



Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE



O que são DII?

São um grupo de doenças autoimune de condições inflamatórias crônicas da totalidade ou parte do trato digestivo, resultantes de ativação persistente e inadequada do sistema imune mucoso.

Essa desregulação do sistema imune manifesta-se através de uma elevação local de diversas citocinas, como TNF-alfa, interferon-gama, IL-12, IL-13 e IL-171.

Manifesta-se principalmente como:

- Doença de Crohn;
- Colite ulcerativa.

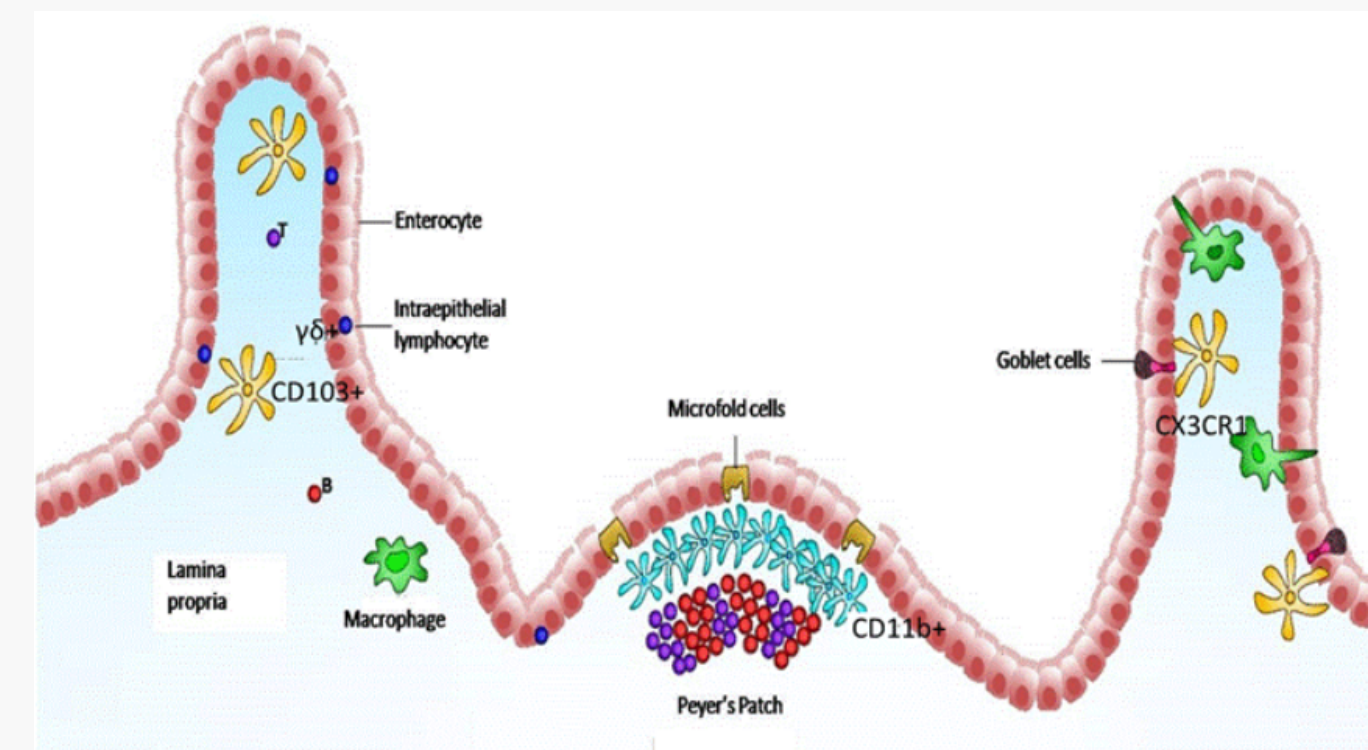
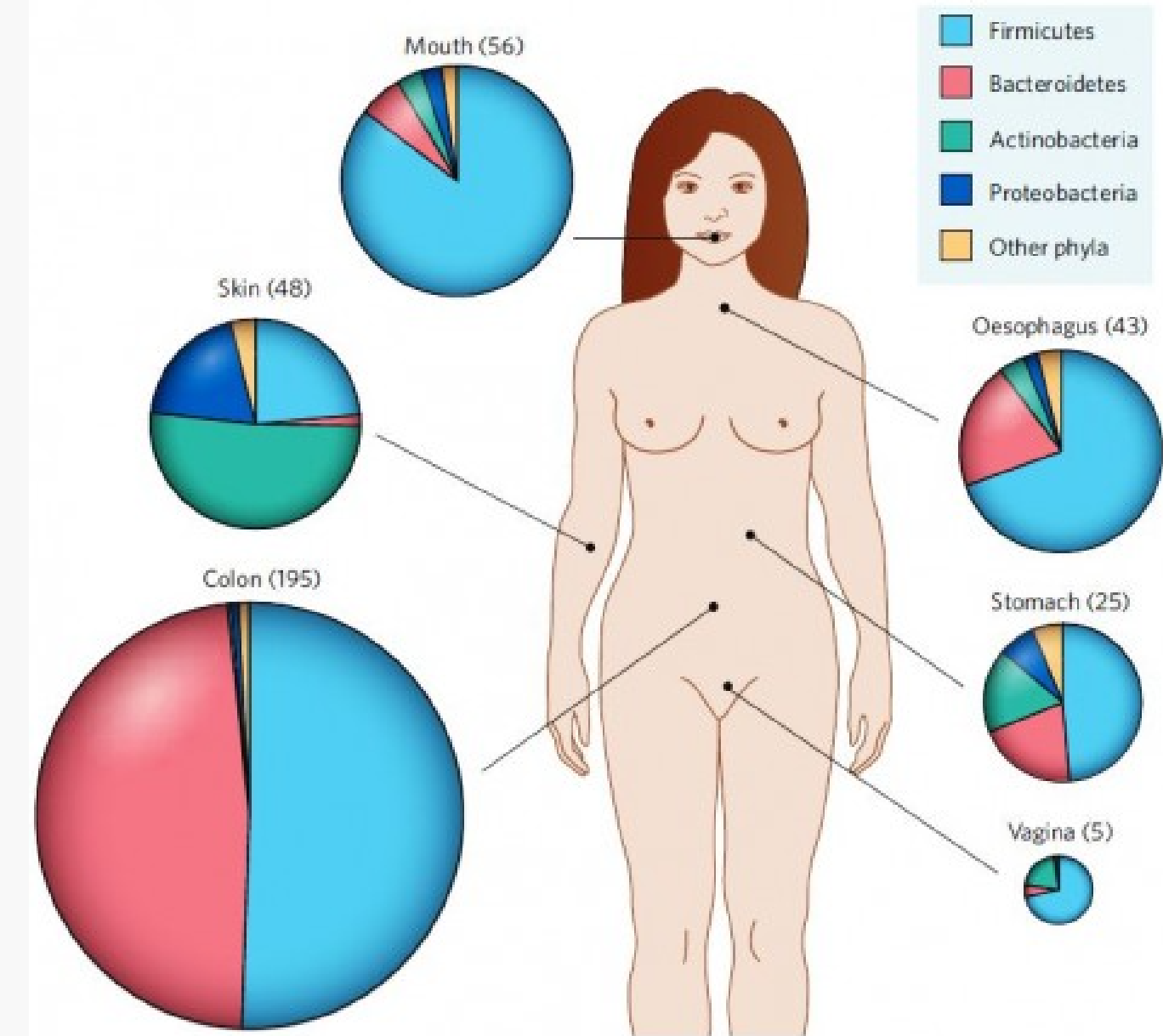


Microbiota humana

- Estômago e intestino delgado proximal: Baixa presença de bactérias;
- Intestino delgado distal: Grande colonização bacteriana;
- Cólon: Aumento acentuado da flora bacteriana.

As bactérias estão separadas por uma camada de células epiteliais, formado por uma grande massa de tecido linfático chamada GALT (gut associated lymphoid tissue).

Quando não se mantém o equilíbrio através das imunidades inatas ou adquiridas, há a ocorrência de respostas inflamatórias mediada pela liberação de citocinas, estas produzidas quando há estimulação pela presença de microrganismos ou outros antígenos com objetivo de restabelecer o equilíbrio por respostas locais ou sistêmicas.





Causas da DII

- **Distúrbios da flora bacteriana:**

Conjunto de bactérias que habita o organismo e se concentra no intestino, que desempenham algumas funções importantes e benéficas para nosso organismo.

Quando há um distúrbio dessa flora em que as bactérias crescem de maneira acelerada para a região do TGI ou desordenada, esse distúrbio se torna um potencializador no surgimento das doenças inflamatórias intestinais crônicas.

- **Desregulação imunológica e a genética:**

A imunidade inata é capaz de detectar a presença de moléculas associadas a microrganismos, através de células de defesa que possuem em sua superfície um grande número de receptores denominados TLR (toll-like receptor) e NOD (Nucleotide-binding oligomerization domain).

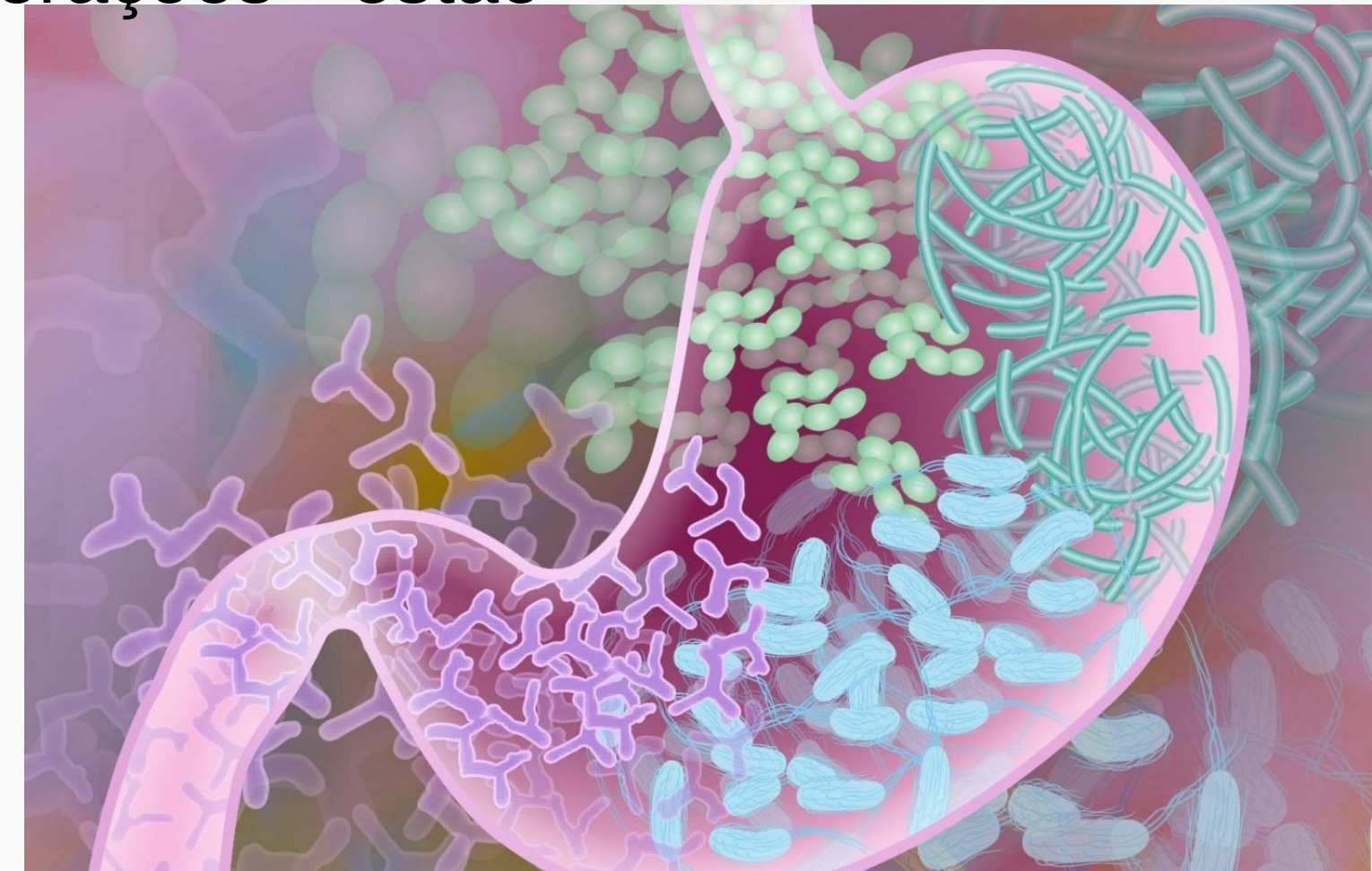
1. Proteína NOD1/CARD4: exerce papel no reconhecimento no epitélio de agentes, bacterianos; associados a DC.
2. Proteína NOD2 (CARD15): associação entre mutações no gene CARD15, o qual codifica a proteína NOD-2, com aparecimento de DII;
3. Família TLR: Estes receptores reconhecem os lipopolissacarídeos produzidos por bactérias, possivelmente responsáveis na diferenciação entre estas e as bactérias patogênicas.

- **Defeitos na barreira mucosa**

A integridade da camada epitelial tem por função atuar seletivamente para limitar a penetração de antígenos e permitir a passagem de líquidos, nutrientes e microrganismos.

Dentre as proteínas que mantêm a barreira, destaca-se a proteína transportadora de cátions orgânicos (OCTN) e a DGL5, ambas expressas pelo cromossomo 5 (IBD5) cujas alterações estão associadas à Doença de Crohn.

- Defensinas: Outras proteínas são as defensinas que apresentam ação antibacteriana e sua expressão alterada é vista em pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais.



Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma doença autoimune e é um tipo de doença inflamatória intestinal (DII) que pode envolver diferentes áreas do trato digestivo em pessoas diferentes.

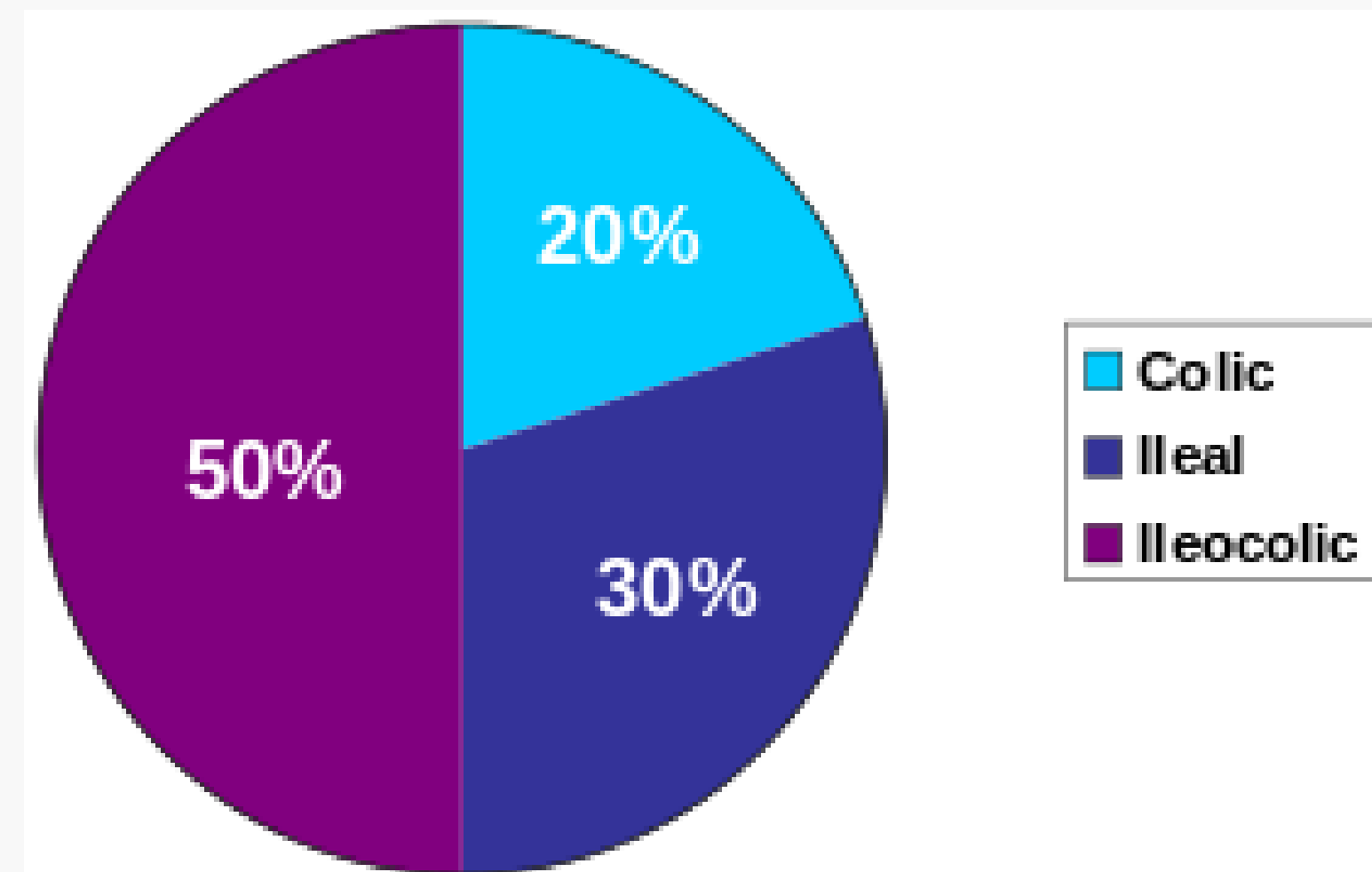
Ela afeta predominantemente a parte inferior do intestino delgado (íleo) e intestino grosso (cólon), mas pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal.

CAUSAS

- **Sistema imunológico:**

A secreção prejudicada de citocinas pelos macrófagos, contribui para a imunidade inata prejudicada o que leva a uma resposta inflamatória induzida por micróbios sustentada no cólon, onde a carga bacteriana é alta.

Outra teoria é que a inflamação de Crohn foi causada por uma resposta hiperativa das citocinas Th1 e Th17.



Causas



- **Genética:**

A primeira mutação associada à doença de Crohn foi um frameshift no gene NOD2 (gene CARD15). Uma associação é com mutações no gene XBP1, que está envolvido na via de resposta da proteína não dobrada do retículo endoplasmático.

As variantes gênicas de NOD2 / CARD15 parecem estar relacionadas ao envolvimento do intestino delgado. Outros genes bem documentados que aumentam o risco de desenvolver a doença de Crohn são ATG16L1, IL23R, IRGM e SLC11A1.

- **Hereditariedade:**

- Parentes de 1º grau de pessoas com DII têm de 4 a 20x mais risco de desenvolverem tais doenças.
- A tendência de hereditariedade é mais elevada na doença de Crohn em relação à Colite Ulcerosa.

- **Os fatores ambientais:**

- Alimentação/dieta
- Fumar/tabaco;
- Medicamentos antiinflamatórios não esteróides, como ibuprofeno (Advil, Motrin IB, outros);



Sintomas

Os sinais e sintomas da doença de Crohn podem variar de leves a graves. Eles geralmente se desenvolvem gradualmente, mas às vezes aparecem de repente, sem aviso prévio.

- Diarréia
- Febre
- Fadiga
- Dor abdominal e cólicas
- Sangue nas suas fezes
- Aftas
- Apetite reduzido e perda de peso
- Dor ou drenagem perto ou ao redor do ânus (fístula)

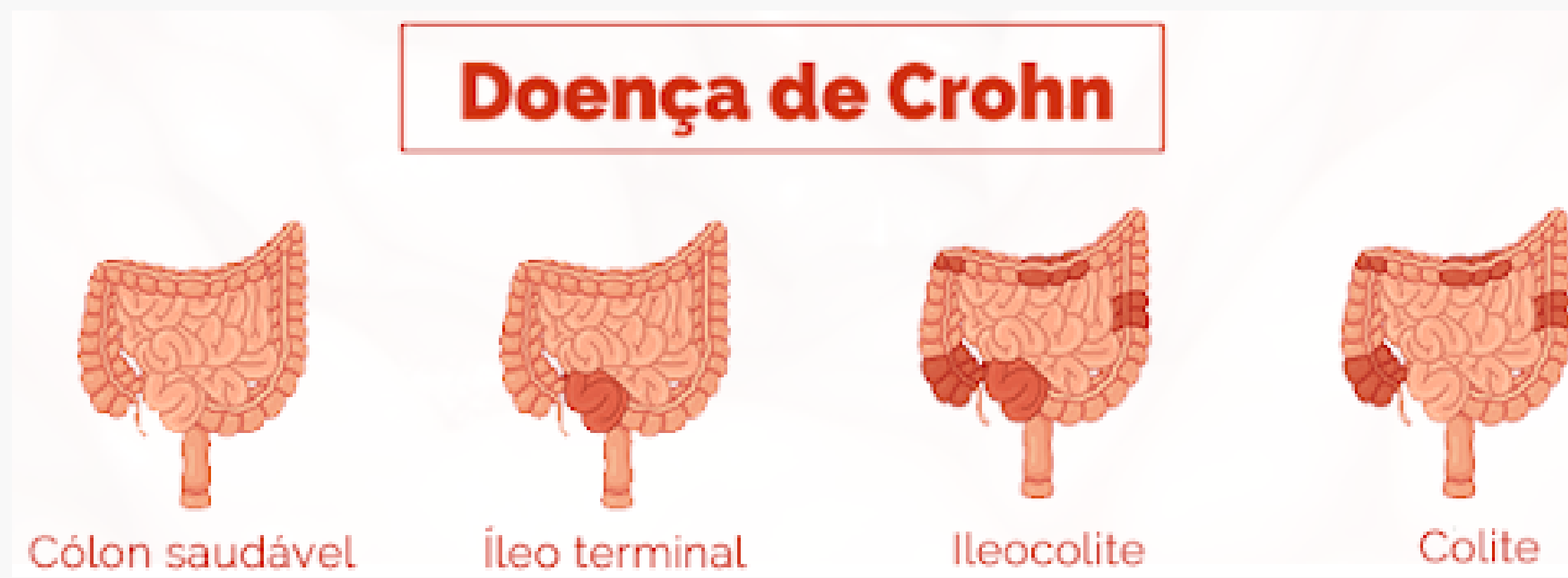
Complicações

- **Obstrução intestinal:** A doença de Crohn pode afetar toda a espessura da parede intestinal.
- **Úlceras:** A inflamação crônica pode causar feridas abertas, em qualquer parte do trato digestivo
- **Fístulas:** Conexão anormal entre diferentes partes do corpo.



Sintomas

- **Fissura anal:** Pequeno rasgo no tecido que reveste o ânus ou na pele ao redor do ânus, onde podem ocorrer infecções;
- **Desnutrição:** A diarreia, a dor abdominal e as cólicas podem dificultar a alimentação ou a absorção do intestino de nutrientes suficientes para o manter nutrido;
- **Câncer de colo:** Ter a doença de Crohn que afeta o cólon aumenta o risco de câncer de cólon.



Diagnóstico



- **Colonoscopia:**

É o melhor exame para o diagnóstico da doença de Crohn, pois permite a visualização direta do cólon e do íleo terminal, identificando o padrão de acometimento da doença. Durante o procedimento, o gastroenterologista também pode realizar uma biópsia, retirando pequenas amostras de tecido para análises laboratoriais, o que pode ajudar a confirmar o diagnóstico.

- **Exames radiológicos:**

Um raio-X de acompanhamento de bário, em que a suspensão de sulfato de bário é ingerida e as imagens fluoroscópicas do intestino são obtidas ao longo do tempo, é útil para procurar inflamação e estreitamento do intestino delgado.

- **As tomografias e ressonâncias magnéticas:**

São úteis para avaliar o intestino delgado com protocolos de enteróclise. Eles também são úteis para procurar complicações intra-abdominais da doença de Crohn, como abscessos, obstruções do intestino delgado ou fístulas.



Tratamento

As pessoas afetadas por Crohn geralmente apresentam episódios de inflamação grave e outros de inflamação mais fracos. O tratamento pode ajudar a suprimir os episódios graves ou prolongar os intervalos sem doença, mas atualmente não há cura.

Os medicamentos são os principais tratamentos, mas às vezes pode ser necessária cirurgia.

- Medicamentos esteróides;
- Dietas líquidas;
- Imunossupressores: para ajudar a reduzir a atividade do sistema imunológico e aliviar os sintomas causados pela inflamação;
- Medicamentos biológicos: Os medicamentos biológicos para a doença de Crohn são adalimumabe, infliximabe, vedolizumabe e ustekinumabe.

Pode ser usado como um tratamento de longo prazo para ajudar a impedir o retorno dos sintomas e são adm por injeção ou gota a gota numa veia a cada 2 a 8 semanas.

Tratamento



- **Cirurgia:**

A cirurgia pode aliviar seus sintomas e ajudar a impedir que voltem por um tempo, embora eles geralmente voltem eventualmente. A principal operação usada é chamada de ressecção. Isso envolve:

- Cirurgia de buraco de fechadura;
- Removendo uma pequena seção inflamada do intestino;
- Costurar as partes saudáveis do intestino.

<https://www.youtube.com/watch?v=MMLmFsj8Ym8>





Colite Ulcerativa

A colite ulcerativa é uma doença inflamatória intestinal (DII) de longa duração em que o cólon e o reto ficam inflamados. O cólon é o intestino grosso (intestino) e o reto é a extremidade do intestino onde as fezes são armazenadas.

Causas

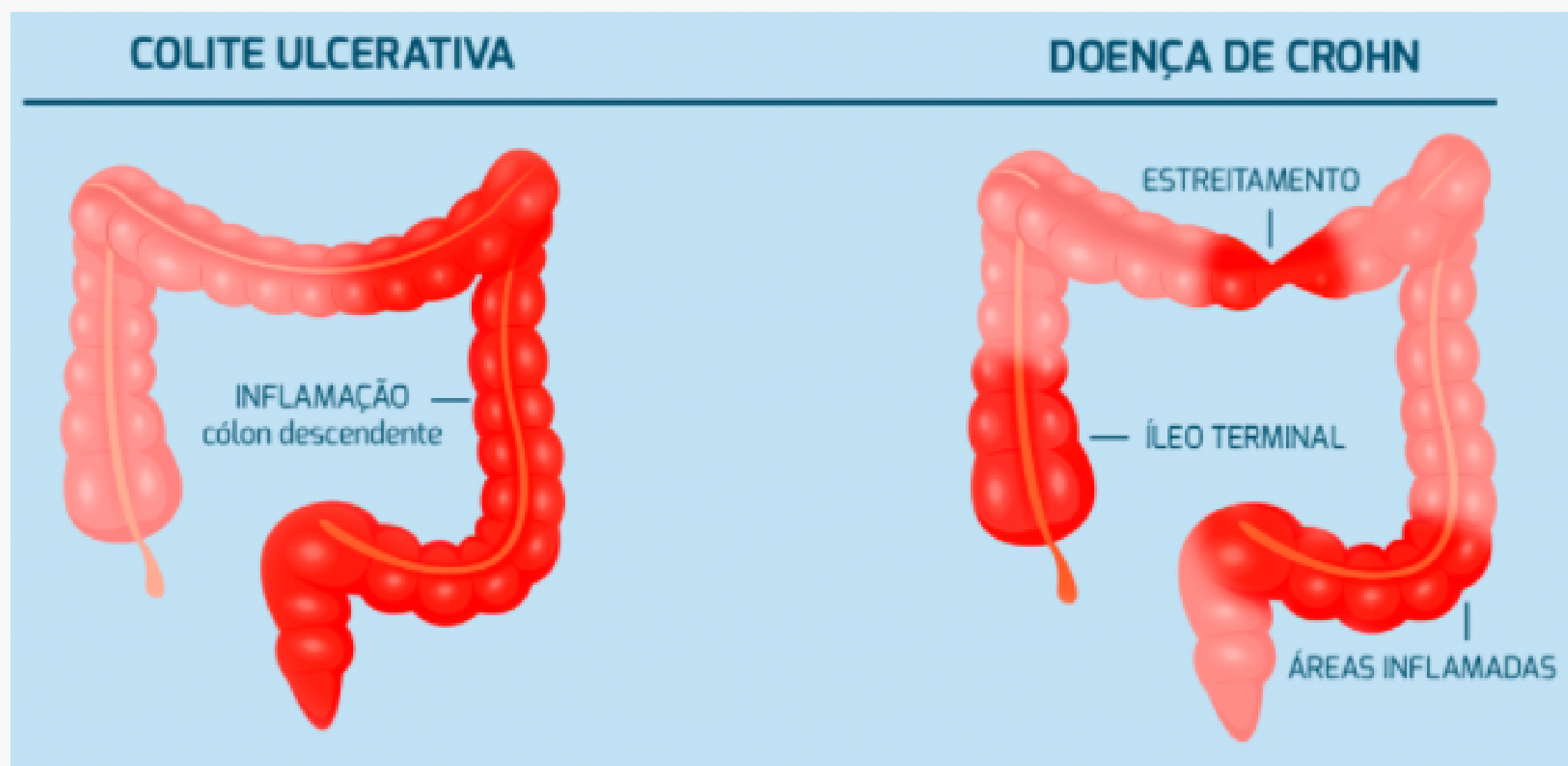
- **Sistema imunológico:** Este confunde bactérias inofensivas dentro do cólon com uma como uma infecção prejudicial, ameaça e ataca os tecidos do cólon e do reto, causando inflamação.
- **Hereditariedade:** Estudos descobriram que mais de 1 em cada 4 pessoas com colite ulcerosa têm histórico familiar da doença.
- **Genética:** Os genome-wide association studies identificaram 100 genes ou loci genéticos de suscetibilidade para a DII. Dos 100 loci identificados, 23 estão associados à DC, 8 à CU e 69 são compartilhados por ambas as doenças.
- **Fatores ambientais:** A industrialização está associada a um conjunto de potenciais fatores de risco ambientais para a DII como mudanças na exposição a microrganismos, condições sanitárias, taxas de ocupação, dieta, estilo de vida, medicação e exposição a poluentes.



Sintomas

Os sintomas da colite ulcerosa e sua gravidade podem variar, dependendo de quanto o reto e do cólon estão inflamados e da gravidade da inflamação.

- Diarréia recorrente, que pode conter sangue, muco ou pus;
- Dor abdominal e cólicas;
- Dor e sangramento retal;
- Urgência para defecar;
- Perda de peso;
- Fadiga;
- Febre





Diagnóstico

1. Testes de laboratório

- **Exames de sangue:** Para verificar se há anemia ou para verificar se há sinais de infecção;
- **Estudos de fezes:** Os glóbulos brancos e certas proteínas nas fezes podem indicar colite ulcerosa, esta também pode ajudar a descartar outras doenças, como infecções causadas por bactérias, vírus e parasitas.

2. Procedimentos endoscópicos

- **Colonoscopia:** Este exame permite a visualização de todo o cólon usando um tubo fino, flexível e iluminado com uma câmera na extremidade. Pode-se colher a biópsia
- **Sigmoidoscopia flexível:** Examina-se o reto e o cólon sigmóide. Se o seu cólon estiver gravemente inflamado, pode-se realizar uma colonoscopia completa.

<https://www.youtube.com/watch?v=j1ZBcF054BE>





Tratamento

1. Antiinflamatórios

• 5-ASAs ou aminossalicilatos:

São medicamentos que ajudam a reduzir a inflamação. Isso, por sua vez, permite que o tecido danificado se cure. O 5-ASAs pode ser usado como um tratamento de curto prazo para surtos. Eles também podem ser tomados por um longo prazo para manter a remissão.

- Exemplos: sulfassalazina (Azulfidina), mesalamina (Asacol HD, Delzicol, outros), balsalazida (Colazal) e olsalazina (Dipentum).

- Efeitos adversos:

- Dores de cabeça;
- Sentindo doente;
- Dor de barriga;
- Raramente diarreia.

2. Corticosteróides

Esses medicamentos, que incluem prednisona e budesonida, são geralmente reservados para colite ulcerativa moderada a grave que não responde a outros tratamentos.

- Efeitos adversos:

- Acne;
- Mudanças de humor;
- Insônia;
- Ganho de peso;

Tratamento



3. Imunossupressores

Esses medicamentos reduzem a inflamação, que ocorre devido sua capacidade de suprimir a resposta do sistema imunológico que inicia o processo de inflamação.

- Exemplos: Azatioprina; mercaptopurina; Ciclosporina; Tacrolimus.

4. Biológicos

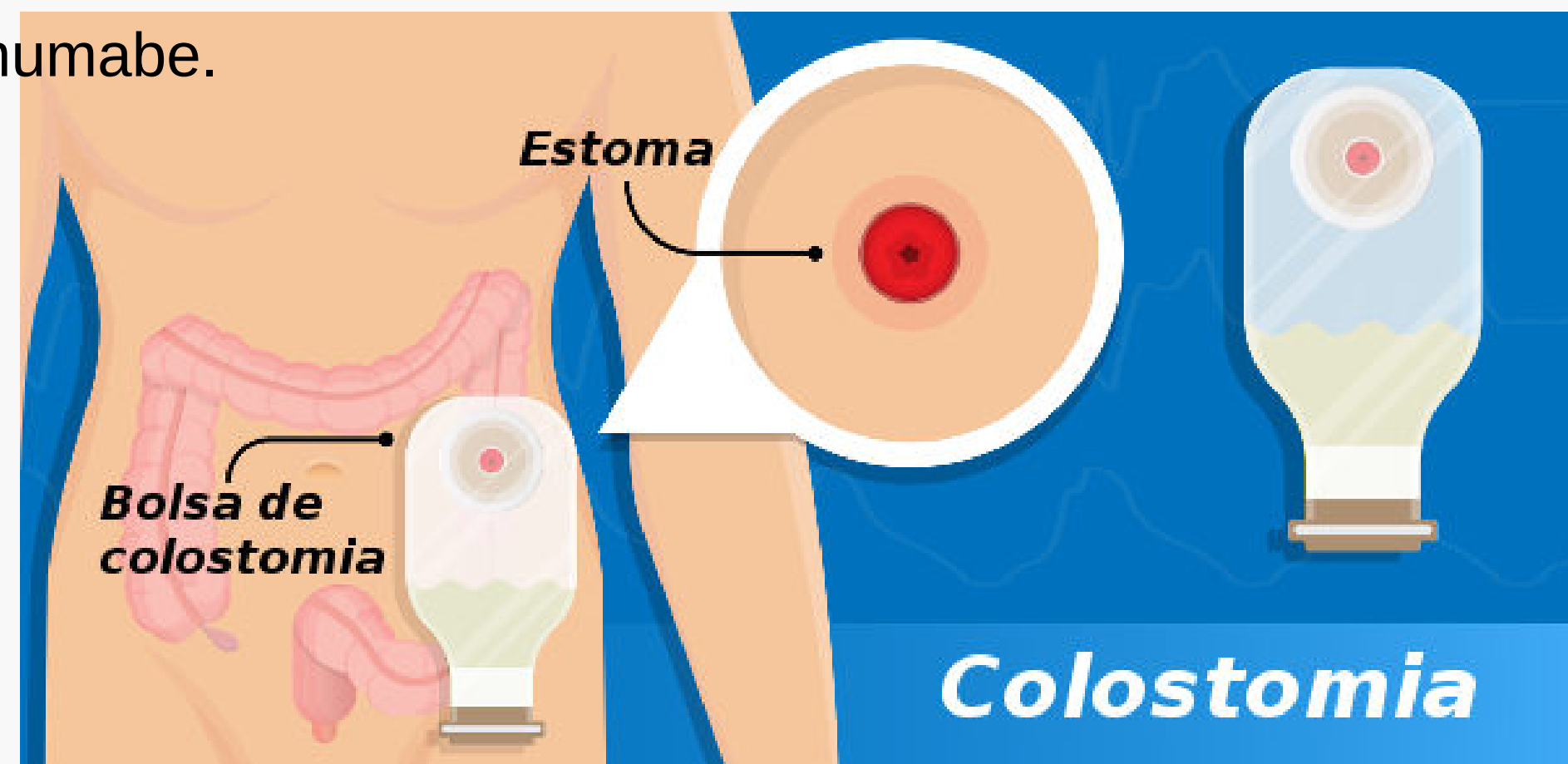
Esta classe de terapias tem como alvo as proteínas produzidas pelo sistema imunológico. Esses medicamentos bloqueiam esses receptores e reduzem a inflamação.

- Exemplos: Infliximabe, adalimumabe e golimumabe.

5. Cirurgia

A cirurgia para a colite ulcerosa envolve a remoção permanente do cólon (uma colectomia). Ou a remoção de todo o cólon e reto (proctocolectomia).

- Ileostomia





Doença de Crohn x Colite ulcerativa



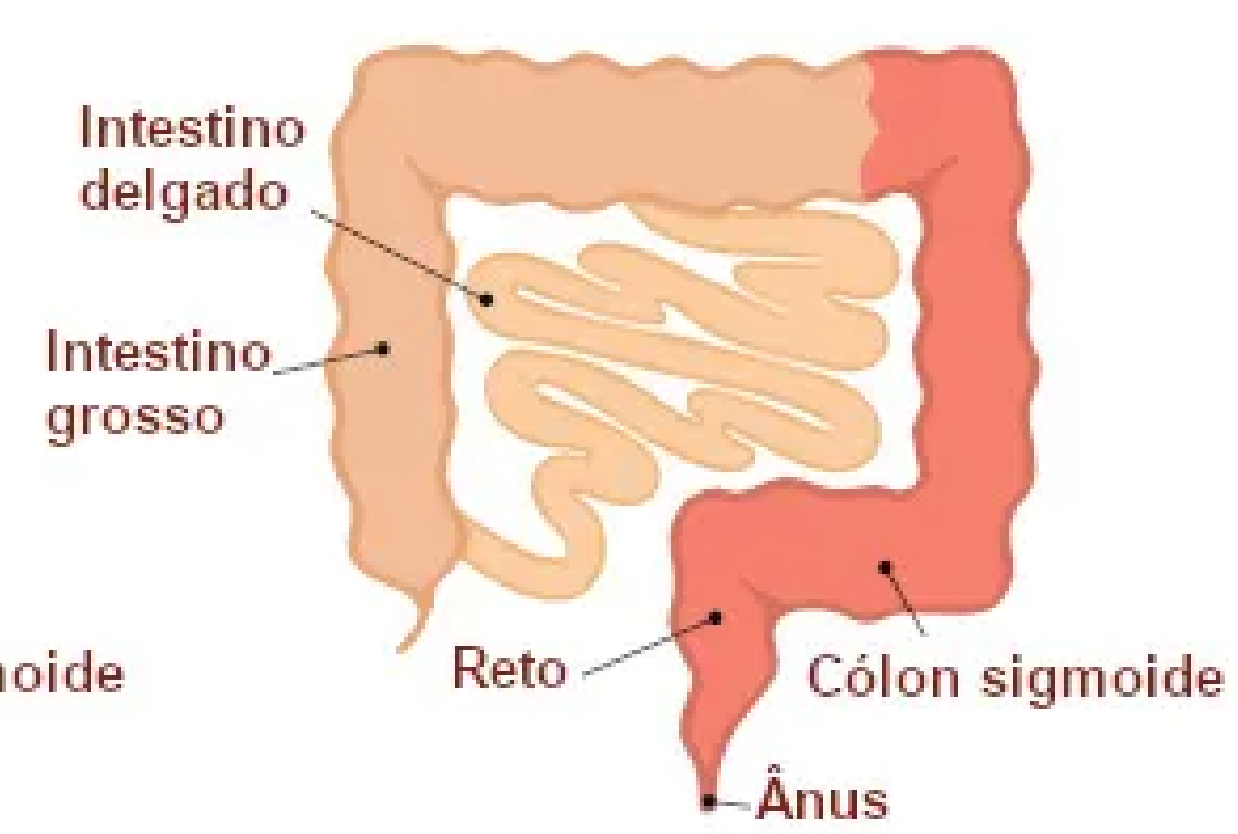
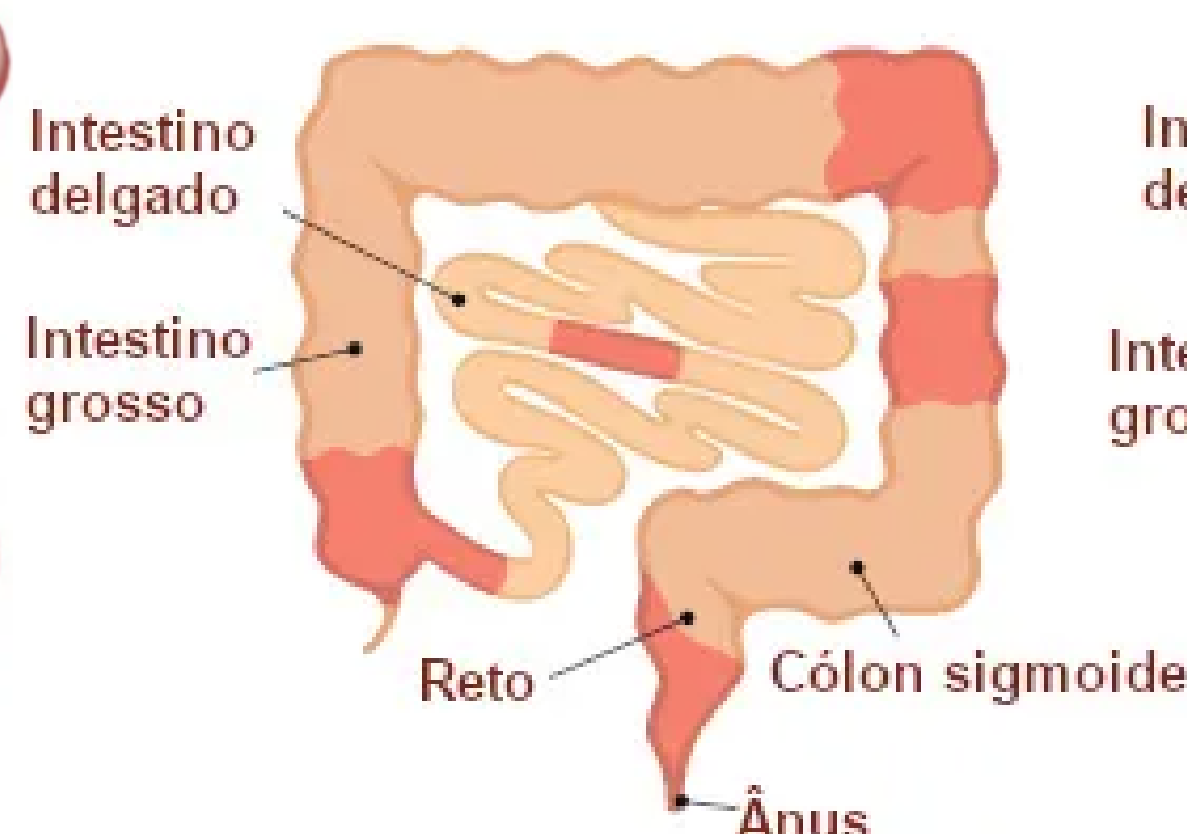
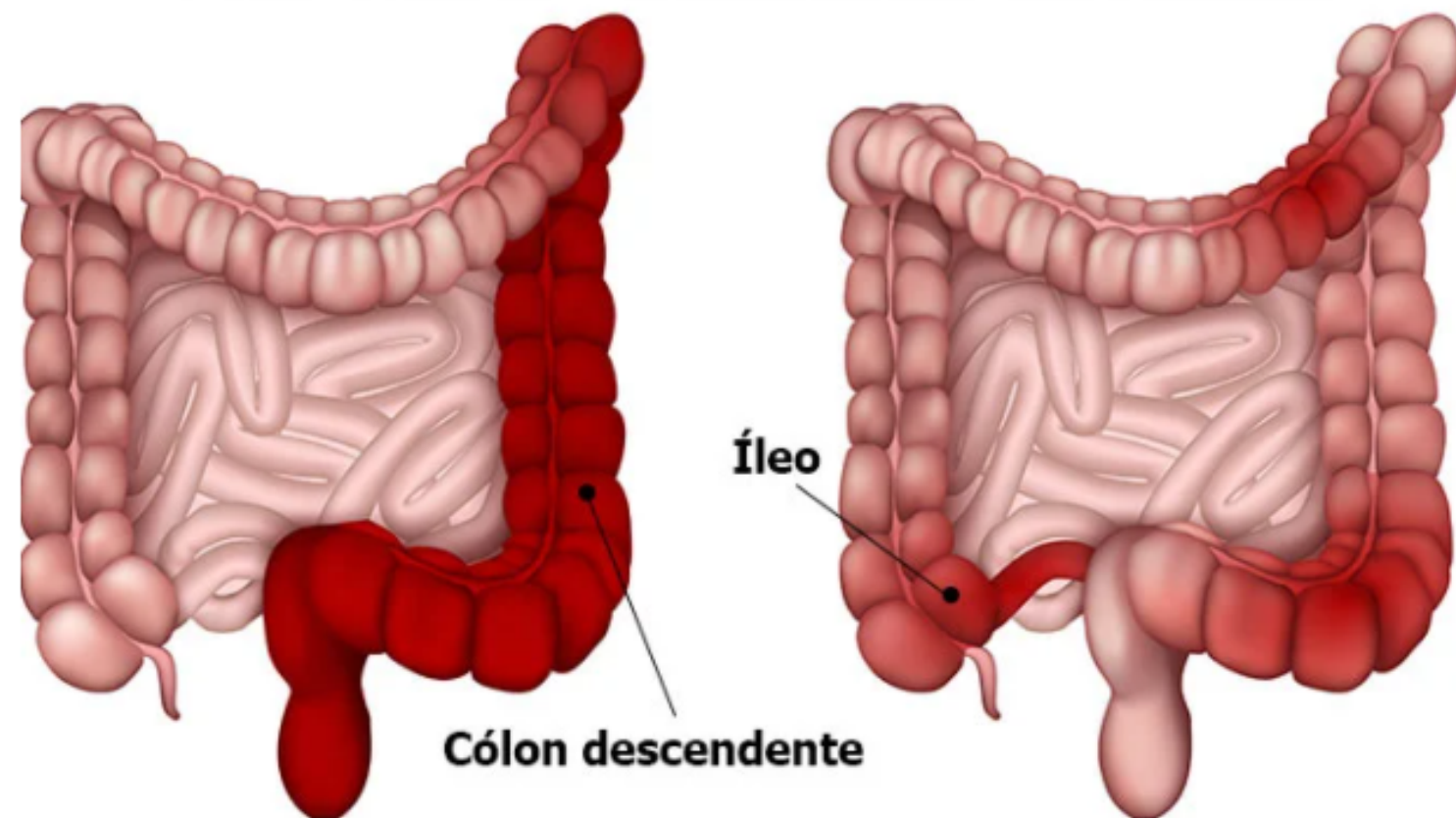
A colite ulcerativa afeta apenas o cólon, enquanto a doença de Crohn pode envolver qualquer parte do trato gastrointestinal da boca ao reto, embora afete mais comumente a última parte do intestino delgado e/ou cólon.

- A doença de Crohn afeta toda a parede intestinal, a retocolite ulcerativa provoca inflamação apenas na mucosa.

Doença de Crohn

Retocolite Ulcerativa

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL



Referências

- TORRES, Júlio Augusto do Prado; SANTANA, Raquel Matos de; TORRES, Felipe Augusto do Prado; et al. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 31, n. 2, p. 115–119, 2011.
- PINHO, Mauro. A biologia molecular das doenças inflamatórias intestinais. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 28, n. 1, p. 119-123, 2008.
- Doença de Crohn «Ada. Ada. Disponível em: <<https://ada.com/pt/conditions/crohns-disease/>>. Acesso em: 4 Jul. 2021.
- Crohn's disease - Symptoms and causes. Mayo Clinic. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/crohns-disease/symptoms-causes/syc-20353304>>. Acesso em: 4 Jul. 2021.
- NHS CHOICES. Treatment - Crohn's disease. Disponível em: <<https://www.nhs.uk/conditions/crohns-disease/treatment/>>. Acesso em: 4 Jul. 2021.
- Steroids | Crohn's & Colitis UK. Crohnsandcolitis.org.uk. Disponível em: <<https://www.crohnsandcolitis.org.uk/about-crohns-and-colitis/publications/steroids>>. Acesso em: 4 Jul. 2021.
- NHS CHOICES. Treatment - Ulcerative colitis. Disponível em: <<https://www.nhs.uk/conditions/ulcerative-colitis/treatment/>>. Acesso em: 4 Jul. 2021.
- Ulcerative colitis - Diagnosis and treatment - Mayo Clinic. Mayoclinic.org. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ulcerative-colitis/diagnosis-treatment/drc-20353331>>. Acesso em: 4 Jul. 2021.
- DE, Joana; BOUÇA, Queirós; MACHADO, Ribeirinho; et al. SUSCETIBILIDADE GENÉTICA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. [s.l.]: , [s.d.]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3752/3/PPG_JoanaSousa.pdf>.

Dúvidas: sheila.oliveira@usp.br

Nº cel: 11 974563983