

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Marianna Maristela Maguolo Zanardi¹, Luciana Nowacki²

Resumo

A Doença Inflamatória intestinal, é uma inflamação crônica que afeta o trato gastrointestinal, as grandes doenças que representam as DII's são Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn. O objetivo deste trabalho é ressaltar a importância do diagnóstico preciso das DII's, e iniciação de tratamento adequado de acordo com o grau de atividade da doença. Este trabalho é uma revisão de literatura e as bases de dados consultadas foram: Scielo, Lilacs e Pubmed. Os principais sintomas são diarreia, febre, dor abdominal, desnutrição e perda de peso. O diagnóstico é feito através de um conjunto composto por história clínica e anamnese, exames laboratoriais, endoscópicos, histopatológicos, e de imagem. Os medicamentos usados no tratamento, tem como objetivo aliviar sintomas, prolongar a remissão da doença, evitar intervenções cirúrgicas, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, as principais drogas usadas são anti-inflamatórios, e imunossuppressores. É necessário que haja mais estudos para identificar as causas da doença, pois ainda é desconhecida. Além do uso de probióticos, com o avanço da Biomedicina na Engenharia Genética, o tratamento vem sido inovado com o uso de drogas biológicas, como o Infiximabe, melhorando a conduta e diminuindo efeitos colaterais, que são muito frequentes com uso de outras drogas como corticosteróides.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal. Doença de Crohn. Retocolite Ulcerativa.

Abstract

Inflammatory Bowel Disease, a chronic inflammation that affects the gastrointestinal tract, the major diseases representing IBD are ulcerative colitis and Crohn's disease. The objective of this study is to emphasize the importance of accurate diagnosis of IBD, and initiation of appropriate treatment according to the degree of disease activity. This work is a literature review and the databases consulted were: Scielo, Lilacs and Pubmed. The main symptoms are diarrhea, fever, abdominal pain, malnutrition and weight loss. The diagnosis is made through a set consisting of clinical history and anamnesis, laboratory, endoscopic, histopathological, and imaging tests. The drugs used in treatment are aimed at relieving symptoms, prolonging remission of the disease, avoiding surgical interventions, and improving the quality of life of patients, the main drugs used are anti-inflammatory, and immunosuppressants. There needs to be more studies to identify the causes of the disease, as it is still unknown. Besides the use of probiotics, with the advancement of Biomedicine in Genetic Engineering, the treatment has been innovated with the use of biological drugs, such as Infiximabe, improving the conduct and reducing side effects, which are very frequent with the use of other drugs such as corticosteroids.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease. Crohn's Disease. Ulcerative Colitis.

1 Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII), está relacionada a uma série de condições que envolvem inflamação do sistema digestivo, especialmente no intestino, que se torna vermelho, inchado e com presença de úlceras. Pode ser dividida em dois grupos: Retocolite Ulcerosa e Doença de Crohn,

¹ Acadêmica do curso Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

² Bióloga, Professora Mestre, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: Marianna Maristela Maguolo Zanardi, marianna.maristela@hotmail.com; Luciana Nowacki, luciana.nowacki@utp.br

ambas possuem impacto negativo na qualidade de vida do paciente, pois requerem atenção médica prolongada e representam um peso social importante, visto que acometem pessoas do gênero masculino e feminino, havendo incidência numa faixa etária de 15 a 30 anos, com um segundo pico a partir dos 60 a 80 anos aproximadamente (CAMBUI; NATALI, 2015).

A DII está classificada nas doenças inflamatórias crônicas de causa desconhecida, Pesquisa recente realizada no Brasil revela o comportamento das pessoas diante dos principais sintomas das DIIs: no caso de dor abdominal, 46% se automedicam; se têm diarreia frequente, 61% também fazem uso de remédios sem consulta ao médico ou adotam soluções caseiras; e quando há sangue nas fezes, 39% das pessoas esperam o quadro melhorar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA, 2013).

Muitos especialistas acreditam que as doenças inflamatórias intestinais surgem da interação de quatro fatores fundamentais: ambiental (tabagismo, dieta, hábitos higiênicos), genético (existe uma ocorrência familiar e alguns genes já estão identificados como estando implicados nas DIIs), microbiano (seria uma resposta anormal do sistema imunológico contra a microbiota intestinal); e, por fim, o imunológico (a resposta imunológica é a principal responsável pelo desenvolvimento da inflamação).

Ao longo da vida, esse quadro clínico apresenta modificações e, devido à grande variabilidade clínica, o diagnóstico pode ser um desafio em alguns pacientes.

O objetivo deste trabalho é ressaltar a importância do diagnóstico das DII que deve ser estabelecido somente após uma avaliação conjunta do quadro clínico, em concordância com evidências endoscópicas, laboratoriais, radiográficas e achados histopatológicos, evitando assim um início de tratamento sem necessidade, levando em consideração os efeitos colaterais do tratamento.

2 Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre Doenças inflamatórias intestinais onde as bases de dados consultadas foram: Scielo, Lilacs e Pubmed, para selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: Doença de Crohn, inflamação intestinal, retocolite ulcerosa, entre outros. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre agosto de 2017 a novembro de 2017, e a revisão contou com trabalhos dos últimos dez anos.

3 Discussão

3.1 Etiologia

Os distúrbios inflamatórios de causa desconhecida no trato gastrointestinal são denominados Doença Inflamatória Intestinal, e pode ser dividida em dois grupos, Retocolite Ulcerativa Inespecífica

(RCUI) e a doença de Crohn (DC), embora a causa da DII não seja conhecida, sabe-se que existe interação entre fatores genéticos, ambientais e imunes (SILVA *et al.*, 2010).

A doença inflamatória intestinal é a definição da inflamação crônica do trato gastrointestinal, seus sintomas são: diarreia, perda de peso, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, má nutrição e fadiga. Na RCUI a inflamação se restringe a mucosa, já a DC pode envolver todo o trato gastrointestinal (DA ROSA, DA SILVA JÚNIOR & DA ROSA, 2014).

Um médico especialista, publicou um trabalho marcante em 1932, sobre doenças intestinais, ele nomeou sua descoberta com seu próprio nome, Dr. Burrill Bernard Crohn, surgindo então a etiologia da palavra Doença de Crohn. Os estudos mostraram que sua prevalência e incidência variam de acordo com meio ambiente, hábitos de vida, genética e a própria microbiota intestinal indígena que predispõem ao surgimento de um possível agente entérico infeccioso (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

3.2 Sintomas

A diferenciação da DC e RCUI, por muitas vezes é um desafio para os profissionais da saúde, pois as duas apresentam quadro clínico semelhante, a DC é uma inflamação crônica da mucosa do trato gastrointestinal, acomete com maior frequência a região do intestino delgado e grosso, ela pode se limitar a zona intestinal ou abranger outros órgãos, é caracterizada por possuir forma segmentar, com áreas entrepostas, separando a parte saudável e a parte inflamada. Já a RCUI é um processo inflamatório contínuo, restrito a mucosa colônica, afeta principalmente o reto e extensões proximais variáveis do colo (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

O fenótipo clínico da DC podem ser classificados em três categorias principais, o fenótipo B1 implica uma doença do tipo inflamatório sem complicações rigorosas ou penetrantes. O fenótipo B2 é dominado pela formação de estenose luminal e fenótipo B3 por complicação penetrante como fístulas e abscessos (KLEIN *et al.*, 2014).

Embora as características clínicas sejam variadas, os principais sintomas são diarreia, seguida de sangramento, perda de peso, dor abdominal que se apresenta como dor em quadrante inferior direito ou em região epigástrica ocorre principalmente quando o íleo e o ceco são afetados; febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fistulas, fissuras perianais e desnutrição, proveniente da má absorção dos nutrientes (CONITEC, 2017).

Devido aos sintomas gastrointestinais característicos da DII, pode haver desnutrição, perda de nutrientes e vitaminas, o que é comum na fase aguda da DC, já na RCUI há a desnutrição global, com perda principalmente de ferro e folato, causando anemia (SILVA *et al.*, 2010).

O cuidado nutricional é muito importante, tanto na prevenção, quanto no tratamento da desnutrição e deficiências específicas, de nutrientes. Porém estudos recentes mostraram que muitos pacientes, em remissão, estão em bom estado nutricional, e alguns até com sobrepeso, e composição corporal anormal. O tecido adiposo na composição corporal de mamíferos não é

considerado só um reservatório, mas também influencia na regulação da imunidade e inflamação. Avaliação cirúrgica do intestino na DC, revelou que o supercrescimento de gordura torna o mesentério espessado e endurecido, além do acúmulo de gordura extra também relacionado ao desenvolvimento e progressão da doença (SILVA *et al.*, 2010).

Pacientes que sofrem de doenças crônicas, possuem maior dificuldade de terem consciência de suas emoções, e conseqüentemente de expressá-las verbalmente. Esse conjunto de características é definido pelo termo alexitimia. Considerando que a doença de crohn e Retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) são doenças crônicas, e afetam a vida afetiva dos pacientes, acredita-se que elas possam apresentar também características alexitímicas, devido a severidade da doença (GUIMARÃES, YOSHIDA, 2008).

A DII em período de exacerbação pode causar grandes impactos nas atitudes e condutas nos aspectos físicos, emocionais e sociais. Os aspectos psicossociais estão relacionados ao desencadeamento das crises da doença, há um número significativo de pacientes que associam o início dos sintomas e os períodos de exacerbações a alterações emocionais (SOUZA *et al.*, 2011).

Medos relacionados com os efeitos, a longo prazo de tratamentos e a progressão da doença pode agravar a ansiedade e a depressão (KIM *et al.*, 2017).

Devido ao curso clínico longo e recidivante das DIIs, há interferência na educação, desempenho no trabalho, interação social e principalmente na qualidade de vida do doente, sendo mais agravante na DC, onde a maioria dos pacientes desenvolve complicação perforante, e são submetidos à cirurgia (DA ROSA, DA SILVA JÚNIOR & DA ROSA, 2014).

3.3 Fatores de risco

Os fatores de risco que mais estão relacionados a doença, são alimentação: o elevado consumo de gorduras totais, ácidos gordos ômega 6 e carne vermelha; tabagismo: relacionado ao agravamento do estado clínico devido a supressão da atividade antimicrobiana induzida pela nicotina; utilização prolongada de AINE's: anti-inflamatórios não esteroideais, que atuam inibindo a enzima ciclooxigenase (COX), desviando os leucotrienos ou inibindo a atividade do fator de transcrição NF- κ B, portanto são fármacos capazes de induzir a inflamação da mucosa gastrointestinal; e uso de contraceptivos orais: o estrogênio age como potencializador imunológico podendo contribuir para o aumento do fator de necrose tumoral (TNF) pelos macrófagos, e devido ao alto potencial trombogênico, pode induzir fenômenos microtrombóticos no intestino (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

Na alimentação, muitos pacientes associam a ingestão de um ou mais alimentos com o início dos sintomas, muitas vezes é necessário restringir a dieta e se voltar para fontes alternativas, dentre os alimentos frequentemente implicados estão trigo, leite, frutose, cafeína, alimentos gordurosos, produtos lácteos e grãos (HAYES, FRAHER, & QUIGLEY, 2014).

População com baixa exposição solar, idosos, e portadores de diversas doenças crônicas,

como epilepsia, lúpus eritematoso, insuficiência renal e doenças pulmonares podem apresentar baixos níveis de 25OHD, porém pacientes com doença inflamatória intestinal como Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI) também estão sujeitos à alteração dos níveis dessa vitamina. Na DII existe também prevalência aumentada de baixa densidade mineral óssea (DMO), a causa deste índice pode ser multifatorial, incluindo inflamação sistêmica, má nutrição, uso excessivo de corticosteroides, baixa atividade física e hipogonadismo (SOUZA *et al.*, 2008).

Um estudo realizado no Hospital de Clínicas da UFPR mostrou que os pacientes portadores de DII, obtiveram alta prevalência de insuficiência de vitamina D, e de DMO baixa para a idade. Houve correlação entre esses dois fatores nos pacientes com Doença de crohn, o que sugere um papel importante da deficiência da vitamina D na patogênese da doença óssea desses pacientes (SOUZA *et al.*, 2008).

O baixo nível da vitamina D está relacionado com o aumento da atividade da doença inflamatória intestinal, os níveis baixos também têm sido associados com o tempo da doença, e com o fumo (REICH *et al.*, 2014).

3.4 Diagnóstico

Grande parte dos pacientes que procuram atendimento com queixas de diarreia e dor abdominal recebem diagnóstico de diarreia de etiologia bacteriana ou parasitária, porém uma investigação mais detalhada do caso, poderia já concluir o diagnóstico da DII (SOUZA *et al.*, 2011).

O diagnóstico é feito por um conjunto de métodos, que complementam a avaliação. No primeiro momento se faz a avaliação clínica, onde é feita a anamnese do paciente, que inclui toda a sintomatologia, o tempo de doença e a gravidade, em seguida se faz a avaliação laboratorial, que inclui exame como hemograma, proteína c reativa, tempo de sedimentação, albumina sérica, exame parasitológico de fezes, coprocultura, anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e anticorpos anti-neutrófilos (ANCA). Estudos recentes demonstram a existência de um biomarcador presente em pacientes com doença de crohn, o microRNA, que são uma classe de pequenos RNAs que regulam a expressão gênica a nível pós transcricional, essas moléculas estão envolvidas em muitos processos biológicos como na indução de câncer e doença inflamatória crônica. E por fim se faz a avaliação por imagem, que incluem procedimentos endoscópicos, raio x contrastado, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e US transabdominal (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

O papel da imagem em pacientes com DC surgiu a partir da necessidade de avaliar partes do intestino inacessíveis á endoscopia. Devido a ampla disponibilidade em salas de emergência e aquisição de imagem rápida, a tomografia computadorizada tornou-se uma ferramenta de imagem padrão para a avaliação da doença de crohn, no entanto, nos últimos anos, a atenção tem se centrado sobre os potenciais riscos de radiação ionizantes associados a tomografia

computadorizada, particularmente na população com DC, que provavelmente requer vários estudos de imagem ao longo de sua doença. A Enterografia por Ressonância magnética foi desenvolvida como uma técnica alternativa para imagiologia do intestino delgado, e em grande parte substituído pela tomografia (MOY, SAUK & GEE, 2015).

A Enterografia por ressonância magnética não utiliza radiação ionizante e permite que o intestino possa ser visualizado em vários pontos ao mesmo de tempo, permitindo a aquisição de imagens cinematográficas para avaliar o peristaltismo e imagens dinâmicas com contraste, para caracterizar realce mural. Essa técnica é utilizada em diversos cenários clínicos, incluindo avaliar a distribuição da doença no momento do diagnóstico de Doença de crohn inicial, avaliar a atividade da doença em pacientes com DC durante a recorrência sintomática, e rastrear a progressão de CD extra intestinal (MOY, SAUK & GEE, 2015).

As manifestações extra intestinais são bem comuns nos pacientes com DII, e afetam as articulações, a pele, olhos, vias biliares e vários outros órgãos, todas essas manifestações podem ser complicadas para os pacientes e para os médicos, pois o diagnóstico pode ser longo e complexo (LARSEN, BENDTZEN & NIELSEN, 2010).

O envolvimento oral em pacientes com Doença de Crohn intestinal, é tipicamente denominado Doença de Crohn oral, embora bem descritas e classificadas, são muitas vezes despercebidas ou ignorados pelos gastroenterologistas. A apresentação clínica, da Doença de Crohn Oral é altamente variável, as áreas mais frequentemente envolvidas são os lábios, seguido pela mucosa bucal e gengival (LAUBE *et al.*, 2017).

Para avaliar a atividade da DII, é usado como marcador a Proteína C Reativa (PCR), que é uma proteína de fase aguda, produzida pelos hepatócitos e ativada por citocinas pró inflamatórias, como a IL-6, IL-1 α e TNF- α (SILVA *et al.*, 2010).

3.5 Tratamento

Os medicamentos usados no tratamento, tem como objetivo aliviar sintomas, prolongar a remissão da doença, evitar intervenções cirúrgicas, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, as principais drogas usadas são anti-inflamatórios, e imunossupressores (PAPACOSTA *et al.*, 2017).

Apesar de haver uma variedade de drogas disponíveis para o tratamento da doença de crohn (DC), o tratamento convencional muitas vezes é desapontador, isso porque nenhuma das drogas: salicilatos, corticosteroides, imunossupressores e antibióticos, nenhuma se mostrou totalmente eficaz para o tratamento, já as drogas biológicas, são desenvolvidas com objetivos de serem mais específicas (MALHEIROS *et al.*, 2009).

O gerenciamento atual da DC pode incluir o uso de terapia agressiva precoce com imunossupressores, biológicos agentes ou uma combinação de ambos. Essa estratégia pode oferecer vantagens por modificação do curso da doença, mas implica complicações significativas a curto e longo prazos como o aumento do risco de infecções e malignidades (KLEIN *et al.*, 2014).

O desequilíbrio entre secreção e inibição do fator de necrose tumoral (TNF) alfa, está relacionado com a patogênese das doenças, pois sabe-se que este está elevado nas fezes, mucosa e sangue dos doentes. Sendo assim, algumas drogas foram desenvolvidas com intuito de bloqueá-lo e demonstraram potente atividade. Entre os vários tipos de anti-TNF-alfa, podemos citar o Infliximabe, que é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico, constituído de 75% de proteína humana que é responsável pela porção efetora e 25% de proteína de camundongo que contém o sítio de ligação para o TNF alfa. O Infliximabe age ligando-se ao TNF solúvel e TNF ligado a membrana bloqueando as atividades biológicas da citocina (MALHEIROS *et al.*, 2009).

Um estudo com objetivo de avaliar os resultados obtidos com o uso do Infliximabe no tratamento dos doentes, e observar se houve diferença na resposta clínica entre os grupos de doentes que variaram quanto ao tempo de doença e tratamento cirúrgico mostrou de modo geral, que o tratamento com anti-fator de necrose tumor alfa, associou-se a baixo índice de efeitos colaterais, apresentando bom resultado na resolução e diminuição da sintomatologia da doença (MALHEIROS *et al.*, 2009).

Na falta de resposta ao tratamento médico, ou incapacidade de tolerar a terapia, a indicação mais comum é o tratamento cirúrgico. As fístulas são as principais indicações para cirurgia, os pacientes podem ser relutantes a esse tipo de tratamento, quando a fistula tem saída mínima e a doença não esteja sob controle, no entanto na maioria dos casos a dificuldade em manter higiene pessoal, o medo de constrangimento social, os sintomas associados ao segmento grave e as escoriações cutâneas que se formam em torno da abertura da fístula tornam-se fatores que favorecem o tratamento cirúrgico. A parte do Íleo terminal é a região mais afetada na DC, necessitando de intervenção cirúrgica (FICHERA & MICHELASSI, 2007).

Recentemente a microbiota e o uso de probióticos como *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, e outras bactérias do gênero *Escherichia* e *Bacillus*, e a levedura *Saccharomyces cerevisiae ssp boulardi* (*S. Boulardi*) que também tem sido atribuída a propriedades probióticas, tem emergido com um fator de tratamento considerável, a microbiota realiza várias funções, como preservação e manutenção da integridade da mucosa, proteção contra agentes patogênicos e iniciação de respostas imunitárias, há uma relação também entre a flora microbiana e a motilidade intestinal. A produção de defensinas e a síntese de proteínas críticas para a estrutura de junções apertadas entre enterócitos, melhoram a função de barreira intestinal, cuja função pode ser comprometida na DII (MORAES-FILHO & QUIGLEY, 2015).

A consequência da doença de Crohn pode criar impacto negativo não só na qualidade de vida do paciente, mas também na sua autoimagem, prejudicando as relações familiares, conjugais e as amizades, então sugere-se que o tratamento não deveria ser voltado só para a sintomatologia física, mas também aos fatores psicológicos, podendo assim sugerir novos tratamentos. Mas também, visto os obstáculos impostos pela doença, esses pacientes poderiam apresentar comprometimento da qualidade das repostas adaptativas, que poderia ser agravado pelo tempo decorrido desde o seu aparecimento (GUIMARÃES, YOSHIDA, 2008).

Conclusão

As Doenças Inflamatórias Intestinais causam na vida do paciente não só o desconforto dos sintomas, mas também medos e constrangimentos, devido a sua alta capacidade debilitante, possibilidades de sequelas e intervenção cirúrgica. Ainda não se sabe a causa específica do surgimento dessas condições, apenas acredita-se que haja uma interação entre fatores, como imunológicos, ambientais e genéticos, o que torna necessário estudos mais específicos que abordem a causa das DIIs. O diagnóstico é feito através de um conjunto de exames, pois não há um exame padrão a ser feito, então entram associados a anamnese, os exames endoscópicos, exames de imagem e laboratoriais. Entre os exames de imagens, se dá a preferência pela Entero-RM, pois não usa radiação ionizante, não expondo o paciente a radiação, visto que ele terá que fazer exames com frequência para acompanhar a atividade da doença. É de extrema importância, que o diagnóstico seja confirmado, antes do início do tratamento, pois o tratamento pode ser agressivo e ter efeitos colaterais, principalmente se for realizado com corticosteroides, que possuem inúmeros efeitos adversos na parte reumatológica, dermatológica, cardiológica e oftalmológica.

Novos tratamentos estão sendo estudados, como o uso dos probióticos que preservam e mantêm a integridade da mucosa, e o uso do Infliximabe, um anticorpo monoclonal que age inibindo a atividade da citocina, este medicamento biológico é obtido por meio de engenharia genética, uma grande área de atuação profissional da Biomedicina. O trabalho na genética é aplicado no aconselhamento genético, detecção de anormalidades cromossômicas, identificação de anormalidades genéticas no DNA (ácido desoxirribonucleico), identificação de genes de interesse e no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, essa análise contribui para o desenvolvimento de novos testes e procedimentos diagnósticos. Novos tratamentos também começaram a ser feitos e é mais uma alternativa, como o transplante de células tronco.

Todos os tratamentos têm como objetivo reduzir a necessidade de cirurgia, que consiste na retirada da porção intestinal afetada.

Referências

CAMBUI, Yan Robert Santos; NATALI, Maria Raquel Marçal. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. ISSN eletrônico 1984-4840*, v. 17, n. 3, p. 116-119, 2015.

CONITEC, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Portaria SAS/MS nº 966, [Brasil] de 2 de outubro de 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DoencaCrohn.pdf>, acessado em 19/11/2017.

DA ROSA, Juliana Rodrigues; DA SILVA JÚNIOR, Josué Ferreira; DA ROSA, Maria Inês. Perfil epidemiológico de portadores de doença inflamatória intestinal. *Arq Catarin Med*, v. 43, n. 2, p. 53-58, 2014.

FICHERA, Alessandro; MICHELASSI, Fabrizio. Surgical treatment of Crohn's disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 11, n. 6, p. 791-803, 2007.

GUIMARÃES, Lilian Pereira de Medeiros; YOSHIDA, Elisa Medici Pizão. Doença de Crohn e retocolite ulcerativa inespecífica: alexitimia e adaptação. *Psicologia: teoria e prática*, v. 10, n. 1, p. 52-63, 2008.

HAYES, Paula A.; FRAHER, Marianne H.; QUIGLEY, Eamonn MM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterology & hepatology*, v. 10, n. 3, p. 164-174, 2014.

KIM, Y. S., JUNG, S., LEE, K. M., PARK, S. J., KIM, T. O., CHOI, C. H., GUN, H.K., MOON, W., MOON, C. M., SONG, H. K., NA, S. Y., YANG, S.K. Impact of inflammatory bowel disease on daily life: an online survey by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. *Intestinal research*, v. 15, n. 3, p. 338-344, 2017.

KLEIN, Amir; MAZOR, Yoav, KARBAN, Amir; BEN-ITZHAK, Ofer; CHOWERS, Yehuda; SABO, Edmond. Early histological findings may predict the clinical phenotype in Crohn's colitis. *United European Gastroenterology Journal*, v. 5, p. 694 - 701, 2014.

LARSEN, Signe; BENDTZEN, Klaus; NIELSEN, Ole Haagen. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Annals of medicine*, v. 42, n. 2, p. 97-114, 2010.

LAUBE, R., Liu, K., SCHIFTER, M., YANG, J. L., SUEN, M. K., & LEONG, R. W. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, p. 1-42, 2017

MALHEIROS, Anna Paula Rocha; TEIXEIRA, Magaly Gemio; SCANAVINI NETO, Arceu; SILVA FILHO, Edésio Vieira; RODRIGUES, Leonardo Correa de Oliveira; THIERRY, Roberta; NAHAS, Sergio; CECCONELLO, Ivan. Tratamento da Doença de Crohn com Infliximabe: Primeira Opção? *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 22, n. 2, p. 101-104, 2009.

MORAES-FILHO, Joaquim Prado; QUIGLEY, Eamonn MM. The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 52, n. 4, p. 331-338, 2015.

MOY, Matthew P.; SAUK, Jenny; GEE, Michael S. The role of MR enterography in assessing Crohn's disease activity and treatment response. *Gastroenterology research and practice*, v. 2016, p. 1-13, 2015.

PAPACOSTA, Nicolas Garcia; NUNES, Gabriel Martins; PACHECO, Renato Jácomo; CARDOSO, Macaulay Vitorino; GUEDES, Virgílio Ribeiro, Doença de Crohn: Um artigo de revisão, *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 4, n. 2, p. 25-35, 2017.

REICH, Krista. M., FEDORAK, Richard. N., MADSEN, Karen, & KROEKER, Karen. I., Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: basic science and clinical review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 20, n. 17, p. 4934-4947, 2014.

SILVA, Alice Freitas; SCHIEFERDECKER, Maria Eliana Madalozzo; ROCCO, Cláudia Seely; AMARANTE, Heda Maria Barska dos Santos. Relação entre estado nutricional e atividade inflamatória em pacientes com doença inflamatória intestinal. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 23, n. 3, p. 154-158, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA, Como os brasileiros se comportam frente a um ou alguns sintomas das DII, Rio de Janeiro, 2013 Disponível em: https://www.sbcpr.org.br/geral/?Noticias&dado_id=201 acessado em 17/08/2017.

SOUZA, Hevelyn Noemberg; LORA, Lúgia Fabiana; KULAK, Carolina A. Moreira; MAÑAS, Nádila Cecyn Pietszkoswki; AMARANTE, Heda M.B.; BORBA, Victória Z. Cochenski. Níveis Baixos de 25-Hidroxivitamina D (25OHD) em Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal e sua Correlação com a Densidade Mineral Óssea. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 4, p. 684-691, 2008.

SOUZA, Mardem Machado de; BARBOSA, Dulce Aparecida; ESPINOSA, Mariano Martinez; BELASCO, Angélica Gonçalves Silva. Quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 24, n. 4, p. 479-484, 2011.