

## DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

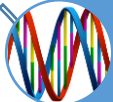
*Um problema de saúde mundial, com crescente aumento na América do Sul.*

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas pela inflamação crônica do trato intestinal associadas a alteração da microbiota do intestino.


Neste informativo serão abordados aspectos gerais das duas patologias mais frequentes, a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), e informações sobre os anticorpos marcadores que assumem grande importância no diagnóstico.

Sabe-se que o número de bactérias no trato gastrointestinal é 10 vezes maior do que o número de células eucariotas no indivíduo. Portanto, um perfeito equilíbrio homeostático neste microambiente é regulado por um sistema de imunidade inato e também adaptativo, conduzindo a uma tolerância imunológica. Os defeitos na barreira epitelial e no sistema imune do intestino são facilitadores para a maioria das alterações imunes gastrointestinais que levam a um processo inflamatório ativo e à lesão tecidual.


Uma preocupação é o crescente aumento de casos em países da América do Sul e Ásia. Os mecanismos envolvidos não são completamente entendidos e as causas são múltiplas, envolvendo fatores genéticos e ambientais.




**GENÉTICA:** Distribuição familiar e presença do gene NOD 2 mutado em pacientes com Crohn. Alteração na regulação da microbiota do intestino.




**MICROORGANISMOS:** A exposição a uma flora microbiana rica, como nas pessoas de zona rural é protetora. O uso precoce de antibióticos, um facilitador.



**SAÚDE MENTAL E ESTILO DE VIDA:** Predisponentes ao risco e recorrência seriam o estresse, a depressão, a inatividade física, o sono interrompido.



**DIETA** com alto consumo de alimentos muito industrializados, poucas frutas, vegetais e baixa de vitamina D.



**FUMO:** Uma contradição? Tabagistas teriam um maior risco de DC e menor risco de Colite Ulcerativa.

A maior incidência é na América do Norte, nos países do norte europeu, Austrália e Nova Zelândia. Os dados publicados indicam que mulheres residentes nos países situados na latitude mais ao norte do globo possuem um risco maior de desenvolver a DII, sendo o fator de risco 38% para RCU e 52% para DC. Porém, há marcantes diferenças no risco em algumas populações. Por exemplo, o risco na população de judeus, ou que vieram da Europa Central e Oriental e

moram no ocidente, é 750% para RCU e 430% para DC, quando comparados com a população ocidental não judia. A RCU é mais comum em homens e DC nas mulheres.

### Doenças com sintomas semelhantes mas bem diferentes

Os tipos mais estudados de DII são a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU). São doenças debilitantes, possuem sintomas semelhantes, mas bem distintas entre si. As DII possuem uma tendência crônica e progressiva, com complicações que incluem perfurações e estenoses.

**Doença de Crohn:** Mais comum no íleo terminal e cólon, mas pode acometer todo o trato gastrointestinal, da boca ao ânus. As lesões podem ser profundas na parede intestinal e causar perfurações; a inflamação pode comprometer mais de um local em separado; sintomas frequentes são sangramento retal, diarreia persistente, cólica e dor abdominal.

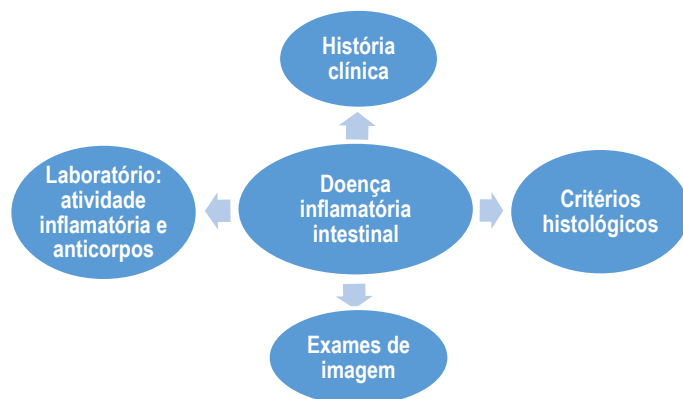
**Retocolite ulcerativa:** Mais comum no sigmóide e reto. O processo inflamatório é contínuo e não disperso em várias áreas de inflamação; a lesão danifica a camada mais interna da parede intestinal; os sintomas são diarreia, cólica e dor abdominal. A complicação mais grave é o megacolon tóxico, com paralisação do cólon e a necessidade de ressecção do intestino.

### Diagnóstico

Estudos genéticos indicam a presença de mais de 200 *loci* de sensibilidade para doença de Crohn e apenas variantes NOD2 e haplótipo 5q31 estão associados com doença complicada no íleo.

Não existe um "gold standard" para a classificação das DII e o diagnóstico é confirmado por um conjunto de achados clínicos, bioquímicos, endoscópicos e histológicos.

A sequência do diagnóstico em ambas patologias inclui uma avaliação inicial do estado inflamatório, através de sinais e sintomas, exames laboratoriais gerais, avaliação de comorbidades e diagnóstico diferencial, seguido de exames de imagem.



Antes de iniciar a propedêutica, o clínico se fundamenta na história e nos sintomas apresentados. Os dados incluem: o tempo de início dos sintomas, a frequência e duração da diarreia, fezes com muco ou sangue, dor em cólica, infecções intestinais recentes, uso de anti-inflamatórios não esteroides, fumo, história familiar de doença de Crohn ou retocolite. Outras manifestações extra-intestinais também são avaliadas (olhos, pele, articulações e músculos).

#### Exames laboratoriais inespecíficos devem ser solicitados para:

1. Abordagem inicial do paciente com suspeita de DII com objetivo de avaliação geral e de afastar outras condições. Incluem a investigação de uma possível anemia (hemograma) e sangramentos (pesquisa de sangue oculto nas fezes).
2. Determinar atividade inflamatória: PCR e calprotectina. A presença de proteínas derivadas de neutrófilos, como a calprotectina, pode ser um marcador útil de inflamação intestinal e não invasivo. A utilização da calprotectina fecal possui sensibilidade para apoiar a decisão clínica. Os valores podem se correlacionar com a gravidade da doença, diagnosticar recidiva e acompanhar a resposta ao tratamento. Mas falta a especificidade para discriminar o tipo de inflamação.
3. Afastar causas infecciosas virais e bacterianas de diarreia: exame parasitológico das fezes, coprocultura, pesquisa de toxina do *Clostridium difficile* e testes para doença celíaca, como a anti-transglutaminase tecidual (anti-tTg), além de pesquisa de agentes infecciosos. Nos pacientes com colite grave e imunossuprimidos, pode ocorrer a reativação do CMV.
4. Detectar deficiências nutricionais devido à incapacidade de digestão e má absorção: vitamina D, ferro, ferritina, capacidade de ligação do ferro, vitamina B12 e albumina.

#### Pesquisa de anticorpos específicos para neutrófilos

Está demonstrado que pacientes com DII possuem determinados anticorpos que reagem contra antígenos alvo, ainda não caracterizados, em neutrófilos humanos. São os anticorpos séricos ANCA e ASCA.

As potenciais aplicações destes anticorpos são:

- Podem ser utilizados para melhorar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico de DII e reduzir a extensão da propedêutica e testes invasivos.
- Quando os testes ANCA E ASCA são utilizados em conjunto os valores preditivos positivos (VPP) são:
  - ✓ Doença de Crohn VPP de 91% se ANCA positivo e níveis normais de ASCA - IgA e IgG.
  - ✓ Retocolite ulcerativa: VPP DE 90% se ANCA negativo com níveis elevados de ASCA - IgA e IgG.
- Auxiliam na diferenciação ente retocolite ulcerativa e doença de Crohn nos casos de diagnóstico indefinido.

- Identificam susceptibilidade entre membros de uma família de indivíduos afetados.

#### pANCA

- *Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody*
- Encontrado cerca de 60% a 80% das pessoas que desenvolvem RCU, mas em apenas 5% a 15% dos caso de DC.

#### ASCA

- IgA e IgG anti-*Saccharomyces cerevisiae*
- Mais comum na doença de Crohn.
- IgG é encontrado em 60% a 70% das pessoas com DC e em 10% a 15% dos casos de RCU.
- ASCA IgA é descrito em certa de 35% das pessoas com DC e em menos de 1% das RCU.

#### Outros Anticorpos anti-microbianos

- São anticorpos encontrados em cerca de 55% das pessoas com DC e 5 a 10% das pessoas com RCU:
- Anti-CBir1 (anticorpos anti espécies de *Clostridium*; *anti-flagelina* ).
- Anti-Omp C (anticorpos anti-*Escherichia coli*, anticorpo anti proteína da membrana externa).
- Anti-I-2 (anticorpos anti-*Pseudomonas fluorescens*)

Os marcadores genéticos não são recomendados para uso de rotina e não existe uma correlação definitiva entre marcadores sorológicos e genéticos e um fenótipo.

Os anticorpos antimicrobianos também não possuem aplicação clínica de rotina, embora existam relatos entre a magnitude da resposta a estes antígenos microbianos e a gravidade do processo inflamatório. Pairam incertezas sobre os benefícios em aumentar o tratamento imunossupressor nessas situações.

Finalmente, recomenda-se como abordagem inicial avaliar o estado de imunização de todos os pacientes.

**Assessoria Científica – Lab Rede**

#### Referências

1. Inflammatory bowel diseases (IBD). Disponível em <http://www.gastro.org/guidelines>, última consulta em 24/10/2017.
2. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 13 (2016): 128–130.
3. Journal of Inflammation Research 7 (2014): 113–120.
4. World Journal of Gastroenterology 20.1 (2014): 91–99.