TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVIII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
ISSN: 2316-9745
24 A 26 DE SETEMBRO DE 2024
SEPTEMBER 24th to 26th, 2024
UFN
https://doi.org/10.48195/sepe2024.28461

PERSPECTIVAS ATUAIS E FUTURAS NO MANEJO DA DOENÇA DE CROHN: REVISÃO DE LITERATURA

Luísa Barbiero Dutra[1]; Ana Carolina Risson[2]; Júlia Smaniotto Ritt[2]; Gabriel Régis Ribeiro[2]; Luiza Fenalte Streher[2]; Isadora Corrêa Provensi[2]; Guilherme Richter Batista[2]; Daniela Gomez da Costa[3]

RESUMO

Introdução: a doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal que pode causar complicações graves, como estenose ou fístulas enterais. Seu tratamento é multifacetado, incluindo abordagens não farmacológicas, vários medicamentos e cirurgia. **Objetivos:** explorar a literatura sobre abordagens terapêuticas para a DC, com foco nas terapias promissoras para prevenir complicações da doença. **Métodos:** revisão da literatura utilizando os descritores "*Crohn's disease, Inflammatory Bowel Diseases, management, updates".* **Resultados:** dependendo da resposta clínica do paciente, a terapia convencional pode exigir a progressão para a terapia biológica. A terapia top-down tem se mostrado eficaz em casos graves de DC. A terapia nutricional é essencial para a qualidade de vida e o tratamento cirúrgico pode ser necessário quando há recidivas da DC. **Conclusão:** o tratamento da DC deve ser individualizado e multidisciplinar. Os avanços em genética e diagnóstico por imagem tendem a ser cada vez mais utilizados, de forma a complementar as terapias já existentes

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Pesquisa; Terapias; Gastroenterologia.

ABSTRACT

[1] Autor/Apresentador - Universidade Franciscana (UFN). luisa.dutra@ufn.edu.br.
[2] Demais Autores – UFN. ana.risson@ufn.edu.br; julia.ritt@ufn.edu.br; gabriel.ribeiro@ufn.edu.br; luiza.fstreher@ufn.edu.bf; isadora.provensi@ufn.edu.br; guilherme.batista@ufn.edu.br
[3] Orientador – UFN. daniela.gomez@ufn.edu.br

Introduction: *Crohn's Disease (CD) is an inflammatory bowel disease that can cause serious complications such as stenosis or enteral fistulas. Its management is multifaceted, including nonpharmacological approaches, various medications and surgery.* ***Objectives:*** *to explore the literature on therapeutic approaches for CD, focusing on the promising therapies to prevent complications of the disease.* ***Methods:*** *literature review using the descriptors "Crohn's disease, Inflammatory Bowel Diseases, management, updates".* ***Results:*** *depending on the patient's clinical response, conventional therapy may require progression to biological therapy. Top-down therapy has been shown to be effective in severe cases of CD. Nutritional therapy is essential for quality of life and surgical management may be necessary when relapses of CD are present.* ***Conclusion:*** *the management of CD must be individualized and multidisciplinary. Advances in genetics and diagnostic imaging tend to be used more and more, in a way that complement the therapies already in place.*

Keywords: *Inflammatory Bowel Disease; Research; Therapies; Gastroenterology.*

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde (AIPS).

1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) se trata de uma doença inflamatória intestinal a qual afeta a parede intestinal de maneira transmural, principalmente acometendo as regiões do íleo distal e do cólon. A inflamação crônica da doença pode levar a complicações como estenose e fístulas entéricas, abscessos ou neoplasias associadas à colite (POKALA; SHEN, 2020). A DC tem apresentado um aumento de su incidência em 4% a 15% nas últimas décadas. Essa patologia possui um curso recorrente e remitente, de etiologia e patogênese multifatoriais (ADAMINA et al., 2020).

Mesmo com terapêuticas imunossupressoras, muitos pacientes acabam por desenvolver a doença em aspectos progressivamente incapacitantes da doença (SUTCLIFFE et al., 2019). Em suma, observa-se que o cuidado com a DC se tornou mais complexo para as disciplinas médicas e cirúrgicas ao longo do tempo, tornando essencial a busca por novas terapias para manejo da doença.

Nesse sentido, objetivamos explorar na literatura atual as diversas perspectivas sobre a abordagem terapêutica na DC, com foco em terapias promissoras para evitar complicações da doença e garantir maior qualidade de vida aos pacientes afetados.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi elaborado a partir de uma revisão de literatura, a partir de pesquisa no Portal de Periódicos CAPES. Para tal, foram utilizados os descritores ((Crohn's disease)) OR ((Inflammatory Bowel Diseases)) AND ((management)) AND ((updates)). Aplicados os filtros de busca: artigos de acesso aberto, revisados por pares, produção internacional, língua inglesa, entre os anos de 2019 e 2024. Inicialmente, foram encontrados 43 resultados sendo revisados pelos autores e, por fim, após seleção, 15 artigos foram incluídos para esse estudo. Os critérios de elegibilidade foram todos os artigos coincidentes com o tema proposto, conforme os filtros e termos de busca. Excluiu-se 19 artigos por não contemplarem os critérios elegíveis. Posteriormente, foi realizada extração de dados, análise dos resultados e redação desta revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

MANEJO FARMACOLÓGICO NA DOENÇA DE CROHN

A estratégia medicamentosa convencional de tratamento para DC, *step-up*, se refere a um conjunto de processos com objetivo principal de indução de remissão da doença e de manutenção desta remissão. Nesse sentido, a terapia *step-up* recebe este nome devido ao fato de se iniciar com a prescrição de aminossalicilatos, a exemplo da mesalazina, seguindo da adição de demais classes medicamentosas mais agressivas, como biológicos (NOOR et al., 2024).

Nesse sentido, estudos multicêntricos tem apontado a existência de correlação entre um escalonamento precoce para a terapia anti- fator de necrose tumoral (anti-TNF) e a redução de efeitos adversos quando comparados aos parefeitos da terapia convencional para DC (NOOR et al., 2024).

TERAPIA DE INDUÇÃO

A terapia de indução é iniciada no momento do diagnóstico ou da exacerbação, tendo como objetivo a remissão da doença e cicatrização da mucosa, devendo ser ajustado de acordo com a gravidade e forma clínica da DC (CUSHING; HIGGINS, 2021). Os corticosteroides são os agentes de primeira escolha, incluindo os sistêmicos como a prednisona e metilprednisolona para administração oral e hidrocortisona para administração intravenosa. A budesonida pode ser utilizada em casos leves a moderados com lesões na região ileocecal. Em caso de resistência aos corticosteroides, o tratamento adicional depende da gravidade da crise. O tratamento com a dose inicial não deve ultrapassar 4 semanas, seguido de redução gradual da dose até a descontinuação completa.

Nos casos de doença em atividade leve a moderada, devem ser incluídos imunossupressores como a tiopurina ou metotrexato; já em atividade moderada a grave, devem ser utilizados medicamentos biológicos. Os agentes biológicos de primeira linha incluem: anti-TNF infliximabe e adalimumabe, anticorpo monoclonal inibidor seletivo de IL-12 e 23, ustequinumabe e anti-integrina α4β7 vedolizumabe. Todos demonstrando semelhante eficácia na indução e na manutenção da remissão da DC. Além disso, foi visto que a combinação de tiopurinas e infliximabe aumenta a eficácia do tratamento, comparada à monoterapia, e devem ser sempre utilizadas, desde que não sejam contraindicadas.

TERAPIA DE MANUTENÇÃO

A terapia de manutenção visa a garantir que o estado de remissão alcançado pelo tratamento de indução seja mantido e inclui o de modulador imunológico ou biológico, por toda a vida do paciente com o objetivo de mantê-lo em remissão e prevenir surtos da doença. Portanto, o perfil de segurança do uso da medicação é um dos critérios básicos para a seleção do regime de tratamento (EDER et al., 2023). As opções incluem medicamentos biológicos, como os antifator de necrose tumoral (anti-TNF), anti-interleucina 12 (IL-12), anti-interleucina 23 (IL-23) e anti-integrina α4β7, e moduladores imunológicos, como azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato.

A droga vedolizumabe é preferencialmente indicada para alterações inflamatórias no intestino grosso; devido ao seu bom perfil de segurança, podendo ser

utilizado em pacientes idosos ou portadores de doenças concomitantes. No caso de não haver resposta a um medicamento biológico, a mudança para um medicamento com outro mecanismo de ação deve ser considerada (EDER et al., 2023).

A terapia com corticosteroides não é considerada para terapia de manutenção, além de que seu uso excessivo e inadequado aumenta o risco de complicações como osteopenia e infecções, portanto não devem ser utilizados (CUSHING; HIGGINS, 2021).

TERAPIA *Top-Down*

A terapia top-down, para manejo de DC, se refere a uma introdução precoce de imunossupressão combinada, utilizando-se infliximabe e imunomoduladores (NOOR et al., 2024). Estudos prévios apontaram maior dificuldade de modificação do curso natural da doença por meio da adoção da terapia *step- up*, devido aos efeitos colaterais da terapia e de sua lenta resposta clínica.

Desse modo, propôs-se uma nova forma de tratamento para pacientes com múltiplos fatores de mau prognóstico, ou com doença em atividade grave, conhecida como abordagem *top-down.*
Esse protocolo recomenda a utilização de tratamentos mais intensivos desde o início dos sintomas, seguida por uma redução progressiva com base na resposta. Assim, é importante individualizar o tratamento de cada paciente, levando em consideração o grau de atividade, a localização das lesões e o fenótipo da doença (EDER et al., 2023).

MONOTERAPIA COM BIOLÓGICOS

Os agentes biológicos, atualmente considerados como primeira linha no manejo da DC incluem: adalimumabe, infliximabe, vedolizumabe e ustequinumabe (EDER et al., 2023). Previamente à introdução de medicamentos biológicos anti-TNF, pacientes portadores de DC devem ser testados para vírus da hepatite B, e tuberculose, por meio dos exames HBsAg e *Purified Protein Derivative* (PPD), respectivamente (CUSHING; HIGGINS, 2021).

Medicamentos como drogas de ação anti-TNF tem apresentado, em estudos, resultados promissores tanto na indução quanto na manutenção do tratamento da DC, excetuando-se o golimumabe (KUMAR, 2021). Quanto o uso de biológicos em

monoterapia, autores apontam os seguintes benefícios para adoção da terapia: eficácia de indução de remissão de doença, redução de efeitos adversos quando comparado à terapia convencional, simplificação do regime terapêutico, com maior adesão dos pacientes, e a garantia de um controle dos sintomas a longo prazo, garantindo maior qualidade de vida aos pacientes (KUMAR, 2021).

Todavia, outros estudos apontam que a associação de biológicos com imunossupressores, para remissão de atividade da doença, seja mais eficaz do que o uso de biológicos isoladamente (EDER et al., 2023). Além disso, medicamentos imunomoduladores, como azatioprina, podem ser utilizados em terapia de manutenção da DC, porém, com menor eficácia quando comparado ao uso de biológicos associados a essas ou uso de biológicos isoladamente (CUSHING; HIGGINS, 2021).

TERAPIA NUTRICIONAL

O estado nutricional do paciente é um importante impulsionador de resultados terapêuticos e cirúrgicos. No entanto, a inflamação recorrente ou persistente da mucosa, assim como fístulas ou estenoses entéricas, e efeitos colaterais das medicações podem interferir no estado nutricional dos pacientes (ADAMINA et al., 2020). As deficiências nutricionais são incomuns em quadros leves da doença, porém, quando presentes, a deficiência de ferro, de vitamina D e de vitamina B 12 são as mais comuns, sendo necessária a dosagem sérica antes de se iniciar a suplementação. Em caso de pacientes com estenoses intestinais, deve-se incentivar dieta de baixo resíduo, com o intuito de diminuir os sintomas obstrutivos. Uma dieta com baixo nível de oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis pode beneficiar os pacientes com distensão abdominal, e dor abdominal sem sinais inflamatórios significativos (CUSHING; HIGGINS, 2021).

O tratamento nutricional é uma terapia de suporte, a qual deve ser considerada em pacientes adultos com DC, dando preferência ao tratamento enteral, embora o parenteral (NPT) também possa ser utilizado. Além disso, para aqueles que com exacerbações leves a moderadas, os quais não consentem em realizar farmacoterapia, a nutrição enteral também pode ser considerada. Atualmente, não há

evidências que embasam a substituição do tratamento farmacológico pelo tratamento nutricional, assim como sua eficácia na doença ativa (EDER et al., 2023).

TRATAMENTO CIRÚRGICO NA DOENÇA DE CROHN

Embora o manejo inicial da doença seja baseado na farmacoterapia, o tratamento cirúrgico pode ser necessário nos estágios iniciais em alguns casos (CUSHING; HIGGINS, 2021). O tratamento cirúrgico deve ser considerado em cada fase do manejo da doença, principalmente no caso de lesões confinadas a um pequeno segmento do intestino e/ou presença de complicações (fístulas, estenoses, abscessos) (ADAMINA et al., 2020). Se os sintomas da doença forem refratários à medicação, a ressecção cirúrgica pode ser necessária. A recorrência pós-cirúrgica é comum, com aproximadamente 20-40% dos pacientes necessitando de reoperação dentro de 10 anos (MARTINS et al., 2019).

Com relação a presença de estenoses inflamatórias e fibroestenóticas da DC, o tratamento ainda é limitado e está sendo explorado, o que leva a maioria dos pacientes a precisar de cirurgia com ressecção intestinal ou estenosoplastia. O tratamento cirúrgico, muitas vezes, não é definitivo, pois a recorrência da doença pós-operatória é extremamente comum. Além disso, vale ressaltar que pacientes com DC submetidos à cirurgia correm risco de desenvolver complicações pós-operatórias, como estenoses e vazamentos anastomóticos e a síndrome do intestino curto (POKALA; SHEN, 2020).

MARCADORES GENÉTICOS PARA AUXÍLIO DE ESCOLHA TERAPÊUTICA

Pesquisas com marcadores genéticos associados à DC podem aumentar significativamente os conhecimentos acerca da patogênese da doença, levando, assim, a tratamentos mais personalizados e eficazes aos pacientes portadores. As contribuições do uso da genética médica para com o manejo da DC seriam, conforme citadas em estudos prévios: a capacidade de identificar biomarcadores preditores de resposta ao tratamento, a capacidade de auxiliar no reconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da doença e, por fim, a realização de

estudos longitudinais para identificação de desfechos da doença (ØSTVIK et al., 2020).

Outra promissora utilização da pesquisa com genética para manejo da DC é o desenvolvimento de vacinas de modo a realizar uma modulação do sistema imune, atuando diretamente na remissão do processo inflamatório pertencente à fisiopatologia da doença. Com isso, no futuro, acredita-se que vacinas capazes de inibir a resposta imune do organismo e assim, inibir a inflamação *tolerogenic dendritic cell* (TolDC) poderão ser utilizadas no contexto da DC, assim como já vêm sendo estudadas em outras doenças do sistema imunológico (ROSTAMI-NEJAD et al., 2020).

MÉTODOS NÃO INVASIVOS DE DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DA DOENÇA DE CROHN

Com relação à clínica dos pacientes portadores de DC, cerca de 20 a 30% das lesões acometem intestino delgado, o que não pode ser visualizado por exames endoscópicos usuais, sendo adotados, nesse sentido, exames de visualização indireta, a exemplo a enterorressonância magnética (EDER et al., 2023).

O exame de enterorressonância magnética vem sendo utilizado em contextos de identificação de fístulas ou estenoses provenientes da DC, bem como na identificação de possíveis focos de sangramento em locais inacessíveis ao exame de endoscopia digestiva (CUSHING; HIGGINS, 2021). Desse modo, esta metodologia de imagem é utilizada para avaliar atividade de doença, de modo complementar à clínica dos pacientes, além de aspectos de inflamação intestinal (CARRETERO et al., 2023).

Outrossim, achados no exame de ecografia abdominal podem ser suficientes para realização de diagnóstico e para identificar complicações associadas à DC. Se trata de um exame amplamente disponível, seja no setor privado, seja no setor público. Todavia, um contraponto a ser considerado é o fato de se tratar de um exame operador dependente, ou seja, os achados identificados no exame podem variar de acordo com o médico que irá garantir o laudo final (EDER et al., 2023). Nesses casos, quando forem apresentadas ambiguidades ao diagnóstico, podem ser solicitados exames complementares, a exemplo de enterorressonância magnética ou tomografia computadorizada de abdome.

EXAMES LABORATORIAIS PARA IDENTIFICAÇÃO DE RECAÍDAS NA DOENÇA DE CROHN

Os exames laboratoriais são fundamentais no manejo da DC, auxiliando na avaliação da inflamação e na detecção de deficiências nutricionais. A proteína C-reativa (PCR) e a taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) são marcadores inflamatórios utilizados para monitorar a atividade da doença. Além disso, os marcadores fecais não invasivos, incluindo a calprotectina fecal, estão sendo frequentemente utilizados como testes de triagem e avaliação da atividade da doença.

Outrossim, as concentrações de calprotectina fecal correlacionam-se com infiltrações de neutrófilos no intestino e representam um marcador de inflamação intestinal, com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DC (CUSHING; HIGGINS, 2021).

4. CONCLUSÃO

O manejo da DC é multifacetado e exige uma constante busca sobre novas abordagens terapêuticas, visando otimizar a qualidade de vida dos pacientes e controlar a progressão da doença. O tratamento farmacológico oferece uma gama de opções que devem ser individualizadas de acordo com a gravidade e a resposta ao tratamento. O uso de biológicos tem revolucionado o tratamento da DC, proporcionando novas opções de manejo e melhorando o controle dos sintomas. Em conjunto com o manejo farmacológico, a terapia nutricional também desempenha um papel vital, podendo melhorar o prognóstico da doença.

Por fim, o manejo da DC ainda é complexo e por isso requer uma abordagem multidisciplinar e individualizada. A evolução das terapias farmacológicas, o papel da nutrição, a necessidade de intervenções cirúrgicas e os avanços na pesquisa genética e em exames de imagem são todos elementos fundamentais para o tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O acompanhamento contínuo, a adaptação e a atualização das estratégias terapêuticas são essenciais para enfrentar os desafios desta doença inflamatória intestinal.

AGRADECIMENTOS

Liga Acadêmica de Gastroenterologia e Hepatologia de Universidade Franciscana.

REFERÊNCIAS

ADAMINA, M. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 2, p. 155–168, 2020.

CARRETERO, C. et al. Updates in the diagnosis and management of small-bowel Crohn's disease. **Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology**, v. 64–65, n. April, p. 101855, 2023.

CUSHING, K.; HIGGINS, P. D. R. Management of Crohn Disease - Reply. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 325, n. 17, p. 1794–1795, 2021.

EDER, P. et al. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. **Przeglad Gastroenterologiczny**, v. 18, n. 1, p. 1–42, 2023.

KUMAR, P. V. Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease-A Systematic Review. **Internationale Pharmaceutica Sciencia**, v. 12, n. 1, p. 1–14, 2021.

MARTINS, R. et al. Management of Crohn's disease: Summary of updated NICE guidance. **The BMJ**, v. 367, n. November, p. 1–2, 2019.

NOOR, N. M. et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 5, p. 415–427, 2024.

ØSTVIK, A. E. et al. Intestinal epithelial cells express immunomodulatory ISG15 during active ulcerative colitis and Crohn's disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 7, p. 920–934, 2020.

POKALA, A.; SHEN, B. Update of endoscopic management of Crohn's disease strictures. **Intestinal Research**, v. 18, n. 1, p. 1–10, 2020.

ROSTAMI-NEJAD, M. et al. Potential vaccines for treating crohn's disease. **Iranian Biomedical Journal**, v. 24, n. 1, p. 1–14, 2020.

SUTCLIFFE, S. et al. Novel Microbial-Based Immunotherapy Approach for Crohn's Disease. **Frontiers in Medicine**, v. 6, n. July, p. 1–12, 2019.