

## DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

### *INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: NARRATIVE LITERATURE REVIEW*

Yan Robert Santos Cambui<sup>1</sup>, Maria Raquel Marçal Natali<sup>2</sup>

#### RESUMO

Estudos apontam diversos distúrbios ocasionados pelas Doenças Inflamatórias Intestinais, sendo que dentre as principais citam-se a Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. Este estudo trata de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio de busca em livros e artigos científicos que apresentassem conteúdos acerca da temática com enfoque central nas referidas doenças a fim de reunir em um único trabalho informações gerais/pontuais sobre a temática abordada. Sabe-se, a partir das inúmeras e crescentes publicações de artigos científicos relacionados que para a Doença de Crohn e a colite ulcerativa as opções terapêuticas ainda são limitadas sendo, então, necessária a realização de pesquisas que objetivem identificar alternativas terapêuticas a despeito daquelas já tradicionalmente conhecidas.

Descritores: doenças inflamatórias intestinais; doença de Crohn; colite ulcerativa.

#### ABSTRACT

Studies show many disorders caused by Inflammatory Bowel Disease, and among the main cite to Crohn's disease and ulcerative colitis. This study it is a narrative literature review, carried out through the search in books and scientific articles to submit contents on the theme with central focus on these diseases, to gather into a single job general / specific information on the topic addressed. We know, from the numerous and growing publications of scientific articles related to Crohn's disease and ulcerative colitis therapeutic options are still limited and therefore being required to conduct research that aim to identify therapeutic alternatives, despite traditionally those already known.

Key-words: inflammatory bowel disease; Crohn disease; colitis, ulcerative.

#### INTRODUÇÃO

Estudos apontam diversos distúrbios ocasionados pelas Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs) incluindo alteração no Sistema Nervoso Entérico (SNE), aumento na percepção sensorial e na motilidade intestinal de modo a comprometer seriamente a função do órgão a exemplo das recorrentes incontinências e urgência fecal.<sup>1</sup> Dentre as principais DIIs, citam-se a Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerativa (CU), as quais compreendem um conjunto de condições inflamatórias intestinais distintas, de causas desconhecidas, que afetam o trato gastrointestinal e que marcam fortemente a vida dos portadores dessas doenças.<sup>2</sup>

Para essas disfunções, o tratamento utilizado é inespecífico e ineficaz porque não evita as crises recidivas nem a cura da doença. Alguns pesquisadores relatam em seus estudos a importância de se propor novos meios terapêuticos envolvendo DIIs. Os autores informam, ainda, que em pacientes submetidos ao uso de drogas convencionais como

corticosteróides, aminossalicilatos, imunomoduladores e antibióticos, 60% a 70% deles necessitarão de intervenção cirúrgica pelo agravamento da doença e, desses, 50% necessitarão de cirurgia subsequente.<sup>3</sup>

#### MÉTODO

Este estudo trata de uma revisão narrativa da literatura, realiza por meio de busca em livros e artigos científicos que apresentassem conteúdos acerca das DIIs a fim de reunir em um único trabalho informações gerais/pontuais sobre a temática abordada. Nesse contexto, pesquisadora da área da saúde destaca que “os artigos de revisão narrativa são publicações [...] apropriadas para descrever [...] o “estado da arte” de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual”.<sup>4</sup>

A título de contextualização e norteamento acerca do tema geral abordado, inicialmente, realiza-se uma caracterização morfológica do trato intestinal, sendo, em seguida, apresentados alguns aspectos dos contextuais amplos de duas DIIs específicas - DC e CU - relacionados, principalmente, com os fatores epidemiológicos e tratamentos convencionais.

Ressalta-se que, considerando as características intrínsecas da revisão narrativa, não se desenvolve o estudo com base em uma questão norteadora específica, mas em um tema amplo. Ademais, a seleção da fonte de informações não se pautou em uma estratégia sistematizada, mas sim em publicações gerais sobre o assunto, proporcionando ao leitor “[...] adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em um curto espaço de tempo”.<sup>4</sup>

#### CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA INTESTINAL

Estudiosos descrevem o intestino delgado como o principal local de absorção de nutrientes dos alimentos ingeridos, sendo formado pelo duodeno, jejuno e íleo, estende-se do piloro até a junção ileocecal, onde o íleo une-se ao ceco (primeira parte do intestino grosso). O duodeno (a largura de 12 dedos) é a primeira e mais curta (25 cm) parte do intestino delgado, também é mais larga e mais fixa.<sup>5</sup> Considera-se o início do duodeno a partir do piloro do estômago, o qual se estende até a seção seguinte, o jejuno. O jejuno começa na flexura duodeno-jejunal, onde o trato digestório volta a ser intraperitoneal e a terceira parte do

**Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 17, n. 3, p. 116-119, 2015**

1. Graduado em Enfermagem. Especialista em Anatomia e Histologia: métodos de ensino e pesquisa - Universidade Estadual de Maringá - UEM.

2. Doutora em Ciências Biológicas. Docente vinculada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas - UEM.

Recebido em 14/8/2014. Aceito para publicação em 8/4/2015.

Contato: grk.c@hotmail.com

intestino delgado, o íleo, termina na junção ileocecal, a união da parte terminal do íleo e o ceco. Juntos, o jejuno e o íleo têm 6 - 7 m de comprimento. De acordo com esses autores, a região final e mais longa do intestino delgado, o íleo, mede cerca de 2 m e se une ao intestino grosso na papila ileal.<sup>6</sup>

A divisão do colo pode ser feita em quatro partes – ascendente, transversa, descendente e sigmoide – que sucedem uma à outra formando um arco que circunda o intestino delgado. O colo ascendente é a segunda parte do intestino grosso. Segue para cima na margem direita da cavidade abdominal, do ceco até o lobo hepático direito, onde vira para a esquerda na flexura direita do colo. O colo transversa é a terceira parte, a mais longa e mais móvel. Atravessa o abdome da flexura direita do colo até a flexura esquerda do colo onde se curva para baixo e dá origem ao colo descendente. Quando atinge o limite superior da pelve, curva-se para o plano sagital mediano, formando o colo sigmoide, caracterizado por sua alça em forma de S com comprimento variável, une o colo descendente ao reto. O colo sigmoide estende-se da fossa ilíaca até o terceiro segmento sacral S3, onde se une ao reto e por fim o ânus.<sup>7</sup>

A parede do intestino delgado organiza-se em camadas ou túnicas, sendo que a partir do lúmen intestinal encontram-se as túnicas mucosa, submucosa, muscular externa e serosa. A mucosa apresenta especializações que aumentam significativamente sua área de superfície formando as vilosidades, projeções digitiformes da mucosa voltadas para o lúmen. Destacam que essas estruturas são revestidas por epitélio simples cilindro, formado por enterócitos, células caliciformes, células enteroendócrinas, células de Paneth e células - tronco. Parte

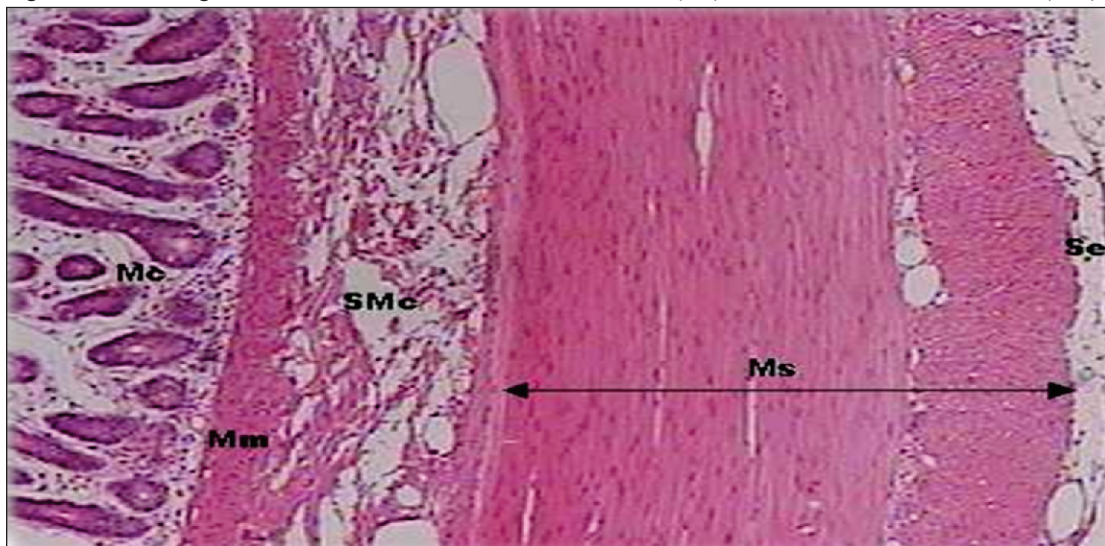
dessas células se concentra nas criptas intestinais que se estendem até a camada muscular da mucosa. As vilosidades e as criptas caracterizam a mucosa do intestino delgado.<sup>8</sup>

A submucosa é descrita como constituída por tecido conjuntivo moderadamente denso com suprimento linfático e vascular de inervação intrínseca de onde provém o plexo submucoso. A túnica muscular externa é formada de uma camada circular interna e outra longitudinal externa de músculo liso, de modo que o suprimento nervoso da túnica muscular externa e o plexo mioentérico estão envolvidos com a atividade peristáltica do órgão. De acordo com esses autores, excetuando a segunda e a terceira partes do duodeno, que possuem uma adventícia, todo o intestino delgado está envolvido por uma serosa.<sup>9</sup>

A túnica mucosa do intestino grosso caracteriza-se pela ausência de vilos. Ressalta-se que, o epitélio simples cilíndrico, similar àquele visto no intestino delgado, é responsável pelo revestimento das criptas intestinais e acrescentam que o número de células caliciformes em relação aos enterócitos é maior no colo que no intestino delgado com aumento desta proporção em direção à região do ceco e reto.<sup>10</sup> Lembrando que, destacam que as criptas contêm células - tronco para a renovação do epitélio, além de células enteroendócrinas.<sup>8</sup>

A submucosa é apontada como a camada de componentes teciduais usuais como grandes concentrações de tecido adiposo, a túnica muscular externa com suas respectivas camadas circulares de músculo liso e elementos do sistema nervoso entérico. A túnica serosa, segundo esses autores, consiste em uma camada de células mesoteliais, as quais estão voltadas para a cavidade peritoneal, uma lâmina basal subjacente e uma camada mais profunda de

Figura 1. Fotomicrografia do duodeno evidenciando a túnica mucosa (Mc) e a camada muscular da mucosa (Mm)



Abaixo da mucosa localiza-se a túnica submucosa (SMc) constituída de tecido conjuntivo moderadamente denso. Indicado como (Ms) a túnica muscular externa formada de duas camadas de músculo liso, uma circular interna e outra longitudinal externa respectivamente. A túnica serosa (Se) de tecido conjuntivo revestido por células mesoteliais, as quais estão voltadas para a cavidade peritoneal que envolvem o intestino (H&E).

Fonte: <http://www.unic.br/histologia/>

## DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As DIIs envolvem um conjunto de condições inflamatórias de causas desconhecidas que afetam o trato intestinal, entre as quais, destacam-se, segundo Robbins e Cotran<sup>1</sup>, a DC e a CU, e constituem sério problema de saúde pública em muitos países no mundo.<sup>11</sup>

Descreve-se que a DC é uma doença granulomatosa que pode atingir qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca ao ânus.<sup>12</sup> Na DC, o íleo terminal e o colo são as áreas mais frequentemente acometidas.<sup>13</sup> A apresentação clínica pode variar desde crises recorrentes de diarreias, febre, fortes dores abdominais, emagrecimento até o surgimento de complicações sistêmicas afetando drasticamente a qualidade de vida da pessoa.

Na fase inicial da DC, o intestino é fortemente marcado por uma hipertrofia da mucosa e submucosa com perda do padrão das pregas transversas normais e surgimento de pequenas áreas de ulceração hemorrágica que, com o tempo, transformam-se em fissuras. Na fase crônica da doença, a mucosa intestinal apresenta um padrão em pedra de calçamento, resultante de uma combinação de edema da submucosa e úlceras fissuradas interconectantes. Apesar disso, a doença não é contínua e áreas saudáveis do intestino podem estar presentes entre os segmentos comprometidos.<sup>14</sup>

Já a CU é descrita como uma inflamação idiopática que acomete especificamente o colo e o reto, com prevalência de 40% a 50% limitada ao retossigmoidé, com possível extensão da doença por todo o colo, com episódios de diarreia sanguinolenta recorrentes, seguidos de tenesmo e intensas cólicas abdominais.<sup>15</sup> A CU inicia-se no reto (proctite) e se estende proximalmente e de modo contínuo para envolver todo o colo ou parte dele. Acreditam que as lesões podem avançar a uma distância variável ao redor do colo e toda mucosa colônica pode ser afetada.<sup>12</sup>

Tanto na DC quanto na CU, além da perda funcional como a má absorção, comprometimento da retenção de proteínas e vitaminas das estruturas supracitadas, podem ainda manifestar complicações extra-intestinais que incluem a poliartrite migratória, sacroileíte, uveíte, lesões de pele, dentre outras. Consideram-se que essas manifestações podem surgir antes mesmo dos sintomas intestinais, concomitante ou posteriormente à atividade da doença.<sup>16</sup>

Entre as alterações morfológicas, destacam-se a distorção da arquitetura da mucosa, a infiltração leucocitária da lâmina própria, a depleção de células caliciformes na CU.<sup>8,17-18</sup>

As anormalidades são transmuralis e penetram todas as quatro túnicas da parede do órgão na DC. Afirmam quanto às alterações histológicas, a formação de edema, a redução de células produtoras de muco, a hiperplasia das criptas intestinais, as erosões, as ulcerações profundas, granulomas, proeminentes agregados linfóides e vasos linfáticos dilatados na túnica submucosa. A arquitetura dos plexos submucosos e mioentérico também é afetada, esboça uma rede de fibras irregulares com tamanho variável, além das hipertrofias dos corpos celulares neuronais e células gliais entéricas presentes na DC.<sup>1,2</sup>

Na DC essas disfunções resultam na alteração da resposta do sistema imune intestinal, desencadeando liberação excessiva de citocinas como TNF-alfa, interferon-gama, IL-12, IL-13 e IL-17, mediada por células auxiliares do tipo 1 (TH1).<sup>19</sup> As citocinas IL-4 e IL-5 envolvidas nas colites ulcerativas são mediadas pelas células auxiliares do tipo 2 (TH2).<sup>20</sup> Desta forma, a alteração inicial nas túnicas mucosa e

submucosa decorre da infiltração de células inflamatórias nas criptas de Lieberkuhn.<sup>12</sup>

Em contraste com a DC, na CU a ulceração não atinge a muscular da mucosa e a inflamação é limitada à mucosa e à lâmina própria. A doença fulminante aguda provoca uma extensa ulceração confluyente da mucosa colônica. Ocasionalmente edema e a inflamação pode atingir a camada muscular do colo que expande progressivamente até a dilatação tóxica-megacólon tóxico agudo.<sup>14</sup>

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Pesquisadores elencam vários estudos retrospectivos sobre a epidemiologia das DIIs realizados, sobretudo, a partir de 1980. Demonstraram uma tendência mundial para o aumento da incidência não apenas em países desenvolvidos, em torno de 50 a 70 casos/1.000.000 por ano, mas também em países em desenvolvimento, como ocorre na América do Sul.<sup>11</sup>

Atribui-se o rápido aumento da prevalência das DIIs nos países em desenvolvimento ao estilo de vida ocidental atrelada ao fator ambiental da gênese das DIIs. Considera-se que as taxas de prevalência, incidência e mortalidade no Brasil ainda são desconhecidas, apesar de relatos regionais descreverem um aumento no número de casos novos da DC, se comparados à CU.<sup>21</sup>

As DIIs atingem tanto homens como mulheres em proporções semelhantes, sendo a DC presente em maior prevalência nas mulheres. A faixa etária pode variar entre 15 e 30 anos com um segundo pico a partir dos 60 a 80 anos aproximadamente.<sup>22</sup> Nessa mesma direção, afirma-se que a população pediátrica pode ser afetada desde a mais tenra idade. Com base em estudo de caso, esses autores mostraram a ocorrência de DC em criança com início de sintomas aos três dias de vida, com lesões perianais e história familiar positiva.<sup>23</sup>

## TRATAMENTO

Para o alívio dos sintomas, prevenção de recidivas, indução da remissão em pacientes com a doença em atividade, a cicatrização de fistulas envolve uma abordagem farmacológica complexa devido ao desconhecimento da natureza dos agentes responsáveis pelo processo inflamatório, das variações na farmacocinética dos medicamentos relacionados e características peculiares de cada paciente, consideram Goodman e Gilman.<sup>24</sup>

O tratamento convencional envolve o uso de ácido 5-aminossalicílico (sulfassalazina), corticosteróides, antibióticos e imunossupressores capazes de resolver episódios agudos, mas não evitam recidivas.<sup>3</sup> A sulfassalazina é uma combinação de sulfonamida (sulfapiridina) com um salicilato, cujos efeitos colaterais comuns consistem em distúrbios gastrintestinais como mal-estar e cefaléia, reações cutâneas e leucopenia, má absorção de ácido fólico, que são reversíveis com a interrupção do fármaco.<sup>25</sup>

A ciclosporina é o mais potente imunossupressor empregado no tratamento das DIIs com ação imediata após o início do uso. A utilização desse fármaco leva à disfunção renal, neurotoxicidade e infecções oportunistas. Ademais, o imunossupressor metotrexato apresenta baixa eficácia em casos de CU.<sup>26</sup> Seguindo este contexto, alguns autores apontam a zatiopina e 6-mercaptopurina como fármacos de ampla utilização no tratamento, mas ressaltam que o uso crônico leva à



aplasia medular. Esses autores destacam, ainda, que a antibioticoterapia ainda é desconhecida apesar do importante papel das bactérias na patologia.<sup>24</sup>

Finalmente, destaca-se que o tratamento pode ser mediado por agentes biológicos. Como exemplo clássico cita-se o infliximabe, um anticorpo monoclonal (imunoglobulina G) que age como antagonista do Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), produto das células imunológicas do hospedeiro.<sup>27</sup> Outros autores acrescentam que o uso do infliximabe aumenta o risco de aparecimento de linfomas. Além disso, atribui parte da ineficiência do tratamento das DIIs ao fato de que a sulfapiridina é altamente lipossolúvel e, por isso, rapidamente absorvida no colo, e depois sofrer amplo metabolismo hepático, o que determina níveis elevados no plasma com produção de efeitos adversos. Informam que os benefícios terapêuticos da sulfassalazina para o paciente são insatisfatórios, especialmente na DC, visto que cerca de 70% desse fármaco não é absorvido pelo intestino.<sup>24</sup> Corticosteroides têm sido empregados quando o 5-ASA (molécula de atividade terapêutica da mesalazina) se mostra ineficiente. A prednisona ou prednisolona são as formas mais utilizadas. Contudo, há necessidade do controle desse tipo de fármaco devido à forte exposição do doente ao risco de desenvolver hipertensão arterial, diabetes, osteoporose e outras patologias associadas.<sup>28</sup>

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pesquisas na área morfológica têm contribuído incisivamente na compreensão de diversos processos patológicos e como eles afetam os órgãos e tecidos. A exemplo disso, podemos citar as Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs), caracteristicamente idiopáticas, crônicas, mas que podem ser melhor entendidas com a utilização de modelos de inflamação de mucosa em animais seguida de análises histopatológicas. Contudo, sabe-se que a partir das inúmeras e crescentes publicações de artigos científicos relacionados à Doença de Crohn (DC) e à Colite Ulcerativa (CU), as opções terapêuticas ainda são limitadas sendo, então, necessária a realização de pesquisas que objetivem identificar alternativas terapêuticas a despeito daquelas já tradicionalmente conhecidas. Assim, existe grande interesse científico em desenvolver estudos que busquem prevenir ou minimizar tais patologias e produzir efeitos positivos que impliquem na melhoria da qualidade de vida das pessoas por elas acometidas.

### REFERÊNCIAS

1. Geboes K, Collins S. Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2002; 10(3):189-202.
2. Robbins SL, Cotran RS. Fundamentos de Robbins: patologia estrutural e funcional. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
3. Gonçalves CCM, Hernandez L, Oliveira NLB, Natali MRM. Alternativas terapêuticas em modelos experimentais de doença inflamatória intestinal. *Ciênc Cuid Saúde.* 2008;7(supl. 1):107-11.
4. Rother ET. Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul Enferm.* 2007;20(2):v-vi.
5. Moore KL, Dalley AF. Anatomia orientada para a clínica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
6. Tortora GJ. Princípios da anatomia humana. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
7. Spence AP. Anatomia humana básica. 2ª ed. São Paulo: Manole; 1991.
8. Ovalle W, Nahirney P. Netter bases da histologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
9. Gartner LP, Hiatt JL. Tratado de histologia em cores. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
10. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
11. Torres J, Santana R, Torres F, Moura A, Torres NJR. Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. *Rev Bras Coloproctol.* 2011;31(2):115-9.
12. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
13. Peakman M, Vergani D. Imunologia básica e clínica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. Terapias de base imunológica
14. Stevens A, Lowe JS. Patologia. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2002.
15. Magalhães AFN. Doença de Crohn(CH). In: Dani R, Castro LP. Gastroenterologia clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.
16. Mota ES, Kiss DR, Teixeira MG, Almeida MG, Sanfront FA, Habr-Gama A, et al. Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. *Rev Bras Coloproctol.* 2007;27(4):349-63.
17. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology.* 1998;115(1):182-205.
18. Pavlick KP, Laroux FS, Fuseler J. Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease. *Free Radic Biol Med.* 2002;33(3):311-22.
19. Pinho MA. Biologia molecular das doenças inflamatórias intestinais. *Rev Bras Coloproctol.* 2008;28(1):119-23.
20. Kierszenbaum A. L. Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
21. Zaltman C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? *Cad Saúde Pública.* 2007;23(5):992-3.
22. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neirynek S, Obermeier F, Falk W, et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science.* 2000;289(5483):1352-5.
23. Silveira RC, Baba RS, Pereira AC, Paim S, Teixeira MG, Doença de Crohn em recém-nascido: relato de caso. *Rev Bras Coloproctol.* 2008;28(3):338-41.
24. Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, Limbird LE. Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.
25. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2003.
26. Corman ML. Colon and rectal surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005.
27. Biondo-Simões MLP, Mandeli KK, Pereira MA, Faturi JL. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais. *Rev Bras Coloproctol.* 2003;23(3):172-82.
28. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;6(12):417-29.