antígenos aos TLR com ativação de uma resposta patogénica do sistema imune inato e das células T. Fonte: <sup>52</sup>

**Associações da DC com variantes nos genes SLC22A4/5**

No cromossoma 5 (5q31) foi identificado um locus capaz de conferir suscetibilidade para a DC, designado por IBD5. A sequenciação genética neste locus viria a revelar duas variantes no gene SLC22A4 e no gene SLC22A5 que revelaram estar associadas a uma maior suscetibilidade para a DC <sup>11,42</sup>.

Estes genes codificam para as proteínas transportadoras de catiões orgânicos OCTN1 e OCTN2. Estas proteínas apresentam-se largamente difundidas nas membranas celulares onde funcionam como transportadores da carnitina, xenobióticos e muitos outros substratos. A consequente variante proteica 503F OCTN1 (que resultou da substituição de uma leucina por fenilalanina) apresenta uma capacidade alterada para promover a entrada da carnitina nas células o que pode comprometer as funções celulares mediadas pela carnitina, especialmente, a entrada de ácidos gordos na mitocôndria, beta-oxidação e a produção de energia <sup>11,42</sup>.

Uma teoria recente tem por base a eficiência 100 vezes superior desta OCTN1 para o transporte da ergotioneína quando comparada com a carnitina. A ergotioneína é um aminoácido produzido por bactérias e fungos e absorvido por nós na alimentação. A sua importância advém de ter sido encontrada em zonas do corpo sujeitas a stress oxidativo (rim, cérebro, fígado) mostrando ser um potente antioxidante. Uma vez que, como sabemos, o efeito de cada alteração genética não confere um igual risco nas populações a nível mundial. Estas variantes genéticas foram inicialmente identificadas no Canada e em associação com o CARD15 mostraram conferir risco para a DC, mas, em algumas populações, não mostraram ser fatores de risco para a incidência da doença mas sim para o seu desenvolvimento e severidade <sup>11</sup>.

O gene *DLG5* (*Drosophila Discs Large Homologue*), no cromossoma 10q, foi também identificado como um gene cujas variantes sejam, possivelmente, responsáveis por uma suscetibilidade aumentada à DC. Um dos alelos deste gene confere proteção contra as DII mas outros alelos mostraram um aumento, embora modesto, do risco para DII <sup>11,42</sup>.

A proteína *DLG5* pertence à família de proteínas estruturantes associadas à membrana, *MAGUK* (membrane associated guanylate kinase) responsáveis pela manutenção da estrutura celular epitelial e da conformação do citoesqueleto celular a nível das tight junctions. Estudos sugerem que as variantes genéticas do gene *DLG5* possam ser responsáveis pela alteração da estrutura organizacional do complexo juncional apical (anexo 13) a nível do epitélio intestinal contribuindo assim para comprometer a integridade da barreira epitelial. Estes resultados são concordantes com as alterações da permeabilidade da barreira epitelial que se verifica na DC.

Mais uma vez encontramos discrepâncias populacionais não parecendo haver qualquer influência de alterações do *DLG5* como fator de risco para a DC ou outras DII em populações escocesas, flamengas e alemãs. <sup>11,42</sup>.

***Mecanismos da Tolerância Oral Dependentes do epitélio intestinal***

Ω Num intestino saudável a resposta imune excessiva das células T dirigida para a flora comensal está inibida pela tolerância induzida pelas células Treg, células dendrítica e células do epitélio intestinal (CEI) <sup>60</sup>.

Ω Na lâmina própria intestinal as CD, macrófagos e células Treg produzem citocinas anti-inflamatórias: IL-10, TGF-β, IFNα <sup>18</sup>.

Ω A inibição dos sinais TLR é outro mecanismo de tolerância e verifica-se que no epitélio intestinal existem altos níveis de Tollip (é uma proteína inibidora dos recetores IL-1R) e de SIGIRR (*single Ig IL-1R- related molecule*) <sup>40</sup>.

Ω Num intestino normal, as CEI expressam baixos níveis de TLR2 e TLR4 e não possuem o CD14, que é um coreceptor para os LPS <sup>60,15</sup>.

Ω As CEI expressam de forma constitutiva ou indutiva altos níveis da Tollip <sup>60</sup>.

Ω As CEI expressam altos níveis de SIGIRR <sup>60</sup>.

***Mecanismos da Tolerância Oral Induzidos pelas bactérias comensais***

Ω A maioria das bactérias comensais não ativam o NFκB e quando o ativam dessa ativação resultam efeitos benéficos para o epitélio intestinal <sup>56,60</sup>.

Ω A exposição contínua das células do epitélio intestinal aos PAMPs leva à indução de tolerância a esses e outros PAMPs (tolerância cruzada) <sup>40</sup>.

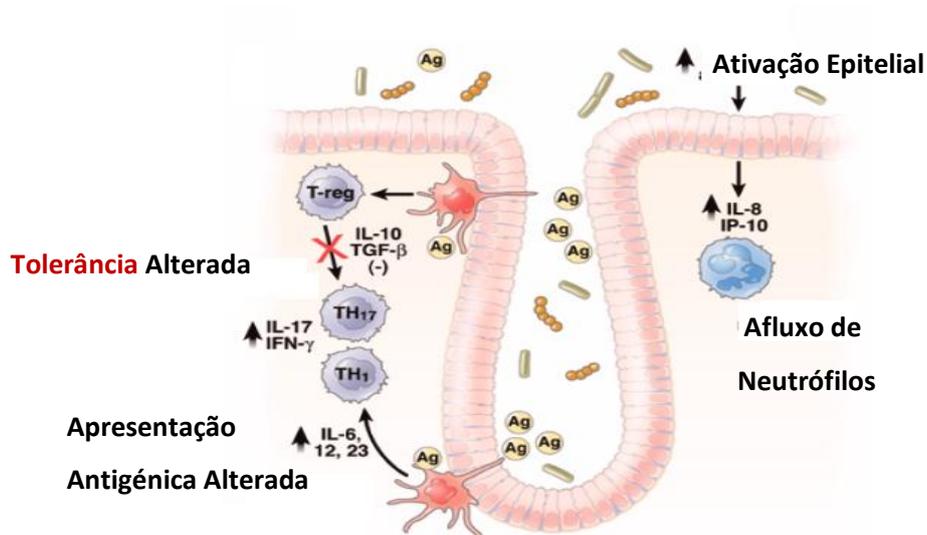
Ω Os lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias entéricas não patogénicas induzem o desenvolvimento de células Treg <sup>40</sup>.

Ω Algumas bactérias comensais inibem a degradação do IκBα <sup>60</sup>.

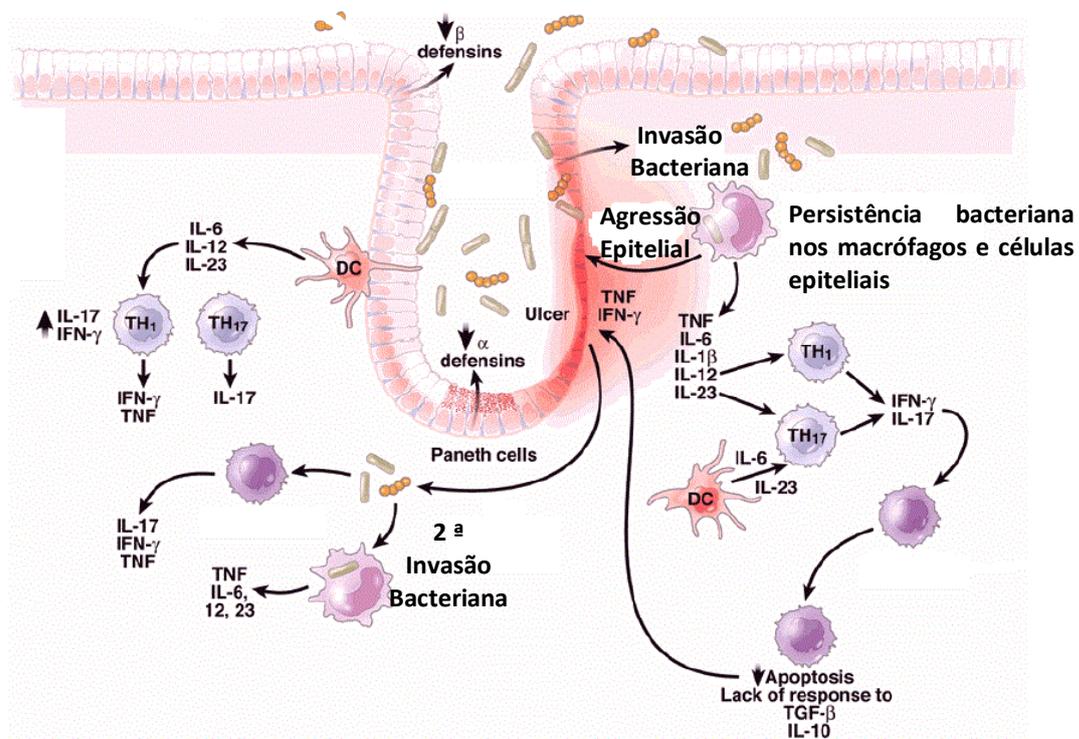
Ω As bactérias comensais que limitam os sinais via NFκB promovem a retirada do núcleo da subunidade p65 através da sua associação ao PPARγ <sup>60</sup>.

Ω Algumas bactérias comensais podem inibir os sinais via TLR4 pela elevação da expressão do PPARγ, (PPARγ atua como um potente anti-inflamatório) <sup>18,60</sup>.

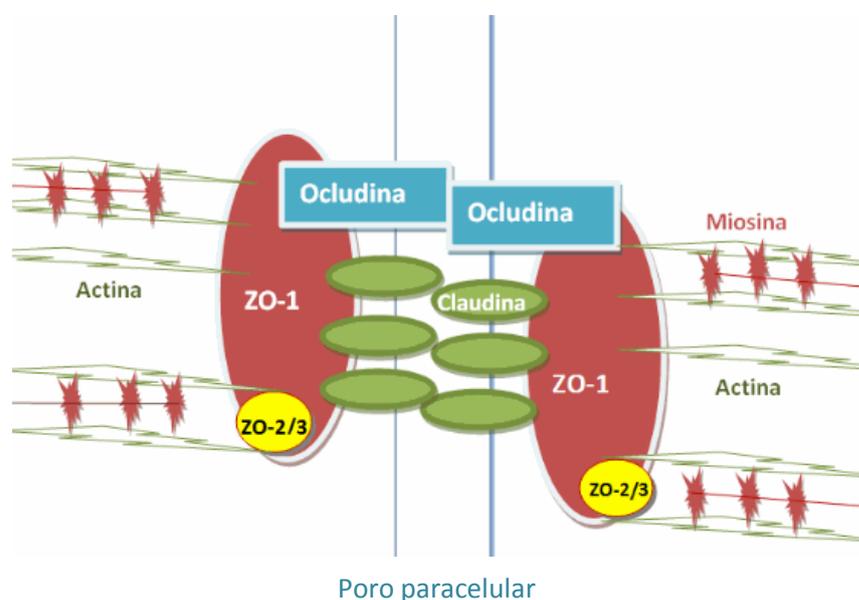
Os locais de ligação do PPARγ, da subunidade p65, do Tollip e IκBα podem ser observados no anexo 5.



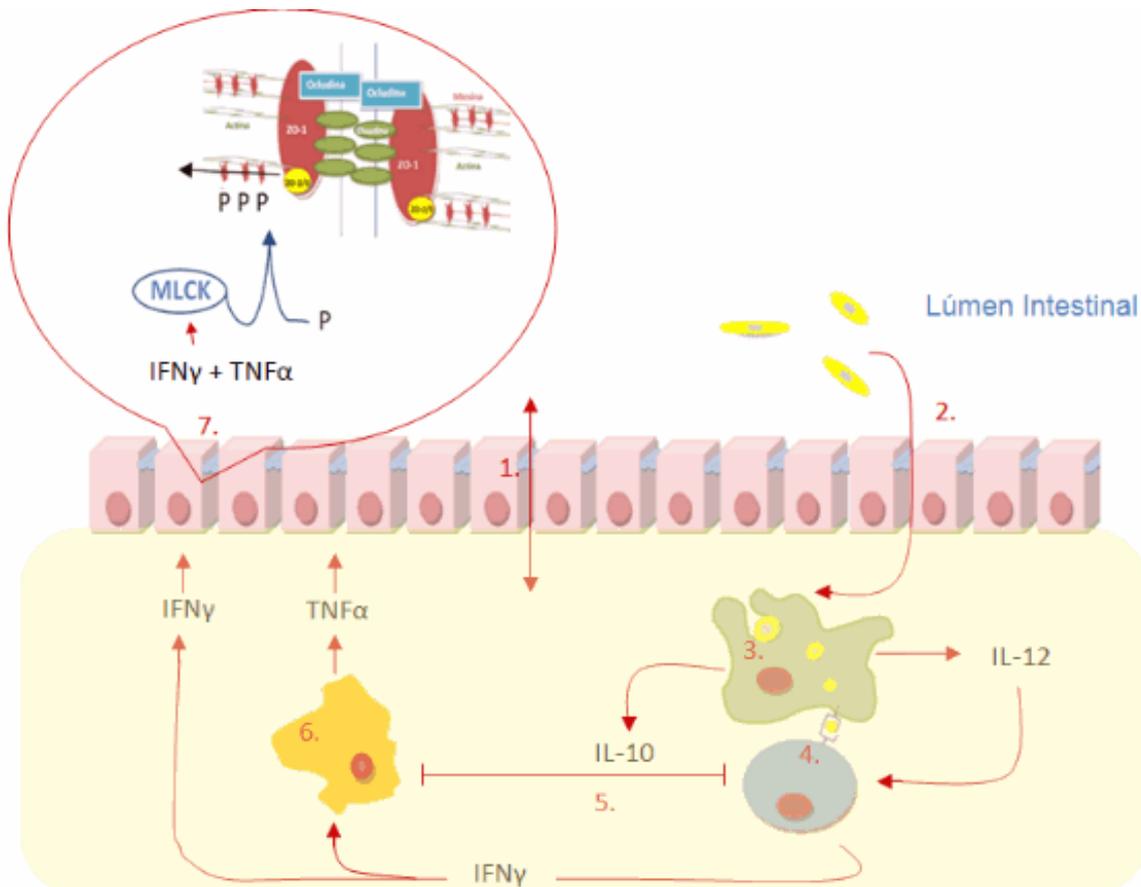
Deficiente imunorregulação no hospedeiro. Ineficiente controlo das respostas do sistema imune inato nas células do epitélio intestinal (CEI) ou nas células apresentadoras de antígenos (APC) induzindo respostas inflamatórias pela secreção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas. A disfunção das Treg ou das APC pode originar respostas altamente agressivas das células T (Tolerância Alterada) a antígenos microbianos ubíquos ou induzir uma reação cruzada autoimune pelo mimetismo entre o hospedeiro e os antígenos microbianos. Adaptado de <sup>15</sup>.



Perpetuação da cascata inflamatória na DC. A estimulação das células Th1/Th17 pela secreção de TNF, IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-23 e MMPs (metaloproteinases) que levam à destruição dos tecidos e células epiteliais facilitando uma 2<sup>a</sup> invasão bacteriana. Adaptado de: <sup>15</sup>.



Representação esquemática de uma Tight Junction (TJ) e poro paracelular formado pelas proteínas pertencentes à família das claudinas associadas a outras proteínas transmembranares as ocludinas. A barreira epitelial é influenciada por estímulos fisiológicos e patológicos e é regulada de forma dinâmica por um conjunto de proteínas que formam o Apical Junctional Complex intercelular constituído pelas TJ, Adherens Junction e Gap Junctions. As TJ são uma barreira semipermeável permitindo a passagem de nutrientes do lúmen, íões, e água ao mesmo tempo que impedem a difusão lateral de proteínas e lípidos <sup>69</sup>. As ZO-1 (Zona Ocludens) e outras proteínas citoplasmáticas como a ZO-2 e ZO-3 ligam-se a este complexo. Algumas destas proteínas, inclusive a ocludina e a ZO-1 interagem diretamente com a actina-F, que é um local suscetível à ação de patogénicos <sup>70</sup>. As AJ são responsáveis pelo reconhecimento célula a célula iniciando e mantendo os contactos intercelulares. A sua importância foi avaliada num modelo animal, no qual, a ausência de uma molécula de adesão a E-cadherin resultou na alteração das AJ. Isto foi suficiente, *de per si*, para o modelo (ratinho) desenvolver uma histologia típica da DII com abscessos, úlceras e aftas, na ausência de doença inflamatória sistémica <sup>70</sup>. As Cateninas e Caderinas são proteínas muito importantes para a integridade da estrutura da mucosa intestinal. A alteração na formação do complexo E-catherin-catenin leva, como vimos, à destruição da estrutura da mucosa intestinal e ao chamado “leaky” epitélio observado nas DII <sup>42</sup>.



#### Ativação da MLCK na Doença de Crohn. Adaptado de: <sup>70</sup>

Uma alteração inicial da Barreira Epitelial (1.) (por agressão, isquemia, infecção) facilitada por uma predisposição genética vai permitir o contacto do conteúdo luminal (2.) (bactérias) com o conteúdo da lâmina própria (especialmente as APC) (3.). As APC segregam citocinas como as IL-12 (resposta via Th1). As células T (4.) reconhecem os antígenos apresentados pelas APC e respondem com a produção de IFN $\gamma$ .

Na DC a falta da inibição originada por citocinas inibidoras da resposta TH<sub>1</sub> como a IL-10 (5.) permite o aumento da inflamação e que esta persista mais do que seria normal. O IFN $\gamma$  segregado pelas células T promove a ativação dos macrófagos (6.), que segregam TNF $\alpha$ . O TNF $\alpha$  e o IFN $\gamma$  influenciam a barreira epitelial. Por mecanismos ainda desconhecidos estas citocinas ativam a MLCK (Myosin Light Chain Kinase) (7.) originando a fosforilação da miosina, contração da actomiosina, redistribuição das ocludinas (anexo 13) e conseqüente abertura das TJ levando a um aumento da permeabilidade epitelial e à criação de um ciclo vicioso de progressão da doença <sup>70</sup>. Este esquema simplifica a resposta imune típica do doente de Crohn com o objetivo de evidenciar o papel do TNF $\alpha$  e o IFN $\gamma$  e a importância de alterações modificadoras da Barreira Epitelial na patogénese da doença de Crohn.

***Argumentos a favor do MAP ser o causador da DC*** .Fonte: <sup>34</sup>.

- Semelhanças clínicas e patológicas entre a DC e a doença de Johne.
- Presença na cadeia alimentar (leite, carne) e abastecimento de água.
- Detecção do MAP nos tecidos de DC por cultura, PCR e FISH.
- Hemoculturas positivas de MAP em doentes de Crohn.
- Respostas serológicas aumentadas ao MAP em Doentes Crohn.
- Detecção do MAP em leite humano por cultura e PCR.
- Resposta terapêutica a uma combinação de fármacos anti-tuberculostáticos que incluem antibióticos macrólidos.

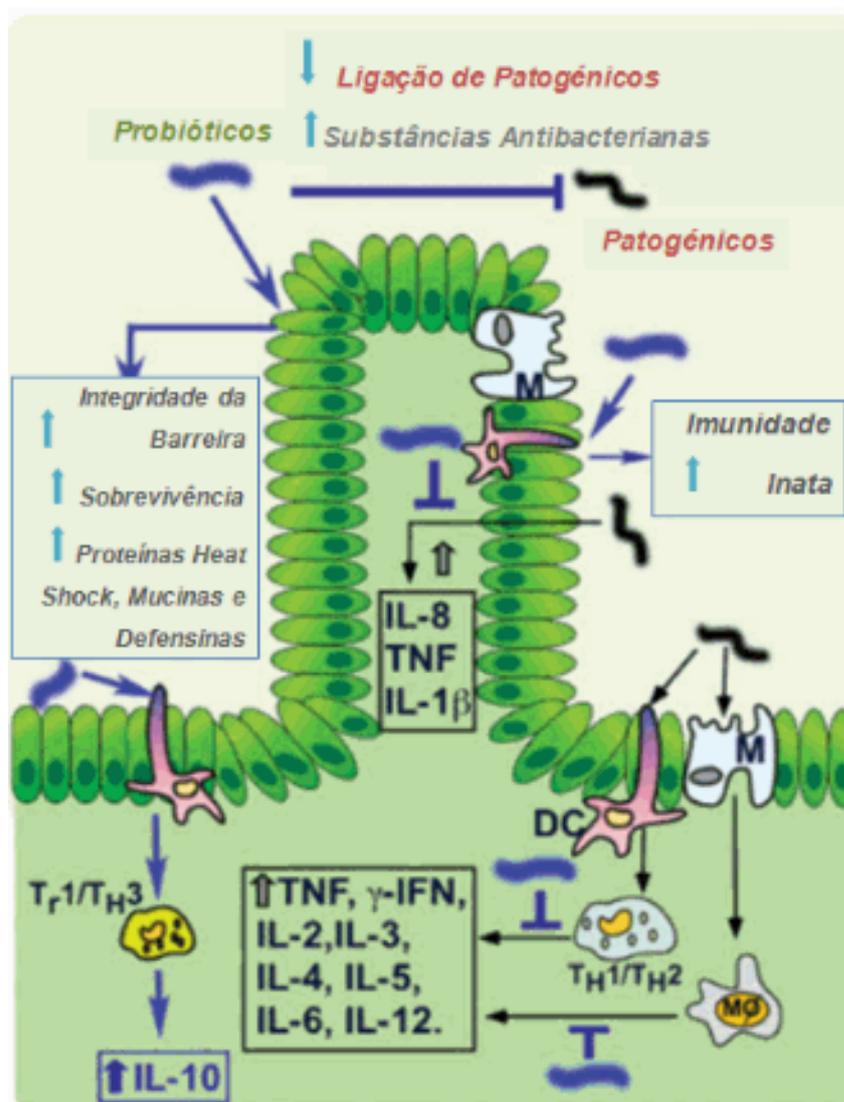
***Argumentos contra o MAP ser o causador da DC*** Fonte: <sup>34</sup>.

- Diferenças encontradas nas respostas clínicas e patológicas entre a DC e a doença de Johne.
- Falta de suporte epidemiológico que confirme a transmissibilidade da infeção.
- Não há evidência da transmissão a humanos pelo contacto com animais infetados com o MAP.
- Os genótipos dos MAP isolados da DC e de bovinos com MAP não são similares.
- Inconsistências nos métodos de deteção do MAP.
- Não se verifica um agravamento da DC após tratamento com imunossuppressores
- Não há resposta à terapêutica com os tradicionais anti-micobacterianos.

**Fontes de Informação geral e detalhada sobre a Doença de Crohn** Fonte: <sup>2</sup>.

Ω	Publicações do GEDI:	<a href="http://gedi.med.up.pt/index.php/publicacoes.html">http://gedi.med.up.pt/index.php/publicacoes.html</a>
Ω	Crohn´s and Colitis UK:	<a href="http://www.nacc.org.uk">http://www.nacc.org.uk</a>
Ω	The Crohn´s and Colitis Foundation of America:	<a href="http://ccfa.org">http://ccfa.org</a>
Ω	CORE (Digestive Disorders Foundation):	<a href="http://www.core-charity.org.uk">http://www.core-charity.org.uk</a>
Ω	British Society of Gastroenterology:	<a href="http://www.bsg.org.uk">http://www.bsg.org.uk</a>
Ω	NHS Choices:	<a href="http://www.nhs.uk">http://www.nhs.uk</a>
Ω	NHS Evidence:	<a href="http://www.evidence.nhs.uk">http://www.evidence.nhs.uk</a>
Ω	UK Clinical Research Network portfolio: (gastrointestinal)	<a href="http://public.ukcrn.org.uk">http://public.ukcrn.org.uk</a>
Ω	U.S. National Library of Medicine	<a href="http://www.nlm.nih.gov">http://www.nlm.nih.gov</a>
Ω	Informações para doentes da British Society of Gastroenterology	<a href="http://www.bsg.org.uk/patients/general/patient-information.html">www.bsg.org.uk/patients/general/patient-information.html</a>

*Mecanismos de Ação dos Probióticos.* Adaptado e traduzido de <sup>39</sup>.



Mecanismos de ação dos Probióticos. Os probióticos aumentam a integridade da barreira epitelial, a sobrevivência das CEI, a produção de mucina e defensinas, estimulam a imunidade inata, aumentam a produção de citocinas protetoras (IL-10 e TGF $\beta$ ) inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) responsáveis pela diminuição da função barreira epitelial a nível das tight junctions <sup>39</sup>.

**Manifestações Extraintestinais das Doenças Inflamatórias do Intestino**

Adaptado de <sup>85</sup>.

---

**MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais DAS DII**

---

DOENÇAS MUSCULOESQUELÉTICAS

Artrite Periférica, Espondilite Anquilosante, Sacroileíte Isolada

DOENÇAS MUCOCUTÂNEAS

Eritema Nodoso, Pioderma Gangrenoso, Estomatite aftosa/Ulcerações Orais

DOENÇAS OCULARES

Uveítes anteriores. Conjuntivites, Irites, Esclerites/Episclerites

DOENÇAS HEPATOBILIARES

Colangite esclerótica primária, Hepatite granulomatosa de Crohn,  
Hepatite crónica autoimune (não confirmado), Cirrose biliar (não confirmado)

DOENÇAS PANCREÁTICAS

Pancreatite aguda, Pancreatite crónica, insuficiência exócrina.

DOENÇAS VASCULARES E SANGUÍNEAS

Eventos tromboembólicos, Anemia hemolítica autoimune (não confirmado)  
Púrpura trombocitopénica (não confirmado)

DOENÇAS RENAIS

Proteinúria tubular, Glomerulonefrite (não confir.), Nefrite intersticial (não confir.)

DOENÇAS BRONCOPULMONARES

Bronquite crónica/Bronquiolite/Bronquiectasias,  
Laringotraqueíte aguda/Estenose traqueal  
BOOP (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)  
Pleurisia/Serosite

DOENÇAS CARDÍACAS

Pericardites, Miocardites (não confirmado)

DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Doenças desmielinizantes incluindo esclerose múltipla,  
Neurite ótica, perda auditiva, Miastenia gravis (não confirmado)

**Complicações Extraintestinais das Doenças Inflamatórias do Intestino**

Adaptado de <sup>85</sup>.

**COMPLICAÇÕES EXTRAINTestinais DAS DII**

DOENÇAS MUSCULOESQUELÉTICAS

Osteoporose e Osteonecrose induzida pelos medicamentos.

Infeções Bacterianas das articulações (fistulização, imunossupressão),

Artrite Séptica

DOENÇAS MUCOCUTÂNEAS

Fissuras anais, Fístulas, Acrodermatite enteropática (deficiência em Zinco)

Púrpura (deficiência em vitamina C e K)

Glossite (deficiência em vitamina B ou Zinco)

Perda de cabelo, unhas frágeis (deficiência proteica)

Queilite Angular (deficiência em ferro)

Candidíase (deficiência em zinco, imunossupressão)

Mucosite/Estomatite (metotrexato)

Rash cutâneo e exantema alérgico induzido pela medicação

“Cara de Lua”, Acne, Estrias, atrofia da pele (tratamento corticóide)

DOENÇAS OCULARES

Perca de visão noturna, Queratoterapia (deficiência em vitamina A)

Infeções Oportunistas (imunossupressores)

DOENÇAS HEPATOBILIARES

Pedras vesiculares na DC,

Fígado gordo

## **COMPLICAÇÕES EXTRAINTESTINAIS DAS DII**

### DOENÇAS PANCREÁTICAS

Pancreatite induzida pelos medicamentos (5-ASA, Azatioprina)

Pancreatite biliar na DC, Envolvimento duodenal na DC

### DOENÇAS VASCULARES E SANGUÍNEAS

Anemia (deficiência em Ferro, Folato, Vitamina B12), Trombocitose e Leucocitose, Hipercoagulação: trombose venosa, tromboembolismo.

### DOENÇAS RENAIIS

Nefrolitíase (pedras de oxalato, e de ácido úrico), Alterações locais envolvendo o sistema urogenitário, Nefrite aguda intersticial (5-ASA), Insuficiência Renal (5-ASA, Ciclosporina), Amiloidose Renal.

### DOENÇAS BRONCOPULMONARES

Fibrose pulmonar relacionada com medicamentos (metotrexato),

Pleurite induzida pelos medicamentos, Infecções oportunistas (imunossupressão),

### DOENÇAS CARDÍACAS

Pericardite induzida por medicamentos (5-ASA)

### DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Neuropatia periférica (deficiência em vit B12), Leucoencefalopatia (natalizumab, infliximab), Polineuropatia induzida por medicamentos (metronidazol)



**U. PORTO**



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

R. ANÍBAL CUNHA N.º164  
4050-047 PORTO - PORTUGAL  
[WWW.FF.UP.PT](http://WWW.FF.UP.PT)