

DOENÇA DE CROHN, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

CROHN'S DISEASE, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Sérgio Carmo Romano Junior

Graduado em Farmácia, Faculdades Metropolitanas Unidas-FMU, São Paulo-SP-Brasil.
E-mail: errantepr@yahoo.com

Paolo Ruggero Errante

Departamento de Farmacologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, São Paulo-SP-Brasil.

RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica que acomete qualquer parte do sistema gastrointestinal, sendo mais comum entre 15 a 40 anos de idade. Os sintomas clássicos são diarreia, vômito, perda de peso, dores abdominais, febre e desnutrição. O diagnóstico é feito através de exames radiológicos, endoscópicos, laboratoriais, podendo em alguns casos necessitar de um diagnóstico diferencial pela heterogeneidade dos sintomas e semelhança com outras doenças inflamatórias intestinais. Os tratamentos atuais têm o objetivo de induzir e manter a remissão da doença, baseando-se no uso de antiinflamatórios e imunomoduladores. O tratamento cirúrgico na doença de Crohn é indicado para casos específicos e de elevada gravidade, pois a longo prazo o paciente poderá desenvolver deficiências e síndromes decorrentes do procedimento cirúrgico.

Palavras chave: Doença de Crohn; Doença inflamatória intestinal; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

The Crohn's disease is an inflammatory chronic disease can affect any region of gastrointestinal tract, most common between 15 to 40 years old.

The classical symptoms are diarrhea, vomit, lost of weigh, abdominal pain, fever and dysnutrition. The diagnosis is making by radiological, endoscopic, laboratorial exams, can be in any cases use of differential diagnosis by heterogeneity of symptoms and semblance with others inflammatory intestinal diseases. The treatments have the objective to induce and maintenance the remission of disease, based upon use of anti-inflammatories and immunomodulators. The chirurgical treatment is indicating to specific cases with higher severity; because the longtime of patient can be develop deficiencies and syndromes caused by chirurgical procedure.

Keywords: Crohn's disease; inflammatory intestinal diseases; diagnosis; treatment.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) corresponde a uma inflamação crônica do trato gastrointestinal que pode acometer desde a região da boca até o ânus embora seja mais comum no íleo terminal, caracterizada por um processo transmural com lesões salteadas entremeadas por áreas livres da doença, granulomas não-caseosos e fístulas ¹.

A inflamação causa diminuição da integridade da mucosa epitelial e perda da função de absorção das células epiteliais superficiais. Casos ativos da DC são acompanhados por complicações extra-intestinais como uveíte, sacroileíte, poliartrite migratória, eritema nodoso e uropatia obstrutiva ².

A incidência da DC é semelhante entre os sexos e a idade de maior frequência encontra-se entre os 15 a 40 anos. Possui maior incidência em países ao norte da Europa e Norte da América, sendo rara na Ásia e África mas com aumento da sua incidência na América do Sul ³.

O Brasil ainda é considerado uma área de baixa prevalência da DC; como a DC não é considerada uma doença compulsória, é possível que o número de pessoas com a doença seja subnotificado. Aumento do número de casos de DC no Brasil tem sido descrito na região sudeste, particularmente em Minas Gerais ^{4,5} e São Paulo ⁶. Estudo realizado no

Mato Grosso ⁷ verificou que 21,8% dos pacientes com doença inflamatória intestinal eram portadores de DC, achado de acordo com o descrito pela literatura internacional ^{3,8,9,10}.

Conforma a portaria SAS/MS número 858/02 do Ministério da Saúde, o tratamento da DC é realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), mediante confirmação da doença por médico competente. Entretanto, Segundo a Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Cohn, existem constantes reclamações pela falta de medicamentos para o tratamento da DC.

Diferentes microrganismos têm sido implicados com a DC como *Mycobacterium paratuberculosis*, *Escherichia coli*, *Clostridium septicum*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas maltophilia*, *Mycobacterium kansasii* e *Yersinia enterocolitica*. As infecções por *Clostridium difficile* tem se mostrado freqüentes em pacientes com DC, uma vez que as toxinas produzidas pelo *C. difficile* são estimuladoras da produção de TNF- α , IL-1 e IL-6, citocinas capazes de produzir intensa reação inflamatória na mucosa intestinal ¹¹.

A presença de anticorpos contra células epiteliais do cólon e de células Th17 produtoras de IL-17A, IL-17B, IL-22 e IL-23 agravam o processo inflamatório já instalado ¹².

Existe uma maior propensão ao aparecimento da DC em membros da mesma família, e uma maior prevalência da DC em indivíduos com HLA-DR7 e HLA-DQ4 em 30% dos casos. O NOD2/CARD/15 é um receptor de reconhecimento padrão envolvido na imunidade inata presente na superfície dos macrófagos e monócitos, estando mutado em até 25% dos casos de DC ¹³.

Outros importantes genes associados a DC são os genes do receptor de IL-23 (IL-23R) e da autofagia *ATG16L1* e *IRGM*. Os pacientes com mutação do gene para IL-23R apresentam uma resposta Th17 exacerbada ⁵ ao passo que mutações nos genes *ATG16L1* e *IRGM* impedem a eliminação de produtos de degradação celular e bacteriano, levando a um recrutamento constante de linfócitos e amplificação da resposta

inflamatória intestinal ¹⁴.

Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da DC são o tabagismo, uso de anti-inflamatórios não esteroidais e exposição à agentes químicos ¹⁵.

Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura destacando os principais métodos diagnósticos e modalidades de tratamento utilizados na DC.

2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DC é uma somatória da análise dos dados clínicos, endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histopatológicos. Clinicamente a DC é caracterizada por episódios recorrentes de diarreia, dores abdominais com cólica e febre que pode perdurar por dias a semanas ¹¹.

Outras manifestações incluem perda de peso, desnutrição e anemia, podendo acarretar retardo no desenvolvimento das crianças ⁹. O surgimento de melena pode ocorrer em 50% dos casos com envolvimento do cólon. Em 10 a 20% dos pacientes com DC os sintomas podem surgir depois de décadas, porém 20% dos pacientes apresentam doença ativa contínua após o diagnóstico ¹.

As consequências mais graves da DC incluem formação de fístulas em direção a outras alças intestinais, bexiga urinária, vagina ou região perianal; abscessos abdominais ou peritonite; e estenose ou obstrução intestinal ¹⁶.

Clinicamente o grau de atividade da doença pode ser avaliado através dos parâmetros de Harvey-Bradshaw (IHB), utilizado no Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas da Doença de Crohn e pela Crohn's disease Activity Index (CAI). Na avaliação utilizando os parâmetros da CAI, valores totais inferiores ou iguais a 150 são associados à doença quiescente ou em remissão. Valores acima de 150 são indicativos de doença ativa e acima de 450 como doença grave ¹⁷ (Tabela 1).

Tabela 1 - Índice de atividade da doença de Crohn's. Itens e fatores de ponderação.

Item (somatória diária por semana).	Fator de ponderação
Número de dejeções líquidas ou bastante moles	X2
Dor abdominal (Classificada de 0-3 em grau de gravidade) durante a semana	X5
Bem estar geral (Classificado subjetivamente de 1-4)	X7
Somatório de achados físicos por semana: <ul style="list-style-type: none"> • Artrite/Artralgia • Lesões mucocutâneas • Irite/Uveíte • Doença anal (fissura, fístulas) • Fístula externa • Temperatura superior a 37.8°C 	X20
Utilização de antidiarreicos	X30
Massa abdominal (não= 0, questionável = 2, sim = 5)	X10
Hematócrito < 0.47 nos homens; <0.42 nas mulheres	X6
Desvio percentual do peso padrão	X1

Fonte: LAHIFF C, et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Alimen Pharmacol Therapeutics*. 2013; 37(8): 786-794

Como exames de imagem, pode-se citar a endoscopia, raio x contrastado, tomografia computadorizada, enteroscopia por tomografia computadorizada e por cápsula ¹⁸.

Os exames endoscópicos são importantes pois confirmam a suspeita diagnóstica e avaliam a extensão da doença, além de ser utilizado para a obtenção de amostras histológicas ¹⁹.

O raio x contrastado é uma técnica complementare que oferece uma visão morfológica do intestino (Figura 1). Para a realização deste procedimento o paciente ingere contraste a base de bário sendo a seguir submetido a uma série radiografias a medida que o bário passa pelo interior do intestino delgado ¹⁸.

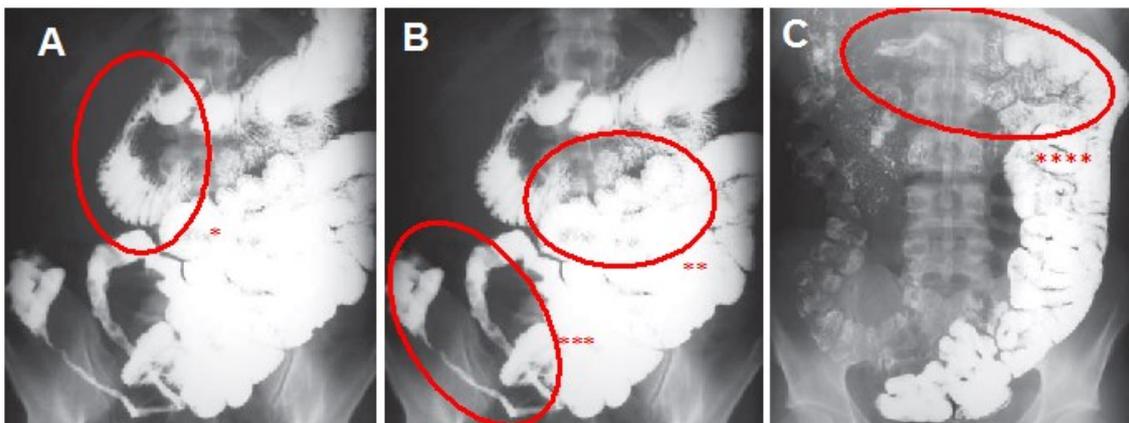


Figura 1 - Exame de enema opaco e trânsito intestinal.

A. Enterite, espessamento, pregueamento da mucosa e segmentação da coluna de contraste (*).

B. Íleo com forma de "pedras de calçamento" (**) e fibrose levando a estenose da região terminal (***).

C. Fistula jejuno-cólica com vazamento de contraste para a cavidade abdominal (****).

Fonte: NACIF MS, et al. Análise retrospectiva do trânsito do delgado em um serviço de radiologia de hospital geral. Radiol Bras. 2004; 37(3): 179-183).

A tomografia computadorizada é indicada na fase aguda da DC, permitindo verificar anormalidades na parede do intestino como úlceras, fistulas, espessamentos, estenoses e abscessos (Figura 2). Também possibilita o planejamento pré-operatório e o direcionamento de punções. Suas reconstruções tridimensionais fornecem uma visão semelhante à colonoscopia; principal desvantagem desse procedimento é a impossibilidade de coleta de material para exame histológico²⁰.



Figura 2 - Tomografia computadorizada.

A. Dilatação do estômago (seta superior) e dilatação do duodeno (seta inferior).

B. Estenose duodenal (seta).

C. Fistula (seta).

Fonte:

<http://repositorio.hff.minsaude.pt/bitstream/10400.10/760/1/poster%20DC.pdf>

A enteroscopia por tomografia computadorizada (Figura 3) e por cápsula pode ser feita utilizando a tomografia computadorizada ou por ingestão

de cápsula fotográfica. A principal indicação para enteroscopia é o acompanhamento evolutivo de doenças inflamatórias intestinais, quando exames endoscópicos e imagiológicos não são suficientes para sustentar o diagnóstico ²¹. A enteroscopia por cápsula é utilizada na DC para auxiliar no estabelecimento diagnóstico, extensão e atividade da doença e cicatrização da mucosa (Figura 4) ²².

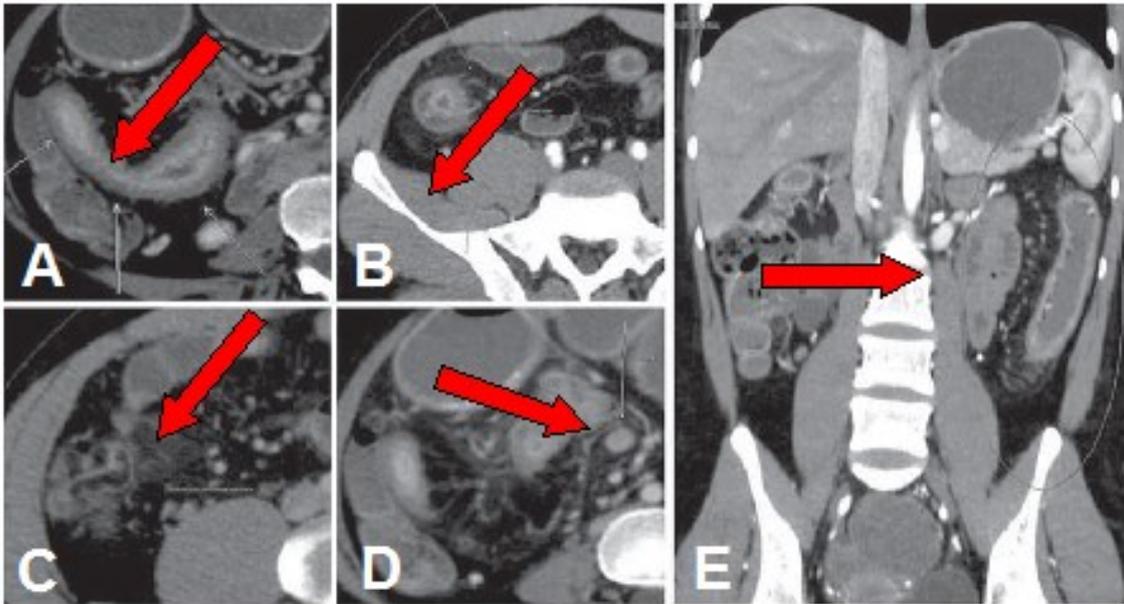


Figura 3 - Enteroscopia por Tomografia Computadorizada de paciente com DC.
A. Espessamento significativo do íleo distal com estratificação da parede do íleo terminal (seta).
B. Realce do espessamento de parede do íleo distal indicando estenose por uso de contraste intravenoso (seta).
C. Densificação da gordura mesentérica perientérica (seta).
D. Linfomegalia mesentérica reacional (seta).
E. Ingurgitamento dos vasos intestinais relacionado ao seguimento acometido (seta).

Fonte: COSTA-SILVA L, et al. Enterografia por tomografia computadorizada: experiência inicial na avaliação das doenças do intestino delgado. Radiol Bras. 2010; 43(5): 303-308

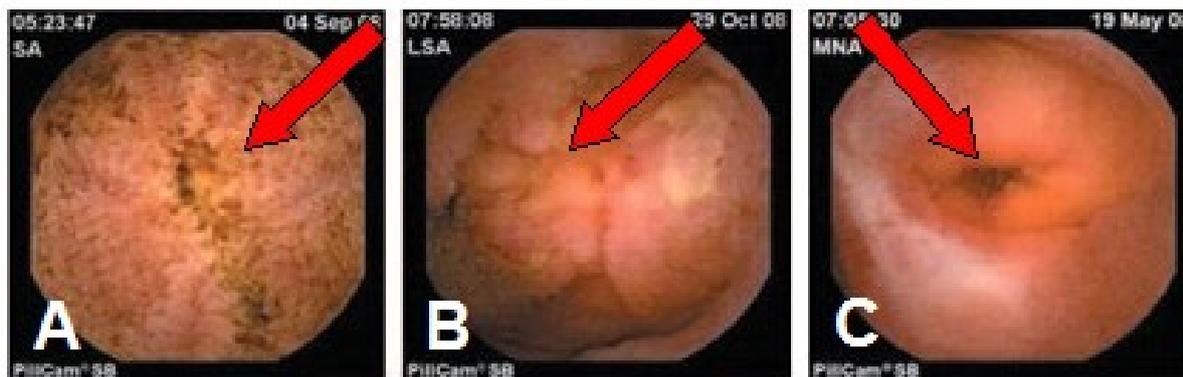


FIGURA 4 - Enteroscopia por cápsula.

A. Edema vilositário (seta).

B. Úlcera (seta).

E. Estenose (seta).

Fonte: COSTA-SILVA L, et al. Enterografia por tomografia computadorizada: experiência inicial na avaliação das doenças do intestino delgado. Radiol Bras. 2010; 43(5): 303-308

3. EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais são úteis nos casos atípicos ou para diferenciação de outras doenças intestinais, e incluem hemograma completo para avaliação de leucocitose e anemia; velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa como marcadores de inflamação; albumina sérica e sorologia para pesquisa de anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) e anticorpos anti-citoplasma perinuclear de neutrófilos (pANCA), que possuem uma sensibilidade de 83% e especificidade de 93% na DC²³.

4. PATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA

Na DC o envolvimento macroscópico do intestino delgado é observado em 30%; do intestino delgado e grosso em 40% e do cólon em 30% dos casos, respectivamente¹³. Macroscopicamente o intestino apresenta aparência espessa e edemaciada como consequência do edema, inflamação, fibrose e hipertrofia da muscular própria. O lúmen se apresenta estreitado com delimitação nítida dos segmentos intestinais afetados em relação ao segmento não afetado. Outra característica é o aspecto de “pedra de calçamento” oriundo da tumefação nodular, fibrose e ulceração na mucosa, além da presença de fissuras delgadas entre as pregas da mucosa (Figura 5A)¹⁸.

Histologicamente são visualizadas inflamação com infiltrado neutrofílico na camada epitelial e no interior das criptas, abscessos, danos crônicos na mucosa vistos através da distorção da arquitetura, atrofia e metaplasia. São observadas úlceras profundas semelhantes a fissuras e hiliarização vascular. Estão presentes agregados linfóides nodulares transmuralis, acompanhados por alterações proliferativas da mucosa, podendo em alguns casos estar presente granulomas na camada submucosa (Figura 5B) ¹³.

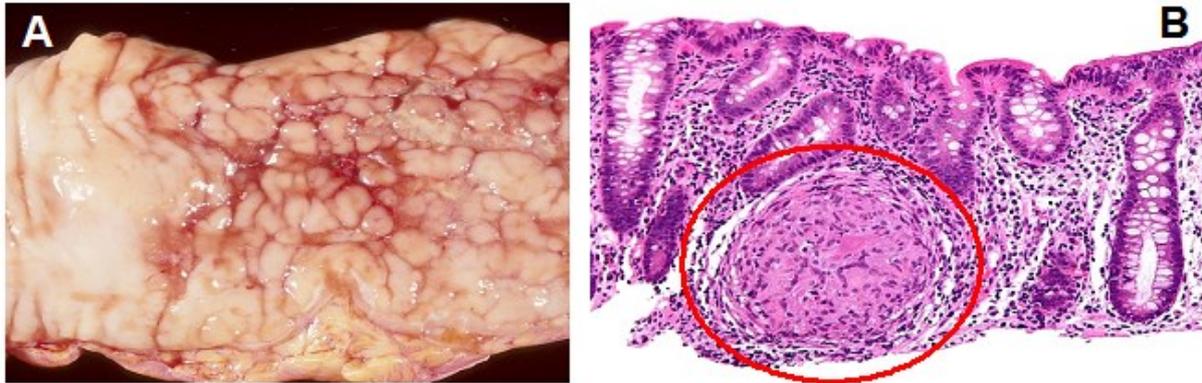


Figura 5 - Aspectos anatomopatológicos da DC.

A. Morfologia macroscópica. Cólon com aspecto de “pedra de calçamento”.

Fonte: <http://www.webpathology.com>

B. Morfologia microscópica. Granuloma (círculo).

Fonte: <https://upload.wikimedia.org>

Outra característica marcante é a presença de áreas displásicas nas áreas epiteliais da mucosa, focais ou disseminadas, relacionadas com o aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma, em especial do cólon ²⁴.

5. TRATAMENTO

O tratamento da doença de Crohn baseia-se na indução e na manutenção da remissão, terapia nutricional, controle dos sintomas, tratamento cirúrgico e na melhoria da qualidade de vida. Não é um tratamento definitivo, pois depende da gravidade, local de acometimento da doença e estado geral do paciente ²⁵.

6. TRATAMENTO PRIMÁRIO

O tratamento primário da DC utiliza diferentes fármacos como

aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos e imunossupressores. Os aminossalicilatos ou ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) causam inibição das vias da ciclooxigenase e lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico, da síntese de citocinas inflamatórias e da proliferação dos linfócitos T. Os aminossalicilatos mais utilizados são a sulfasalazina, mesalazina, olsalazina e a balsalazina, muitas vezes combinados com corticosteróides ²⁶.

O uso de corticóides é recomendado quando não há uma resposta efetiva ao uso do 5-ASA, sendo eficazes em induzir a remissão da doença, porém não são indicados para a manutenção pelos efeitos secundários, como hipertensão arterial, diabetes e osteoporose ²⁷. Os corticóides podem ser administrados por via oral (prednisona, prednisona e budesonida), retal (valerato de betametasona, propionato de beclametasona, metassulfobenzato de prednisona, budesonido, hidrocortisona) e parenteral (prednisona, metilprednisona, hidrocortisona) ²⁸.

Após o início do tratamento na fase grave é indicada internação para administração de corticóides por via parenteral. Nos casos de perfuração, hemorragia maciça, megacólon tóxico e doença ativa sem resposta ao tratamento, é indicada a associação com antibióticos. O uso por via retal é indicado para as formas distais da doença ²⁹.

Os imunossupressores são utilizados no tratamento da forma grave da DC, sendo úteis em pacientes onde as doses de corticóides não podem ser reduzidas ou descontinuadas. Os medicamentos mais usuais são a azatioprina, 6-mercaptopurina e o metotrexato ²⁸. A azatioprina é um composto que interfere na síntese de purinas e ácidos nucleicos, possui efeito antiproliferativo sobre os linfócitos T ativados e pode causar linfopenia. Em pacientes com quadros recorrentes pode haver uma falta de resposta clínica inicial pela variabilidade individual no metabolismo do fármaco por diferenças na atividade da enzima tiopurina-metiltransferase ³⁰.

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que atua como inibidor da dihidrofolato redutase, bloqueando a síntese de DNA. É utilizado em pacientes com a forma moderada a grave da DC intolerantes à AZA e 6-MP e corticodependentes ²⁸.

7. TRATAMENTO SECUNDÁRIO

As reações adversas associadas aos medicamentos biológicos estão diretamente associadas à inibição da citocina TNF- α , pois há um aumento no risco de infecções oportunista. Na doença de Crohn os medicamentos biológicos mais usuais utilizados são o Adalimumabe (Humira[®]), Infliximabe (Remicade[®]) e Certulizumab pegol (Cimzia[®]).

O adalimumabe (Humira[®]) é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia a interação do TNF- α com as subunidades p55 e p75 do receptor de TNF- α ³¹. É eficaz na cura de fistulas anais, sendo indicado em casos de forma grave de DC que tiveram resposta inadequada a terapia convencional ³². Sua administração por via subcutânea é indicada nos casos de indução e manutenção da remissão. Seus efeitos secundários incluem inchaço no local da aplicação, urticária ou eritema. Os pacientes também podem apresentar infecções respiratórias, sinusite e náuseas ³¹.

O infliximabe (Remicade[®]) é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico humano-murino. Ele se une ao TNF- α que está ligado a superfície das células T ativadas promovendo apoptose ou citotoxicidade dependente de anticorpo ³³. O infliximabe é indicado na indução e na manutenção da remissão da DC moderada a grave. Seus efeitos secundários incluem febre, calafrios, urticária e reações anafiláticas que surgem em segundos ou horas após a perfusão. Antes de iniciar o tratamento com Infliximabe devem ser avaliados o risco de infecções oportunistas, tuberculose e linfoma ^{32,33}.

O certulizumab pegol (Cimzia[®]) é um anticorpo monoclonal anti TNF- α humanizado expresso na *Escherichia coli* e ligado ao polietileno glicol. Sua recomendação é para doença de Crohn moderada a grave, e em alguns casos é necessário seu uso associado ao metotrexato ³⁴.

8. TRATAMENTO CIRÚRGICO

A probabilidade de um doente necessitar de tratamento cirúrgico está diretamente relacionado ao tempo de evolução da doença e falhas no tratamento clínico. As intervenções cirúrgicas podem levar a uma perda

de mais de 100 cm do intestino, podendo causar no paciente a Síndrome do intestino curto ³⁵.

A cirurgia é indicada em casos de instabilidade clínica, obstrução intestinal total ou parcial, fistulas entéricas, abscessos e massas inflamatórias, hemorragias, perfuração, neoplasia maligna confirmada e atraso no crescimento pômbero-estatural em crianças ^{15,16}.

A ressecção de um segmento intestinal tem sido a abordagem mais utilizada na DC, principalmente no envolvimento da região ileocecal ³⁵ e/ou a retirada parcial do intestino delgado. O risco de complicação ultrapassa 40%, porém quando a cirurgia é feita de forma precoce esse índice não ultrapassa 15%. A taxa de recorrência dos sintomas é de 10% ao ano. Pacientes operados pela primeira vez aos 25 anos de idade podem necessitar 2 a 3 novas cirurgias ao longo da vida ¹⁹.

As estomias são indicadas para resolver as complicações intra-operatória ou motivados pela esperança de que este procedimento possa levar ao fechamento das fístulas ou resolver os problemas da doença perianal extensa. A técnica consiste na remoção de intestino grosso e anastomose do intestino delgado ao reto (figura 6). A proctolemia total com íleostomia consiste na remoção do cólon e reto com a realização de uma íleostomia (Figura 7A). Nesse procedimento o paciente terá que utilizar um saco coletor de fezes (Figura 7B) ³⁶.

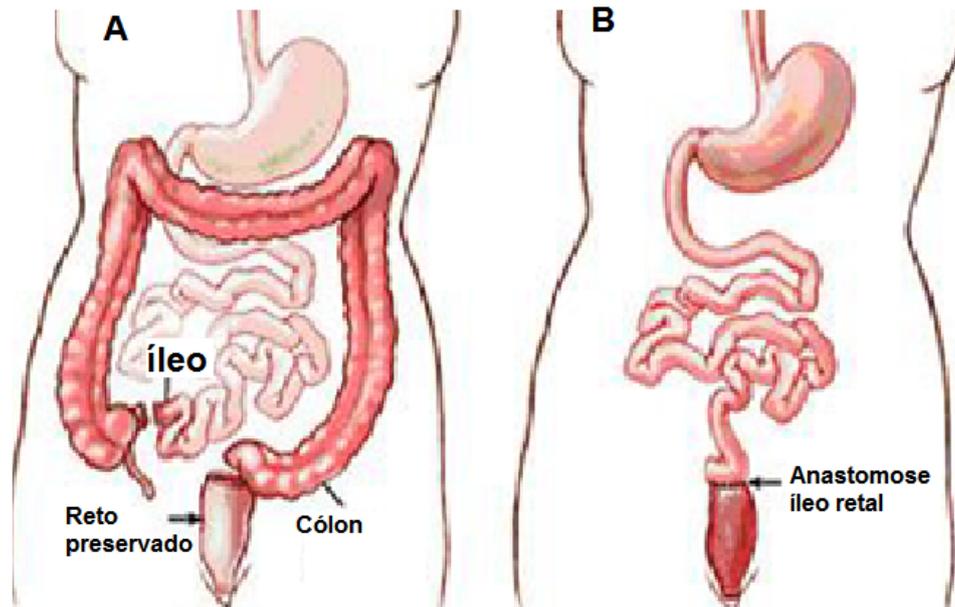


Figura 6 - Estomia intestinal.
A. Colectomia abdominal total.
B. Anastomose íleo retal.

Fonte: <http://www.coloproctologiauc.c1/2008/12/colectomia-total/>

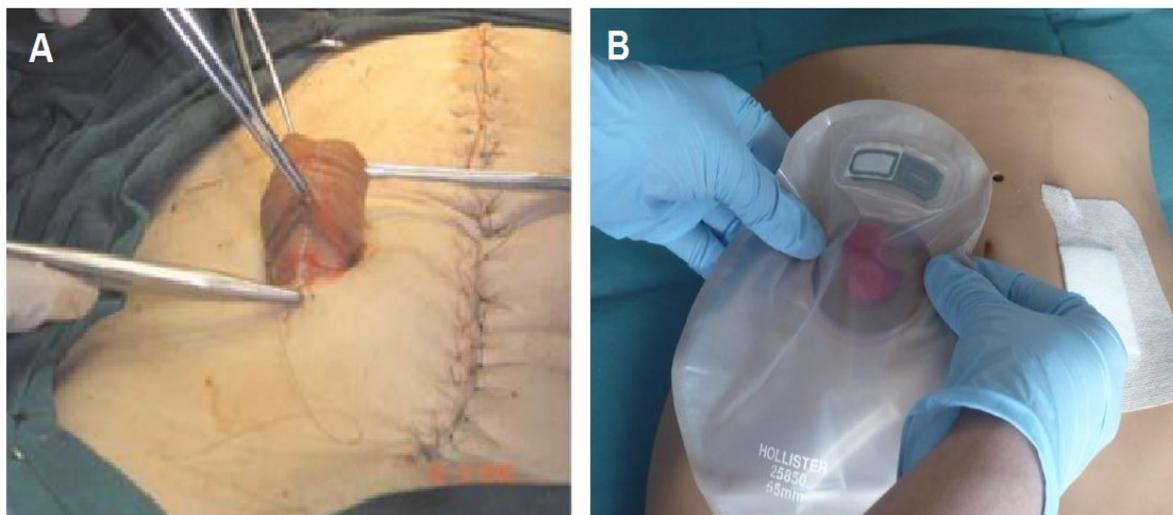


Figura 7 - Proctomia total com íleostomia.
A. Íleostomia.

Fonte: <http://www.seleccoes.pt/ileostomia>

B. Saco coletor de fezes ligado ao intestino delgado.

Fonte: <http://www.colostomia.com.mx/images/cuidado>

A vídeo cirurgia por acesso laparoscópico nos pacientes com DC oferece uma cirurgia minimamente invasiva. As contra indicações para esse tipo de procedimento incluem doença aguda grave, aderências múltiplas ou densas, dificuldade em identificar a anatomia normal, perfuração, peritonite difusa, grandes abscessos e fistulas complexas ³⁷.

9. TERAPIA NUTRICIONAL

A desnutrição protéico-energética é comum na DC, colaborando para a piora da diarreia e/ou má absorção pela diminuição na secreção de enzimas pancreáticas e atividade enzimática de células da mucosa intestinal ¹⁶.

Dentre os fatores que podem levar a desnutrição destacam-se a ingestão inadequada de alimentos pela dor ou medo de dor abdominal e má absorção de carboidratos, gorduras, vitaminas e minerais. Também os medicamentos utilizados durante o tratamento farmacológico podem ocasionar alteração na absorção de vitaminas, cálcio e minerais e aumento das perdas durante os períodos de inflamação ativa ³⁸.

A terapia nutricional é planejada de forma individual e depende do estado atual de cada paciente tendo como objetivo recuperar e/ou manter o estado nutricional, fornecer o aporte adequado de nutrientes, auxiliar na diminuição dos sintomas e reduzir complicações pós-operatórias ¹⁶.

Uma dieta com resíduos mínimos pode reduzir a diarreia, e limitar a ingestão de alimentos fibrosos pode diminuir os sintomas obstrutivos. Refeições em menores quantidades e suplementos poli-vitamínicos podem ser utilizados para a má absorção. Deve-se evitar a ingestão de lactose para limitar a formação de gases e diarreia ³⁸.

O tratamento nutricional engloba dietas e fórmulas contendo ácidos graxos da variedade ômega 3, aminoácidos como glutamina, antioxidantes, probióticos e prébióticos. Os ácidos graxos de cadeia curta estimulam o crescimento da mucosa, aumentam o fluxo sanguíneo local e a absorção de sódio e água pelo lúmen intestinal ³⁹.

Os probióticos contêm bactérias presentes em alimentos ou suplementos que alteram a microflora intestinal, estimulando a produção e o estabelecimento de bactérias benéficas ao intestino. Os prébióticos são formulações que contêm carboidratos não digeríveis que favorecem o crescimento e/ou atividade de um número limitado de bactérias ¹⁶.

A nutrição parenteral é indicada em casos de obstrução intestinal,

Síndrome do intestino curto, hemorragias, perfuração intestinal e como terapia adjuvante na fase aguda da DC em pacientes que não toleram a dieta enteral e que apresentam mal estado nutricional pós operatório ³⁸.

10. CONCLUSÃO

A DC é uma doença inflamatória crônica progressiva, cujo diagnóstico é feito através de exame clínico, de imagem e histopatológico. O tratamento primário da DC é importante para o controle da fase aguda e prolongamento da remissão da doença. Nessa etapa os fármacos mais utilizados são os aminossaliciláticos, imunossupressores, corticóides e antibióticos, associados à terapia nutricional personalizada. O tratamento secundário com imunobiológicos é utilizado em casos que o tratamento primário não obteve o efeito esperado. Os medicamentos utilizados são o adalimumab, infliximabe e o certulizumab pegol, indicados para manutenção e indução da remissão da DC. O tratamento cirúrgico é indicado em casos de obstrução intestinal parcial ou total, fístulas entéricas, abscessos, hemorragia e perfuração. As opções cirúrgicas mais utilizadas são a ressecção segmentar e colectomia. Embora o tratamento não seja curativo, ele aumenta a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. HEAD KND, JURENKA JMT. Inflammatory bowel disease part II: Crohn's Disease-pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alt Med Rev.* 2004; 9(4): 360-401.
2. FERNANDES MD, et al. Doença de Crohn metastática sem manifestações clinica intestinal. *An Bras Dermatologia.* 2009; 84(6): 651-654.
3. BEAUGERIE L, SOKOL H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(29): 3806-3813.

4. GABURRI PD, et al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: estudo de 60 casos. *Arq Gastroenterol.* 1998; 35:240-246.
5. OLIVEIRA FM, et al. Epidemiology aspects of inflammatory bowel disease in the east region of Minas Gerais State. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2010. 15(Supl. 1):1031-1037.
6. SOUZA MALP, et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Arq Gastroenterol.* 2002; 39(2):98-105.
7. SOUZA MM et al. The Epidemiological Profile of Patients with Inflammatory Bowel Disease in the State of Mato Grosso. *Rev bras Coloproct.* 2008; 28(3): 324-328.
8. HG, WONG SH, NG SC. Changing epidemiological trends of inflammatory Bowel disease in Asia. *Intest Res.* 2016; 14(2): 111-119.
9. GARCIA-LÓPEZ S. Epidemiology, follow-up, monitoring and other aspects of inflammatory Bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 38 Suppl 1: 32-38.
10. ZHULINA Y, et al. The changing face of Crohn's disease: a population-based study of the natural history of Crohn's disease in Orebro, Sweden 1963-2005. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51(3): 304-313.
11. CHAMBERLIN W, NASER SA. Integrating theories of the etiology of Crohn's disease. On the etiology of Crohn's disease: questioning the hypotheses. *Med Sci Monitor.* 2006; 12(2): 27-33.
12. OGAWA E, et al. Th17 Cells as Potential Probiotic Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Scienc.* 2015; 16: 20841-20858.

13. ESBERARD BC. Etiopatogenia das Doenças Inflamatórias Intestinais. Rev Hosp Univ Pedro Enersto. 2012; 11: 13-16.
14. NASER SA, et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. World J Gastroenterol. 2012; 18(5): 412-424.
15. CABRE E, DOMENECH E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. W J Gastroenterol. 2012; 18(29): 3814-3822.
16. BURGOS MGPA, et al. Doenças Inflamatórias intestinais: O que há de novo em terapia nutricional. Rev Bras Nutr Clin. 2008; 23(3): 184-189.
17. LAHIFF C, et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. Alimen Pharmacol Therapeutics. 2013; 37(8): 786-794.
18. VAN ASSCHE G, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohn's and Colitis. 2010; 4(1): 7-27.
19. SANTOS JCM. Doença de Crohn: Tratamento. Rev Bras Coloproctologia. 2000; 20(1): 37-48.
20. AMARO JE, YAMASHITA H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Rev Bras Psiquiatria. 2001; 23(1): 2-3.
21. ROSA B. Enteroscopia por cápsula na suspeita de doença de Crohn: Há lugar para o score de Lewis na pratica clínica. J Port Gastroenterol. 2010; 17: 248-254.
22. BARREIRO P, et al. Enteroscopia por vídeo cápsula na pratica clinica: Experiência dos primeiros 5 anos 528 exames de um centro hospitalar e revisão de literatura. J Port Gastroenterol. 2012; 19: 12-20.

23. MAINARDI E, et al. Diagnostic value of serological assays in pediatric inflammatory bowel disorders. *Dep Clin Pathology*. 2007; 75(4): 210-214.
24. SATSANGI J, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55(6): 749-753.
25. BIONDO-SIMÕES MLP, et al. Opções Terapêuticas para Doenças Inflamatórias Intestinais: Revisão. *Rev Bras Coloproctologia*. 2003; 23(3): 172-182.
26. HABR-GAMA A, et al. Doença de Crohn Intestinal: Manejo. *Rev Assoc Med Bras*. 2008; 57(1): 10-13.
27. PRANTERA C, MARCONI S. Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemicacti vitry. *Therapeut Adv Gastroenterol*. 2013; 6(2): 137-156.
28. PITHADIA AB, JAIN S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Reports*. 2011; 63: 629-642.
29. FROÉS RSB. Tratamento Convêncional na doença Inflamatória Intestinal. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2012; 11: 27-32.
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria n 966, de 02 de Outubro de 2014. Aprova o protocolo clinico e diretrizes terapêuticas da doença de Crohn. *Diário Oficial da União*, n. 191, secção 1, p.44, Out. 2014.
31. PANACCIONE R, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Therapeutics*. 2010; 31: 1296-1309.
32. KOTZE PG, et al. Analise de Custo Minimização entre o Infliximabe (IFX) e o Adalimumabe (ADA) no Tratamento da Doença de Crohn (DC). *Rev Bras Coloproctologia*. 2009; 29(2): 158-168.

33. SOUSA HT, et al. Eficácia e Segurança do Infliximab no Tratamento da Doença de Crohn: Experiência de um Centro Português. J Port Gastroenterologia. 2006; 13: 75-81.
34. SANDBORN WJ, et al. Certulizumab Pegol for the treatment of Crohn's Disease. N Engl J Med. 2007; 357(3): 228-238.
35. MOREIRA AL. Tratamento Cirúrgico na Doença de Crohn. Rev Hosp Univ Pedro Ernesto. 2012; 11:46-50.
36. TEIXEIRA MG, et al. Estomias na Doença de Crohn. Rev Bras Coloproctologia. 1999; 19(2): 122-126.
37. ARAUJO SEA, et al. Vídeo Cirurgia no Manejo da Doença de Crohn. Rev Bras Coloproctologia. 2010; 30(3): 265-271.
38. RODRIGUES SC, et al. Aspectos Nutricionais na Doença de Crohn. Cad Esc Saud Nutrição. 2008; 1: 1-8.
39. CHAPMAN-KIDDELL CA, et al. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Disease. 2010; 16: 137-151.