

Artigos de Revisão

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E ETIOLÓGICOS DA DOENÇA DE CROHN

João Paulo Ferreira Schoffen

Docente do Setor de Biologia da Universidade Estadual do Norte do Paraná - UENP/CLM. E-mail: jpschoffen@uenp.edu.br

Isaura Maria Mesquita Prado

Docente do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá - UEM. E-mail: immprado@uem.br

RESUMO: A doença de Crohn é uma patologia de alta morbidade e relativa mortalidade podendo atingir todo o trato gastrointestinal, da boca até o ânus; atingindo com maior frequência o íleo terminal, produzindo alterações morfológicas e fisiológicas graves que podem comprometer, sobremaneira, o bem-estar do indivíduo consigo mesmo e com a sociedade. A epidemiologia é mais ou menos estabelecida nos Estados Unidos da América, contudo, no Brasil não dispomos de dados epidemiológicos consistentes, devido à dificuldade do diagnóstico e da carência de informação. Dentre as causas mais prováveis da doença incluem-se: agentes infecciosos; fatores psicossomáticos; genéticos; imunológicos, e, ainda, fatores ambientais, principalmente aqueles relacionados com a dieta, sendo considerada, por muitos, como uma “doença do mundo moderno”. A dificuldade em se estabelecer o agente causal compromete o tratamento da doença, levando a tratamentos sintomáticos clínicos e/ou cirúrgicos. Esta revisão busca informar e conscientizar profissionais, pesquisadores e a população em geral, sobre a epidemiologia e etiologia da doença de Crohn, uma vez que esta patologia vem crescendo nas últimas décadas.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Crohn; Trato Gastrointestinal; Epidemiologia; Etiologia.

EPIDEMIOLOGIC AND ETIOLOGICAL ASPECTS OF CROHN'S DISEASE

ABSTRACT: Crohn's disease (granulomatous enteritis or colitis, regional enteritis, ileitis, or terminal ileitis) is an inflammatory bowel disease of high morbidity and relative mortality. It affects the gastrointestinal tract from the mouth to the anus, frequently reaching the terminal ileum, producing serious physiological and morphological changes that may put to risk the well-being of the subject and society. Although the disease's epidemiology has been more or less established in the United States, reliable epidemic data in Brazil are still lacking due to difficulties in diagnosis and scanty information. The most probable causes of the disease may include infectious agents; psychosomatic, genetic, immunological and also environmental factors, mainly those related with diet. The latter is considered by many people as a “disease of the modern world”. The difficulty in establishing the causal agent jeopardizes the treatment of the disease, and may lead to clinical and/or surgical symptomatic treatments. Due to the pathology's increase during the last decades, current essay informs professionals, researchers and the population on the epidemiology and etiology of Crohn's disease.

KEYWORDS: Crohn's Disease; Gastrointestinal Tract; Epidemiology; Etiology.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória do tubo digestório que acomete mais frequentemente o íleo terminal, cólon e ânus. Apresenta-se de forma brusca ou insidiosa, podendo gerar complicações graves e às vezes fatais (GABURRI et al., 1998).

Descrita como ileíte terminal, em 1932 por Crohn, Ginzburg e Oppenheimer (NETTO, 1976; MAGALHÃES, 1993), aparentemente, já estava incluída entre as enfermidades granulomatosas relatadas desde o século XVII (GABURRI et al., 1998). A partir do relato de Crohn e colaboradores, outros se seguiram e fizeram crescer a frequência de seu diagnóstico, sendo reconhecido, também, que o processo inflamatório podia se localizar em outras regiões do intestino (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; MAGALHÃES, 1993; GABURRI et al., 1998).

Apesar de a DC ser classificada como doença intestinal, pode comprometer qualquer região do trato gastrointestinal, da boca ao ânus (MISZPUTEN, 1996b), atingindo todas as camadas da parede intestinal, comprometendo vasos linfáticos e o mesentério. Na tela submucosa estão suas alterações histológicas mais evidentes, com a formação de granulomas não-caseificantes, infiltrado inflamatório, espessamento exuberante com tendência a se estender até o peritônio favorecendo a formação de fístulas, sendo esta uma das complicações mais frequentes (CORREIA, 1986; MAGALHÃES, 1993; KODA et al., 1996; MISZPUTEN, 1996b; GABURRI et al., 1998). A inflamação na DC é salteada, aninhando áreas sadias ao lado de outras doentes (MAGALHÃES, 1993; MISZPUTEN, 1996b). Os sintomas, em geral, iniciam-se na idade adulta jovem e o quadro clínico caracteriza-se por manifestações intestinais muito variáveis, com períodos de remissão e exacerbação (MAGALHÃES, 1993). A DC agride as estruturas gastrointestinais levando a alterações morfológicas, do tipo inflamatório crônico, e consequentes danos fisiológicos para o organismo humano.

A doença apresentava uma prevalência relativamente baixa (MISZPUTEN, 1996a), mas atualmente existe uma tendência de aumento no número de casos novos mundialmente (DE SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008). Este crescimento pode ser atribuído ao aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos (QUILICI et al., 1994; STEINWURZ, 1998), ou a um real crescimento da população doente (STEINWURZ, 1998; PAULSEN; ROSTION, 2007), o que é preocupante, inclusive para a população brasileira, uma vez que há algum tempo a doença era considerada rara.

Contudo, o que mais intriga os pesquisadores atualmente é o desconhecimento de sua etiologia. Várias pesquisas têm sido realizadas nesse sentido, envolvendo parâmetros infecciosos, imunológicos, genéticos, psicológicos e ambientais (dieta, fumo) (MISZPUTEN, 1996a; RODRIGUES; ZERBINI; BARBIERI, 1998a; 1998b; BELTRÁN et al., 2005; PAULSEN; ROSTION, 2007; PINHO, 2008; SEPÚLVIDA et al., 2008). A indefinição da etiologia da DC compromete a abordagem terapêutica, apesar das inúmeras propostas alternativas medicamentosas e cirúrgicas que ampliaram as possibilidades, se não da cura, pelo menos da melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Neste estudo é feita uma revisão da literatura acerca da doença de Crohn, enfatizando as pesquisas realizadas sobre sua epidemiologia e etiologia, objetivando alertar toda a comunidade científica para esta doença, que aumenta sua frequência mundial a cada dia.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Segundo Netto (1976), a DC pode ser considerada como de baixa incidência no quadro geral da patologia digestiva. Koda, Barbieri e Faria (1983) e Correia (1986) relataram que a incidência da doença na população em geral era difícil de ser estabelecida, especialmente pelas dificuldades diagnósticas consequentes; pela multiplicidade de suas formas clínicas; pelas longas remissões espontâneas (CORREIA, 1986), e/ou devido às limitações de recursos propedêuticos.

Considerada inicialmente de prevalência relativamente baixa, vem mostrando tendência de aumento no número de casos em alguns países, como os da América Latina (CORREIA, 1986; ROBBINS; ANGEL; KUMAR, 1986; RUBIN; FARBER, 1990; MAGALHÃES, 1993; QUILICI et al., 1994; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; STEINWURZ, 1998; ARBELO et al., 2002; SOUZA et al., 2002; FARIA; FERRARI; CUNHA, 2004; PAULSEN; ROSTION, 2007; DE SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008). Esta tendência ao aumento do número de casos pode ser atribuída ao aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos (QUILICI et al., 1994; STEINWURZ, 1998), ou a um real crescimento da população doente (STEINWURZ, 1998; PAULSEN; ROSTION, 2007).

Algumas características inerentes à própria patologia podem dificultar a análise criteriosa dos dados epidemiológicos disponíveis, como: 1) o início insidioso pode retardar o diagnóstico da doença, impedindo a correlação com eventuais fatores determinantes; 2) geração de complicações fatais, mas não constando como causa de óbito; 3) aspectos regionais, como capacitação do profissional e facilidades técnicas para efetivo diagnóstico, e 4) o diagnóstico diferencial sujeito a erros de classificação (STEINWURZ, 1998).

A DC ocorre em todo mundo, mas tem sido descrita com maior frequência nos países mais desenvolvidos do mundo ocidental (RUBIN; FARBER, 1990; MAGALHÃES, 1993; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000) e, segundo Vasconcellos (1998), nas regiões mais frias, como no norte dos Estados Unidos em relação ao sul e, no sul do Brasil comparado com o norte.

Estudos epidemiológicos indicaram como áreas de alta incidência a Escandinávia, a Grã-Bretanha e a América do norte (JANOWITZ, 1977; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; STEINWURZ, 1998); de moderada incidência no Oriente Médio, África do Sul e Austrália (ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; STEINWURZ, 1998), e de baixa na América do Sul, Ásia, África (JANOWITZ, 1977; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; STEINWURZ, 1998) e Espanha (ALEXANDER-WILLIAMS, 1996). No Brasil, a DC tem sido considerada rara (VASCONCELLOS, 1998), entretanto, estudos realizados em Juiz

de Fora no estado de Minas Gerais (GABURRI et al., 1998), no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (SOUZA et al., 2002) e em diferentes municípios do estado de Mato Grosso (DE SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008), têm demonstrado uma tendência a um aumento do número de casos diagnosticados nos últimos anos.

Segundo Alexander-Williams (1996), as áreas de alta incidência da DC têm incidência maior do que 2,5 vezes casos novos por 100.000 pessoas por ano; as intermediárias de 1 a 2,5 casos novos, e as áreas de baixa incidência, menos de 1 caso novo por 100.000 pessoas por ano. Barbieri (2000) relatou que a DC é bastante frequente no hemisfério norte, com incidência de sete para 100.000 pessoas/ano nos Estados Unidos e 15 para 100.000 pessoas/ano no Canadá. No Brasil, não há dados oficiais, mas parece estar sendo mais frequentemente diagnosticada a doença em serviços de gastroenterologia (BARBIERI, 2000). Estudos da população pediátrica com DC mostraram que 17% dos doentes têm idade inferior a 10 anos (KODA et al., 1996; BARBIERI, 2000), ocorrendo de 4 a 7 novos casos por 100.000 habitantes/ano (KUGATHASAN et al., 2003). Um caso com idade de três dias de vida foi relatado. Neste foram relatados sintomas de dor; abscesso perianal, com evolução rápida para fistula; diarreia volumosa, muco-sanguinolenta; baixo ganho de peso e complicações neuromotoras posteriores (SILVEIRA et al., 2008).

Variações regionais foram identificadas, refletindo nas características da patologia da doença, diferenças genéticas e/ou ambientais próprias de cada população estudada (STEINWURZ, 1998), parecendo haver maior incidência das doenças intestinais inflamatórias nas populações mais industrializadas, naquelas que ingerem pouca fibra, fumam muito e usam anticoncepcionais orais (QUILICI et al., 1994).

A DC pode ocorrer em qualquer idade (GLICKMAN, 1984; CORREIA, 1986; MAGALHÃES, 1993; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; QUILICI et al., 1994; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000), desde o início da infância até a idade avançada (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000). Contudo, seu início mais frequente é na idade adulta jovem (MAGALHÃES, 1993). A doença pode se iniciar antes dos 20 anos (JANOWITZ, 1977; MAGALHÃES, 1993; MISZPUTEN, 1996a); entre os 15 e os 35 anos (GLICKMAN, 1984; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996); entre a segunda e terceira décadas (MIGUEL, 1979; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000); nas idades de 20 a 40 anos (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; NETTO, 1976; KODA, BARBIERI, FARIA, 1983; CORREIA, 1986; QUILICI et al., 1994; VASCONCELLOS, 1998; BARBIERI, 2000). Para Santos Jr. (1999), o maior pico de incidência da DC fica ao redor dos 25 anos. O início dos sintomas podem ser mais tardios: a partir dos 55 a 60 anos (JANOWITZ, 1977; MIGUEL, 1979; MISZPUTEN, 1996a), ou, menos frequente, dos 60 a 70 anos (NETTO, 1976; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000).

Há controvérsias sobre a influência do sexo sobre a incidência da doença. Alguns autores afirmam como sendo igual

para ambos os sexos (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; NETTO, 1976; JANOWITZ, 1977; MIGUEL, 1979; GLICKMAN, 1984; CORREIA, 1986; MAGALHÃES, 1993; QUILICI et al., 1994; MISZPUTEN, 1996b; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; VASCONCELLOS, 1998; BARBIERI, 2000); outros como preponderância do sexo masculino sobre o feminino (ROBBINS; ANGELL; KUMAR, 1986; COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000), e, ainda, preponderância do sexo feminino sobre o masculino (RUBIN; FARBER, 1990; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; ARBELO et al., 2002; SOUZA et al., 2002; SALVIANO; BURGOS; SANTOS, 2007).

É mais frequente na raça branca e nos judeus, sendo rara em negros (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; NETTO, 1976; MIGUEL, 1979; KODA; BARBIERI; FARIA, 1983; GLICKMAN, 1984; CORREIA, 1986; MAGALHÃES, 1993; ROBBINS; ANGEL; KUMAR, 1986; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; QUILICI et al., 1994; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; KODA et al., 1996; VASCONCELLOS, 1998; BARBIERI, 2000; COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000); orientais (KODA; BARBIERI; FARIA, 1983; GLICKMAN, 1984; KODA et al., 1996), e índios americanos (JANOWITZ, 1977; KODA; BARBIERI; FARIA, 1983). Estudos no Brasil têm revelado que a DC apresenta maior incidência em brancos e pardos do que em amarelos e negros (FARIA; FERRARI; CUNHA, 2004; DE SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008).

É mais comum na população urbana do que na rural (JANOWITZ, 1977; KODA; BARBIERI; FARIA, 1983; MAGALHÃES, 1993; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; KODA et al., 1996; SALVIANO; BURGOS; SANTOS, 2007). Existe uma tendência de maior incidência familiar entre irmãos (KODA; BARBIERI; FARIA, 1983; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; KODA et al., 1996; SALVIANO; BURGOS; SANTOS, 2007), e entre gêmeos idênticos (KODA; BARBIERI; FARIA, 1983; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; KODA et al., 1996).

Gaburri e colaboradores (1998), em seus trabalhos, estudou 60 casos da DC observando sua epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos, num período de quase 28 anos, na cidade de Juiz de Fora, estado de Minas Gerais. Constatou um índice crescente da doença; sem prevalência quanto ao sexo. A maioria compreendia adultos jovens; da raça branca; não-fumantes; não-alcoolistas; residentes da área urbana. O início dos sintomas foi referido entre os 11 e 30 anos de idade. Alguns pacientes indicaram história familiar da doença.

No Brasil, país com grande miscigenação racial, com condições ambientais tão diversas, padrões socioculturais baixos, com dados de estatística sanitária e acesso aos sistemas de atenção à saúde precários, é muito difícil, mesmo utilizando amostragens cientificamente válidas, obter qualquer avaliação mais precisa da prevalência da DC (STEINWURZ, 1998). Os hospitais de cidades pequenas, por exemplo, que detêm menores recursos, onde a exploração radiológica do intestino delgado, sede preferencial das lesões, não é feita com a técnica e frequência devidas, alguns casos podem passar despercebidos, sobretudo se há enterocolopatias parasitárias coincidentes, a que se atribuem os sinais e sintomas presentes (NETTO, 1976).

Para Souza e colaboradores (2002), a determinação de dados epidemiológicos das doenças inflamatórias intestinais, no Brasil, como em todos os países em desenvolvimento, é difícil, em função das deficiências dos sistemas de registro de dados bem como da impossibilidade do acesso às informações fora do Sistema Público de Saúde. Assim sendo, não se dispõe de informações precisas sobre todos os novos casos dessas doenças, nem sobre as dimensões da própria população de referência.

Apesar do aumento significativo da incidência da DC nos registros da literatura nacional, ainda são muito poucos os estudos epidemiológicos realizados no país. O conhecimento de dados epidemiológicos pode nos fornecer elementos sobre a história natural da doença e suas complicações, auxiliar na estimativa dos custos para a saúde pública e no planejamento dos serviços apropriados para estes doentes (DE SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008), por isso, é de fundamental importância que os centros que possam fazer levantamentos estatísticos o façam, pois somente dessa maneira poderemos almejar um dia compor estudo epidemiológico que tenha credibilidade, como representativo do país como um todo; isto a partir de estudos das várias regiões do Brasil, já que suas dimensões são continentais.

2.2 ETIOLOGIA

A DC, apesar de extensas investigações e dos grandes e importantes avanços ocorridos nas últimas décadas, permanece até o presente momento com sua etiologia desconhecida (MISZPUTEN, 1996a; PAULSEN; ROSTION, 2007; PINHO, 2008) (Quadro 1), o que dificulta o desenvolvimento de uma terapêutica específica (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; MISZPUTEN, 1996a; GABURRI et al., 1998).

Quadro 1 Etiologia sugerida para a doença de Crohn, segundo diferentes autores

ETIOLOGIA SUGERIDA	AUTOR(es) (ANO)
Infeciosa	Koda, Barbieri e Faria (1983); Magalhães (1993); Koda e colaboradores (1996); Rodrigues, Zerbini e Barbieri (1998b); Barbieri (2000); Paulsen e Rostion (2007); Pinho (2008)
Imunológica	Koda, Barbieri e Faria (1983); Magalhães (1993); Koda e colaboradores (1996); Rodrigues, Zerbini e Barbieri (1998a,b); Barbieri (2000); Beltrán e colaboradores (2005); Paulsen e Rostion (2007); Pinho (2008); Sepúlveda e colaboradores (2008)
Genética	Koda e colaboradores (1996); Rodrigues, Zerbini e Barbieri (1998a,b); Barbieri (2000); Beltrán e colaboradores (2005); Paulsen e Rostion (2007); Pinho (2008); Sepúlveda e colaboradores (2008)
Defeitos na barreira mucosa	Koda e colaboradores (1996); Rodrigues, Zerbini e Barbieri (1998a,b); Beltrán e colaboradores (2005); Pinho (2008)
Psicogênica	Barbieri (2000)
Ambiental (dieta, fumo, etc)	Koda e colaboradores (1996); Rodrigues, Zerbini e Barbieri (1998b); Barbieri (2000); Paulsen e Rostion (2007)

2.2.1 Etiologia infecciosa

A DC apresenta natureza inflamatória crônica, tendo sido sugeridos alguns agentes infecciosos (bactérias, vírus, micoplasma e micobactérias), como os possíveis responsáveis pela reação inflamatória (MAGALHÃES, 1993; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; KODA et al., 1996). Contudo, apesar de, geralmente, pacientes com DC mostrarem crescimento exacerbado da flora bacteriana intestinal, especialmente de microorganismos anaeróbios, incluindo *Peptostreptococcus magnus* e cepas de *Eubacterium*, não foi possível demonstrar, até a atualidade, a participação de vírus ou bactérias na determinação da doença (NETTO, 1976; ROBBINS; ANGEL; KUMAR, 1986; MAGALHÃES, 1993; KODA et al., 1996).

A DC possui muitas semelhanças sintomatológicas e patológicas com outras afecções infecciosas do trato gastrointestinal, destacando-se tuberculose ileocecal no homem e a doença de Jones, patologia que acomete animais e cujo agente etiológico é o *Mycobacterium paratuberculosis*, provocando, em bovinos, uma ileíte terminal semelhante à DC (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971). Apesar de relatos contrários (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971), este agente foi isolado em tecidos de paciente com DC (MAGALHÃES, 1993; KODA et al., 1996), o que tem despertado o interesse de pesquisadores (KODA et al., 1996).

A tuberculose intestinal atinge, preferencialmente, a região ileocecal e provoca uma reação inflamatória semelhante àquela observada em pacientes com DC. O diagnóstico diferencial é baseado na análise de biópsias. Embora haja semelhança histológica das lesões das duas doenças, na tuberculose a micobactéria patogênica e os tubérculos com caseificação estão presentes, o que não ocorre na DC (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971). No Quadro 2 estão indicados os principais agentes infecciosos responsabilizados pela doença.

Quadro 2 Possíveis agentes infecciosos na doença de Crohn, segundo diversos autores

AGENTE	AUTOR(es) (ANO)
Micobactérias	Robbins, Angel e Kumar (1986);
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Rubin e Farber (1990); Magalhães (1993); Alexander-Williams (1996)
<i>Pseudomonas</i>	
Vírus de RNA	
<i>Campylobacter</i>	Alexander-Williams (1996); Santos Jr. (1999)
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Streptococcus faecalis</i>	
Micoplasma	Koda, Barbieri e Faria (1983); Koda e colaboradores (1996)
Fungos	
Parasitas	Tacla, Betarello e Pontes (1971)
Diplococo de Bergen	
<i>Bacterium necrophorum</i>	
<i>Shigella</i>	
Vírus Epstein-Barr	Koda, Barbieri e Faria (1983)
Chlamydia do tipo linfogranuloma Venéreo	
Citomegalovírus	
Rotavírus	
Bacilo de Welch	
<i>E. histolytica</i>	Vasconcellos (1998)
Cogumelos	
Subespécies de <i>E. coli</i>	
Bactérias entericas com defeito da parede celular	Kumar, Cotran e Robbins (1994)
<i>E. histolytica</i>	
<i>L. monocytogenes</i>	Paulsen e Rostion (2007)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	
<i>Salmonella</i>	Sepúlveda e colaboradores (2008)

As evidências atuais sugerem que a atividade inflamatória crônica intestinal parece ser desencadeada a partir de bactérias pertencentes à flora comensal normal, as quais assumem, em condições ainda desconhecidas, um papel patológico capaz de ativar o aparelho imunológico local (BELTRÁN et al., 2005; PINHO, 2008).

2.2.2 Etiologia imunológica

O volume de evidências que atribui mecanismos imunológicos como causa da DC é quase tão grande quanto o que se relaciona aos agentes transmissíveis (ROBBINS; ANGEL; KUMAR, 1986). Existem muitas evidências de uma alteração imunológica ser um dos possíveis agentes etiológicos da DC, como: a associação da DC com outras doenças imunológicas (ALEXANDER-WILLIAMS, 1996); o aumento do número de células produtoras de imunoglobulinas ao nível intestinal, particularmente IgG e IgM (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; NETTO, 1976; KODA; BARBIERI; FARIA, 1983; MAGALHÃES, 1993; KODA et al., 1996); a presença de anticorpos anticólon circulantes no soro de pacientes com DC (KODA; BARBIERI; FARIA, 1983; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; KODA et al., 1996; VASCONCELLOS, 1998); a grande quantidade de linfócitos, plasmócitos e mastócitos nos tecidos comprometidos (ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; VASCONCELLOS, 1998); a diminuição da resposta ao dinitroclorobenzeno (DNCB) e diminuição do número de linfócitos T em quase todos os pacientes com DC (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; NETTO, 1976; JANOWITZ, 1977; KODA; BARBIERI; FARIA, 1983; MAGALHÃES, 1993; KODA et al., 1996); a presença de granulomas, considerados como resultado de hipersensibilidade celular (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; ROBBINS; ANGEL; KUMAR, 1986); o aumento na atividade da célula T supressora e função fagocítica prejudicada (RUBIN; FARBER, 1990); a melhora clínica de alguns pacientes com drogas imunossupressoras, como corticóides e azatioprina (NETTO, 1976; KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; KODA et al., 1996; VASCONCELLOS, 1998), entre outros.

Todas essas evidências de distúrbios imunológicos, entretanto, não são suficientes para conclusões definitivas sobre a etiopatogênese da DC, pois os fenômenos observados nem sempre estão presentes e não ocorrem em todos os pacientes. Segundo Netto (1976), apesar de alguns dados sugestivos da possibilidade de a DC resultar de um defeito imunológico, os resultados são inconclusivos. As alterações na imunidade humoral e celular podem refletir o distúrbio primário, ou, apenas, um epifenômeno secundário ao processo inflamatório sistêmico de outra etiologia.

Por outro lado, trabalhos recentes atribuem a gênese da DC à interação do sistema imunológico intestinal com a flora comensal (BELTRÁN et al., 2005; PAULSEN; ROSTION, 2007; PINHO, 2008). A perda da tolerância do sistema imunológico intestinal frente à microflora comensal do trato gastrointestinal é indicada como fator chave da etiopatogênese não somente da DC, como também de todas as doenças

inflamatórias intestinais (BELTRÁN et al., 2005; PAULSEN; ROSTION, 2007).

O equilíbrio imunológico baseia-se em grande parte no reconhecimento de moléculas associadas aos microorganismos, por receptores do tipo TLR (*Toll-like receptor*) e NOD (*Nucleotide-binding oligomerization domain*), presentes nas células de defesa como macrófagos, células dendríticas, células M e células de Paneth, existentes na mucosa intestinal (BELTRÁN et al., 2005; PAULSEN; ROSTION, 2007; PINHO, 2008; SEPÚLVEDA et al., 2008). Dentre os receptores da família NOD, destacam-se as proteínas NOD-1 e NOD-2 que são capazes de detectar componentes de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo que, uma vez alteradas, podem influenciar na fisiopatologia, características e evolução clínica da DC (PINHO, 2008).

2.2.3 Etiologia genética

A ocorrência da DC em vários membros de uma mesma família sugere uma predisposição genética (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; JANOWITZ, 1977; MIGUEL, 1979; KRUPP; CHATTON, 1983; KODA; BARBIERI; FARIA, 1983; CORREIA, 1986; ROBBINS; ANGEL; KUMAR, 1986; MAGALHÃES, 1993; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; KODA et al., 1996; VASCONCELLOS, 1998; BARBIERI, 2000), principalmente em irmãos (JANOWITZ, 1977; KRUPP; CHATTON, 1983; CORREIA, 1986; MAGALHÃES, 1993). A DC tem sido relatada em gêmeos monozigóticos por fatores genéticos (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; JANOWITZ, 1977; KRUPP; CHATTON, 1983; ROBBINS; ANGEL; KUMAR, 1986; MAGALHÃES, 1993), tendo maior prevalência entre judeus e israelitas (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; ROBBINS; ANGEL; KUMAR, 1986).

A incidência familiar e a epidemiologia indicam que, dependendo da constituição genética, a mesma causa ambiental poderia desencadear a DC ou a retocolite ulcerativa. Outra possibilidade seria a existência de agentes etiológicos diferentes, atuando em indivíduos com genótipos que teriam alguns genes em comum (MAGALHÃES, 1993).

Alguns autores indicam que a DC, algumas vezes, pode estar associada a doenças com alto grau de herdabilidade, como a espondilite anquilosante (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; JANOWITZ, 1977) e a retocolite ulcerativa (MIGUEL, 1979; CORREIA, 1986; MAGALHÃES, 1993; VASCONCELLOS, 1998). Algumas vezes, um mesmo paciente pode estar afetado pelas três doenças – DC, retocolite ulcerativa e espondilite anquilosante, constituindo dessa maneira, a teoria do *pool* comum de genes, explicando as relações e coincidências entre estas doenças (MIGUEL, 1979).

Recentes pesquisas genéticas têm contribuído para o esclarecimento da fisiopatologia da doença inflamatória intestinal e algumas de suas características. Em 2001, foi descrita uma associação entre mutações no gene CARD15, o qual codifica a proteína NOD-2, com a ocorrência da DC, relação esta confirmada por um grande número de estudos posteriores que verificaram um aumento na incidência da DC em indivíduos com mutações neste gene (PAULSEN; ROSTION,

2007; PINHO, 2008).

Além de comprovar uma importante relação com fatores genéticos, este achado demonstra ainda, a possível origem do desequilíbrio na resposta imunológica inata entre bactérias/hospedeiro observado na DC, uma vez que a proteína NOD-2 tem por função a ativação de uma resposta inflamatória moderada, a partir do reconhecimento de um produto bacteriano específico, o que provavelmente facilitaria uma infecção da lâmina própria, desencadeando um quadro inflamatório crônico de maiores proporções (BELTRÁN et al., 2005; PINHO, 2008). Mutações em NOD-2 afetam a capacidade de esta proteína ativar adequadamente a expressão de NFκB, um fator necessário para manter uma adequada homeostasia intestinal (BELTRÁN et al., 2005; PAULSEN; ROSTION, 2007).

Pinho (2008) relatou que, embora os segmentos gênicos referentes à expressão das proteínas NOD tenham recebido uma maior atenção, diversos outros segmentos cromossômicos (IBDs - *inflammatory bowel disease*) têm sido estudados como possíveis codificantes de proteínas relacionadas à doença inflamatória intestinal (Quadro 3), na busca da compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos em sua etiopatogenia e da resposta aos diferentes esquemas terapêuticos utilizados em seu tratamento.

Quadro 3 Regiões e genes relacionados às doenças inflamatórias intestinais

REGIÃO	LOCAL	GENES ENVOLVIDOS
IBD 1	Cromossomo 16	NOD2/CARD15, IL-4R, CD11B
IBD 2	Cromossomo 12	Receptor de vitamina D (VDR), STAT6, Interferon γ , integrina
IBD 3	Cromossomo 6	Complexo de histocompatibilidade, classes I, II, III
IBD 4	Cromossomo 14	Receptor de linfócito T (TCR), leucotrieno B4
IBD 5	Cromossomo 5	OCTN, DLG5, MDR1, IL-6, CD14
IBD 6	Cromossomo 19	Tromboxane A2, leucotrieno B4, ICAM-1
IBD 7	Cromossomo 1	TGF β , TNF α
IBD 8	Cromossomo 16	A definir
IBD 9	Cromossomo 9	CCR-5, CCR-9, IL-12

2.2.4 Etiologia por defeitos na barreira mucosa

Segundo Pinho (2008), a integridade da camada epitelial, responsável pela mediação entre as bactérias do lúmen intestinal e o sistema linfóide, tem por função atuar seletivamente para limitar a penetração de antígenos e permitir a passagem de líquidos, nutrientes e alguns microorganismos.

Alterações na integridade da mucosa intestinal têm sido propostas como um dos fatores na patogênese da DC, desde o início da década de 70. Estas alterações levam a uma penetração maior e inapropriada de agentes infecciosos ou antigênicos na parede intestinal, assim, iniciando ou perpetuando um processo inflamatório (KODA et al., 1996; RODRIGUES; ZEBINI; BARBIERI, 1998b; BELTRÁN et al., 2005; PAULSEN; ROSTION, 2007).

Estudos de Biologia Molecular demonstraram que um grande número de proteínas são necessárias para manter a integridade da barreira epitelial (PINHO, 2008), entre elas destacam-se a proteína transportadora de cátions orgânicos (OCTN) (BELTRÁN et al., 2005; PAULSEN; ROSTION, 2007; PINHO, 2008), a DGL5 e as defensinas (BELTRÁN et al., 2005; PINHO, 2008), cujas expressões alteradas podem contribuir para a intensificação da invasão bacteriana e a consequente inflamação crônica da mucosa (BELTRÁN et al., 2005; PAULSEN; ROSTION, 2007; PINHO, 2008).

2.2.5 Etiologia psicogênica

É patente que qualquer tipo de estresse, inclusive o psicológico, pode levar a alterações nos níveis de epinefrina, cortisol, tiroxina, insulina, hormônio do crescimento e testosterona e da resposta imunológica, podendo predispor o indivíduo a diversas patologias infecciosas. Os dados da literatura sugerem que não é diferente para pacientes com DC, podendo iniciar o processo inflamatório ou agravá-lo (NETTO, 1976; MAGALHÃES, 1993).

Existem relatos do surgimento dos sintomas iniciais da doença, de exacerbação e recorrência da DC associados a crises ou traumas emocionais (NETTO, 1976; GLICKMAN, 1984; MAGALHÃES, 1993; KUMAR; COTRAN; ROBINS, 1994; VASCONCELLOS, 1998). O conflito psicológico age provocando hipertonia e espasmo cólico, isquemia da mucosa, com aumento da permeabilidade e diminuição da resistência, o que agrava o quadro (VASCONCELLOS, 1998). Alguns autores têm referido que sentimentos de angústia, ansiedade (GLICKMAN, 1984; KODA et al., 1996) e algum grau de depressão podem modificar a evolução da doença durante o tratamento (GLICKMAN, 1984). Contudo, não existe, ainda, qualquer evidência científica conclusiva que demonstre associação entre fatores psicológicos, estresse físico ou psicológico e a DC (TACLA; BETTARELLO; PONTES, 1971; NETTO, 1976; MAGALHÃES, 1993; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996).

Por outro lado, as alterações do perfil psicológico de muitos pacientes com DC, podem refletir repercussões psicoafetivas da doença orgânica com tudo que ela acarreta de sofrimento físico, frustração social e profissional e perspectivas desalentadoras quanto a uma eventual cura definitiva (NETTO, 1976).

2.2.6 Etiologia ambiental

Dieta. A participação crescente na dieta do homem de alimentos industrializados contendo aditivos e preparados químicos diversos (NETTO, 1976; ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; KODA et al., 1996); o consumo excessivo de carboidratos refinados; a baixa ingestão de fibras e de ingestão de leite (ALEXANDER-WILLIAMS, 1996; KODA et al., 1996); o desmame precoce (ALEXANDER-WILLIAMS, 1996), e a presença de pesticidas em alimentos vegetais, associados a microorganismos, poderiam justificar o aumento da incidência desta doença nos últimos anos (NETTO, 1976).

Embora não existam, ainda, evidências experimentais

que comprovem a influência de fatores dietéticos na etiologia da DC, sugere-se que determinados antígenos da dieta possam ser imprópriamente absorvidos devido a algum defeito na permeabilidade das células da mucosa, (KUMAR; COTRAN; ROBBINS, 1994), ou que ocorra um aumento da permeabilidade intestinal a macromoléculas e a alguns açúcares não-absorvíveis em pacientes com DC e seus familiares (MAGALHÃES, 1993). Alguns autores acreditam que a influência da dieta nos pacientes com DC, na verdade, reflete adaptações comportamentais diante da doença (KODA et al., 1996).

Fumo. O tabagismo e o uso de contraceptivos orais foram sugeridos como fatores etiológicos da DC. Acredita-se que a ação da nicotina seja a de promover supressão da imunidade, interferindo na formação de subprodutos da degradação do ácido aracônico, cujos metabólitos estão altamente implicados na atividade das doenças intestinais inflamatórias. Os indivíduos que fumam têm um risco 2-4 vezes maior de desenvolver DC do que os não-fumantes. Por outro lado, a produção de muco pelo cólon está diminuída ou defeituosa nos indivíduos não-fumantes, o que poderia justificar a relação entre o não fumar e a ocorrência de colite ulcerativa (MISZPUTEN, 1996a). O tabagismo aumenta as exacerbações da DC e promove a formação de fístulas, estenose, aumentando o uso de corticóides e adiantando a necessidade do tratamento cirúrgico (PAULSEN; ROSTION, 2007).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Crohn pode ser considerada como uma das doenças do “mundo moderno”, de alta morbidade e relativa, mas preocupante, mortalidade, desafiando profissionais da área de saúde e pesquisadores em todo o mundo.

O aumento da incidência da DC incrementou as pesquisas no sentido de obter um melhor controle da doença e de suas complicações, já que sua causa e cura continuam desconhecidas. Avanços científicos recentes demonstram que a DC apresentaria uma etiopatogenia multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre fatores ambientais (*i.e.*, microbiota intestinal), imunológicos, e predisposição genética; sendo considerada como um distúrbio poligênico complexo. Contudo, foi possível constatar que estes estudos, ainda, são parcos, comprometendo, sobremaneira, o bem-estar dos doentes e familiares.

Apesar de um aumento significativo da incidência da DC nos registros da literatura brasileira ter ocorrido, muito mais levantamentos estatísticos são ainda necessários para se estabelecer um perfil epidemiológico consistente no país. As dificuldades nas análises epidemiológicas, clínicas, terapêuticas, bem como o despreparo de alguns profissionais da saúde para proceder o diagnóstico diferencial com outras síndromes diarreicas exigem um esforço conjunto de profissionais da área médica e pesquisadores na busca, discussão e divulgação de resultados sobre a etiologia, terapêutica específica e estudos epidemiológicos confiáveis, de modo a se empreender a luta contra a DC, que mostra crescente ascensão mundial. Possibilitando, assim, a preservação da saúde do homem, proporcionando-lhe uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER-WILLIAMS, J. Doença de Crohn. In: COELHO, J. C. U. **Aparelho digestivo: clínica e cirurgia**. 2. ed. Rio de Janeiro, RJ: Medsi, 1996. p. 525-535.
- ARBELO, T. F. et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad inflamatoria intestinal em niños y adolescentes cubanos (estúdio multicêntrico). **Rev. Cubana Pediatr.**, v. 74, n. 3, p. 195-202, jul./set. 2002.
- BARBIERI, D. Doenças inflamatórias intestinais. **Jornal de Pediatria**, v. 76, n. 2, p. 173-180, 2000.
- BELTRÁN, C. et al. Papel del sistema inmune em el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales. **Gastr. Latinoam.**, v. 16, n. 3, p. 229-242, jul./set. 2005.
- CORREIA, J. P. **Gastroenterologia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1986.
- COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins: patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2000.
- DE SOUZA, M. M.; BELASCO, A. G. S.; AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatoria intestinal do estado de Mato Grosso. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 28, n. 3, p. 324-328, jul./set. 2008.
- FARIA, L. C.; FERRARI, M. L. A.; CUNHA, A. S. Aspectos clínicos da doença de Crohn em um centro de referência para doenças intestinais. **GED**, v. 23, n. 4, p. 151-163, jul./ago. 2004.
- GABURRI, P. D. et al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: um estudo de 60 casos. **Arq. Gastroenterol.**, v. 35, n. 4, p. 240-246, out./dez. 1998.
- GLICKMAN, R. M. Doença intestinal inflamatoria: colite ulcerativa e doença de Crohn. In: PETERSDORF, R. G. et al. (ed). **Harrison: medicina interna**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1984. p. 1935-1950.
- JANOWITZ, H. E. Doenças inflamatórias do intestino. In: BEESON, P. B.; McDERMOTT, W. **Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb**. Rio de Janeiro: Interamericana, 1977. p. 1587-1606.
- KODA, Y. K. L. et al. Doença de Crohn. In: BARBIERI, D.; KODA, Y. K. L. **Doenças gastroenterológicas em pediatria**. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 295-309.
- KODA, Y. K. L.; BARBIERI, D.; FARIA R. M. Doença de Crohn. In: PENNA, F. J.; WEHBA, J.; NETO, U. F. **Gastroenterologia pediátrica**. Rio de Janeiro: Medsi, 1983. p. 255-264.

KRUPP, M. A.; CHATTON, M. J. **Diagnóstico e tratamento**. São Paulo, SP: Atheneu, 1983. p. 445-446.

KUGATHASAN, S. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. **J. Pediatric**, v. 143, p. 525-531, out. 2003.

KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; ROBBINS, S. L. **Patologia básica**. 5. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1994. p. 406-409.

MAGALHÃES, A. F. N. Doença de Crohn. In: DANI, R.; CASTRO, L. P. **Gastroenterologia clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1993. p. 765-777.

MIGUEL, J. G. S. Doenças do intestino delgado e do cólon. In: AGUSTI VIDAL, A. A. et al.(ed). **Medicina interna**. 9. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 1979. p. 134-139.

MISZPUTEN, S. J. Doença inflamatória intestinal e tabagismo. **Arq. Gastroenterol.**, v. 33, n. 1, p. 1-2, jan./mar. 1996a.

MISZPUTEN, S. J. Doença inflamatória intestinal. In: VILELA, M. P.; BORGES, D. R.; FERRAZ, M. L. M. **Gastroenterologia & hepatologia**. São Paulo, SP: Atheneu, 1996b. p. 69-73.

NETTO, M. B. Doença de Crohn. In: PORTO, J. A. F. **Clínica das doenças intestinais**. Rio de Janeiro, RJ; São Paulo, SP: Atheneu, 1976. p. 122-145.

PAULSEN, C.; ROSTION, C. G. Epidemiología y etiopatogenia de las enfermedades inflamatorias intestinales en niños. **Rev. Ped. Elec.**, v. 4, n. 2, p. 11-19, ago. 2007.

PINHO, M. A biologia molecular das doenças inflamatórias intestinais. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 28, n. 1, p. 119-123, jan./mar. 2008.

QUILICI, F. A. et al. Doenças inflamatórias intestinais idiopáticas (DIII): diagnóstico e tratamento clínico. **GED**, v. 13, n. 4, p. 169-174, out./dez. 1994.

ROBBINS, S. L.; ANGELL, M.; KUMAR, V. **Patologia básica**. São Paulo, SP: Atheneu: Editora da Universidade de São Paulo, 1986. p. 546-549.

RODRIGUES, M.; ZERBINI, M. C. N.; BARBIERI, D. Estudo imunohistoquímico da expressão HLA-DR no epitélio superficial e na lâmina própria da mucosa colônica de crianças portadoras de doença de Crohn e retocolite ulcerativa inespecífica. **Arq. Gastroenterol.**, v. 35, n. 2, p. 143-151, abr./jun. 1998a.

RODRIGUES, M.; ZERBINI, M. C. N.; BARBIERI, D. Estudo imunohistoquímico do linfócito T (total e auxiliador)

e do linfócito B da mucosa colônica de crianças portadoras de doença de Crohn e retocolite ulcerativa inespecífica. **Arq. Gastroenterol.**, v. 35, n. 3, p. 223-235, jul./set. 1998b.

RUBIN, E.; FARBER, J. L. **Patologia**. Rio de Janeiro, RJ: Interlivros, 1990. p. 614-617.

SALVIANO, F. N.; BURGOS, M. G. P. A.; SANTOS, E. C. Perfil sócio econômico e nutricional de pacientes com doença inflamatória intestinal internados em um hospital universitário. **Arq. Gastroenterol.**, v. 44, n. 2, p. 99-106, abr./jun. 2007.

SANTOS JR., J. C. M. Doença de Crohn: aspectos clínicos e diagnósticos. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 19, n. 44, p. 276-285, out./dez. 1999.

SEPÚLVIDA, S. E. et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: una mirada inmunológica. **Rev. Méd. Chile**, v. 136, p. 367-375, mar. 2008.

SILVEIRA, R. C. et al. Doença de Crohn em recém-nascido. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 28, n. 3, p. 338-341, jul./set. 2008.

SOUZA, M. H. L. P. et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. **Arq. Gastroenterol.**, v. 39, n. 2, p. 98-105, abr./jun. 2002.

STEINWURZ, F. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn. **Arq. Gastroenterol.**, v. 35, n. 4, p. 237-239, out./dez. 1998.

TACLA, M.; BETTARELLO, A.; PONTES, J. F. Doença de Crohn. **Revista do Instituto de Gastroenterologia de São Paulo**, v. 21, p. 165-172, 1971.

VASCONCELLOS, D. **Gastroenterologia prática**. 5. ed. São Paulo, SP: Sarvier, 1998. p. 175-184.

Recebido em: 19 Setembro 2010

Aceito em: 11 Janeiro 2011