

ETIOPATOGENIA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

BARBARA C. ESBERARD

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), compreendem a retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) e a doença de Crohn (DC). Pesquisas nos últimos anos fizeram grandes avanços no entendimento do mecanismo fisiopatológico dessas enfermidades. Até o momento, sabemos que as DII se caracterizam por um processo inflamatório crônico associado a uma resposta imunológica inadequada contra agentes intraluminais. A suscetibilidade à doença se dá por fatores genéticos e estímulo ambiental. Na última década muitos estudos foram realizados e novas vias inflamatórias foram descritas influenciando no entendimento e desenvolvimento de novas drogas.

PALAVRAS-CHAVE: *Doença inflamatória intestinal; Etiopatogenia; Genética; Permeabilidade intestinal; Desregulação inflamatória; Flora intestinal.*

A DC e a RCUI, as principais DII, caracterizam-se por processos inflamatórios crônicos e recidivantes do trato gastrointestinal. Não existe uma causa conhecida, porém já se sabe que o processo inflamatório recorrente é resultado da conjugação de fatores relacionados ao conteúdo do canal alimentar (antígenos bacterianos e/ou alimentares e aumento na permeabilidade intestinal a esses produtos) e da alteração na resposta imunológica da mucosa, geneticamente determinada.^{1,2} Ainda não está completamente esclarecido como um paciente geneticamente predisposto desenvolve DII. Parece que a alteração genética modifica a barreira epitelial intestinal, influencia nas respostas imunológicas (inata e adaptativa) e na composição da microbiota intestinal.

Discutiremos, a seguir, os principais fatores envolvidos na patogênese das DII.

FATORES AMBIENTAIS

As DII também têm preferência pelos centros urbanos e em profissionais com atividade

mais intelectualizada. Os fatores ambientais de maior destaque são o fumo e a “hipótese da higiene”.

Uma extensa revisão foi feita por Loftus³ em 2004, a respeito dos fatores ambientais, tais como dietéticos, fumo, contágio com vírus do sarampo, apendicectomia e uso de anticoncepcional oral, ratificou que, excetuando-se o tabagismo, esses fatores não estão relacionados à incidência de DII. Embora não haja conexão entre tabagismo e inflamação intestinal, ele exerce efeito oposto sobre as DII. Por um lado, piora o curso clínico da DC, enquanto leva a um efeito protetor na RCUI.³

A “hipótese da higiene” tenta explicar o aumento da incidência das DII em todo o mundo e o aparecimento progressivo dessas enfermidades em períodos diferentes ao redor do mundo. Logo após a Segunda Guerra Mundial, houve aumento na incidência na América do Norte e Norte da Europa, seguido pelo aparecimento na Europa Ocidental, Europa Central, Japão e Austrália. Mais tarde, a América do Sul e a Europa Oriental apresentaram elevação da incidência e, na última década, observamos aumento na incidência no eixo Ásia-Pacífico. À medida que houve melhora nas condições de saúde, com menos infecções e doenças parasitárias, melhores condições sanitárias, acesso a vacinas e adoção de hábitos alimentares nas sociedades ocidentais, os pacientes foram menos expostos a infecções na infância, tornando o sistema imunológico menos preparado para lidar com as exposições antigênicas com o passar da vida.⁴

FATORES GENÉTICOS

Há muito tempo já se sabe que a herança genética é muito importante na DII. Além do aumento da incidência entre membros da mesma família, há grande concordância entre gêmeos monozigóticos, principalmente na DC, porém a falta de concordância entre todos os gêmeos monozigóticos, fala a favor de que fatores não genéticos desempenham papel de gatilho para o desenvolvimento de doença em pacientes geneticamente suscetíveis.

Depois da descoberta da associação de variações do gene NOD2, com a ocorrência de DC e variações do gene receptor da interleucina (IL) 23 na ocorrência de DC e RCUI, mais de 70 associações genéticas foram relacionadas a DC e 50 para RCUI, demonstrando que as doenças são geneticamente heterogêneas e que compartilham algumas alterações. Esses polimorfismos estão relacionados com a cascata inflamatória e a codificação de proteínas que regulam o sistema imunológico.

Portadores de DC com defeito no gene NOD2 têm dificuldade no reconhecimento e eliminação de produtos bacterianos, levando a uma resposta inflamatória longa ou ineficaz.

Os pacientes com alteração nos genes de autofagia (ATG16L1 e IRGM) não conseguem eliminar os produtos de degradação celular e bacteriana no citoplasma, com recrutamento permanente de linfócitos e ampliação da resposta inflamatória, levando a lesão tecidual, infiltração linfocítica nos tecidos e formação de granulomas na DC. Alguns desses pacientes com polimorfismo para ATG16L1 também apresentam defeitos nas células de Paneth, prejudicando sua capacidade de secretar peptídeos endógenos antibacterianos e controlar a quantidade e qualidade das bactérias da flora intestinal.

O gene IL-23R codifica a proteína receptora da interleucina 23, que é pró-inflamatória. A partir de sua interação com seu receptor (IL-23R), proteínas antiapoptóticas e pró-inflamatórias são transcritas no citoplasma. Tanto na DC quanto na RCUI foram descritos polimorfismos no gene IL-23R. A superexpressão desse receptor facilita a ação da IL-23 na superfície dos linfócitos T, ampliando a ação inflamatória e levando à produção de proteínas antiapoptóticas, conferindo vida mais longa aos linfócitos T. A IL-23 atua tanto nos linfócitos Th1 e Th17, mais importantes na DC, quanto em células NK, mais importantes na RCUI, evidenciando que as duas enfermidades podem apresentar algumas alterações genéticas em comum.

O polimorfismo do gene TLR4, que ocorre tanto na DC quanto na RCUI, reforçam a ideia

de alteração na resposta ao reconhecimento e combate às bactérias por uma imunidade inata anormal.^{5,6}

FATORES MICROBIANOS E DISFUNÇÃO DA BARREIRA INTESTINAL

Vários estudos confirmam a importância da participação de agentes microbianos na patogênese das DII, uma vez que não há o desenvolvimento de DII em modelos experimentais que não possuem flora intestinal. A partir daí, acreditava-se que as DII tinham etiologia infecciosa e tentou-se o uso de antimicrobianos para o tratamento dessas enfermidades, porém, sem sucesso.

Com a evolução dos estudos, passou-se a aceitar a teoria de que as DII estão associadas à perda de tolerância à microbiota intestinal normal, mas faltam estudos mais profundos sobre a composição do seu real conteúdo.

Também já foi documentado que nos doentes com DII ocorre uma facilitação à entrada de antígenos intraluminais formados por bactérias ou produtos bacterianos através da mucosa intestinal, ou seja, um aumento da permeabilidade intestinal.⁷

IMUNIDADE INATA

É a resposta rápida a estruturas microbianas. Não é específica e não envolve memória imunológica. Está relacionada às células apresentadoras de antígenos, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, células epiteliais, células de Paneth. Nas DII, há uma fraca resposta à invasão bacteriana, resultando em um menor estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias e a um clareamento bacteriano inadequado. Os macrófagos ativados nas DC estão em número aumentado e produzem mais IL-23 e TNF-alfa que na mucosa normal e estimulam a produção de INF-gama pelas células T. As células dendríticas intestinais ativadas nas DII produzem níveis elevados de citocinas IL-12 e IL-6.^{1,5,7,8}

IMUNIDADE ADAPTATIVA OU ESPECÍFICA

Os produtos bacterianos que entraram na mucosa e não foram adequadamente eliminados pela resposta inata, estimulam a imunidade adquirida, que é uma resposta tardia, dependente de memória imunológica. Essa resposta é derivada das células T (imunidade celular) e das células B (imunidade humoral).

A produção de anticorpos mediada pelas células B nas DII é aumentada tanto na mucosa quanto na corrente sanguínea (IgG, IgM e IgA).

As células apresentadoras de antígenos, estimulam a diferenciação de células T nos linfonodos. Na DC, IL-12 e IL-23 estimulam a diferenciação das células T em células Th-1 e Th-17, com produção de INF-gama, IL-17 e IL-21. Estes achados suportam a ideia de que a DC é uma condição relacionada à resposta Th-1.

A RCUI é uma condição associada a uma resposta Th-2 atípica, onde IL-12 e IL-23 estimulam a diferenciação das células T em Th-2, Th-17 e NK, com produção aumentada de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-17.

Além das células T-helper, outro grupo celular é formado. As células T regulatórias (Treg) têm função de monitorar a resposta imunológica e prevenir sua ativação excessiva. Aparentemente, o número e a função das células Treg estão alterados nas DII. Ainda faltam estudos sobre este tipo celular.^{1,5,7,8,9}

O conhecimento da etiopatogenia das DII é muito importante. Infelizmente, ainda não é possível manipular os fatores genéticos e ambientais que estão associados. No entanto, o conhecimento das alterações na microbiota intestinal e das citocinas inflamatórias envolvidas no aparecimento e perpetuação da inflamação, auxiliam no seu tratamento adequado e na pesquisa de novas drogas.

REFERÊNCIAS

1. Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: Etiology and Pathogenesis. *Gastroenterol.* 1998;115:182-205.

2. Korzenick JR, Podolsky DK. Envolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nature Rev.* 2006;5:197-209.
3. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterol.* 2004;126:1504-17.
4. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, et al. Current concept on the pathogenesis of IBD – crosstalk between genetics and microbial factors: pathogenic bacteria and bacterial sensing or changes in mucosal integrity take “tool”? *WJG.* 2006;12:1829-41.
5. Abraham C, Cho J. Inflammatory Bowel Disease. *NEJM.* 2009;361:2066-2078.
6. Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 2007;133:1427-39.
7. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Natu Clinics Practice Gastroenterology and Hepatology.* 2006;3:390-407.
8. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *NEJM.* 2002;347(6):417-19.
9. Pallone F., Monteleone G. Mechanisms of tissue damage in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 2001;17:307-12.

ABSTRACT

The inflammatory bowel diseases (IBD) are comprised of two major phenotypes, Crohn’s disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Research over the last couple of years has led to great advances in understanding the inflammatory bowel diseases and their underlying pathophysiologic mechanisms. From the current understanding, it is likely that chronic inflammation in IBD is due to aggressive cellular immune responses to a subset of luminal bacteria. Susceptibility to disease is thereby determined by genes encoding immune responses which are triggered by environmental stimuli. Based on extensive research over the last decade, there are several new pathways on which to focus new therapeutics.

KEY WORDS: *Inflammatory bowel disease; IBD pathogenesis; Genetics; Barrier dysfunction; Immune dysregulation; Microbial flora.*

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL

ANA TERESA PUGAS CARVALHO

Professora Associada da Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva - HUPE-UERJ;

Chefe do ambulatório de DII - HUPE-UERJ;

Doutora em Clínica Médica - PGCM-FCM-UERJ.

Endereço para correspondência:

Av. Nossa Senhora de Copacabana 540-sala 808

Rio de Janeiro - RJ. CEP 22020-001

Telefone: 21 2255-1968; 21 2257-9208.

Email: atpugas@yahoo.com.br

ARTIGO 1: ETIOPATOGENIA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

BARBARA C. ESBERARD

Médica da Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva - HUPE-UERJ;

Mestranda - PGCM-FCM-UERJ.

Endereço para correspondência:

R. Mariz e Barros, 288 - Niterói - RJ

Telefone: 55 21 2711-1061

E-mail: besberard@hotmail.com

ARTIGO 2: DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

MARIANA G. CABRAL

Médica Residente em Gastroenterologia - HUPE-UERJ.

FLÁVIO ABBY

Médico do Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal - HUPE-UERJ;

Titular em Endoscopia Digestiva pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED).

Endereço para correspondência:

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Disciplina de Gastroenterologia /DII.

Boulevard 28 de setembro, 77, Vila Isabel

Rio de Janeiro - RJ

Telefone: 55 21 2868-8258

E-mail: marianagcabral@yahoo.com.br

ARTIGO 3: MANIFESTAÇÕES EXTRAIÑTESTIAIS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

ANA BRAUNSTEIN GRINMAN

Médica do Serviço de Gastroenterologia
HFSE-RJ;

Chefe do Ambulatório de DII - HFSE-RJ;

Mestre em Gastroenterologia
PGCM-FCM - UERJ.

Endereço para correspondência:
E-mail: anagrinman@oi.com.br

ARTIGO 4: TRATAMENTO CONVENCIONAL NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

RENATA DE SÁ BRITO FRÓES

Mestranda - PGCM-FCM - UERJ.

Especialista em Gastroenterologia pela Federação
Brasileira de Gastroenterologia (FBG);

Especialista em Endoscopia Digestiva pela
Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
(SOBED).

Endereço para correspondência:
R. Jornalista Henrique Cordeiro 120, 1706, bl2
Barra da Tijuca. Rio de Janeiro - RJ. CEP 22631-450
Telefone: 55 21 9183-7070
E-mail: refroes@gmail.com

ARTIGO 5: TERAPIA BIOLÓGICA.

ANA TERESA PUGAS CARVALHO

(Vide Editorial).

ARTIGO 6: TRATAMENTO CIRÚRGICO NA RETOCOLITE ULCERATIVA.

ANDRÉ DA LUZ MOREIRA

Médico da Disciplina de Coloproctologia - HUPE-
UERJ;

Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia

Endereço para correspondência:
Praça Serzedelo Correa, 15/1007 - Copacabana
Rio de Janeiro - RJ. CEP 22040-050
Telefone: 55 21 2547-0801
E-mail: andre luzmoreira@yahoo.com.br

ARTIGO 7: TRATAMENTO CIRÚRGICO NA DOENÇA DE CROHN.

ANDRÉ DA LUZ MOREIRA

(Vide Artigo 6).

ARTIGO 8: TRATAMENTO NUTRICIONAL NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS.

CRISTINA F. DIESTEL

Nutricionista do Ambulatório de Doenças
Inflamatórias Intestinais da Disciplina de
Gastroenterologia - HUPE-UERJ;

Doutora em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas -
UERJ.

MARIANA C. DOS SANTOS

Residente de Nutrição do Ambulatório de
Doenças Inflamatórias Intestinais da Disciplina de
Gastroenterologia - HUPE-UERJ.

MARCELA D. ROMI

Residentes de Nutrição do Ambulatório de
Doenças Inflamatórias Intestinais da Disciplina de
Gastroenterologia - HUPE-UERJ.

Endereço para correspondência:
Rua General Roca n.º 472/401 - Tijuca - RJ/RJ -
CEP 20521-070
Telefone: 55 21 8820-8858
E-mail: crisdiestel@hotmail.com

ARTIGO 9: INTER-RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

JULIANA S. B. MENEGAT

Professora da Disciplina de Periodontia - FOUERJ;
Doutoranda em Periodontia - FOUERJ.

ROBERTA R. PEDREIRA

Oficial de Carreira Dentista - PMERJ;
Mestre em Periodontia - FOUERJ.

RICARDO G. FISCHER

Professor Titular da Disciplina de Periodontia -
FOUERJ;
Vice-Diretor - FOUERJ;
Doutor em Periodontia - FOUERJ.

CARLOS MARCELO S. FIGUEREDO

Procientista - UERJ.
Pesquisador do Departamento de Periodontia do
Instituto Karolinska (Estocolmo)
Doutor em Periodontia - FOUERJ.

Endereço para correspondência:
Faculdade de Odontologia Universidade do Estado
do Rio de Janeiro.
Av. Boulevard 28 de setembro, 157 – Vila Isabel
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-530
Telefone: 21 2587-6382 / 9996-5530
E-mail: jmenegat@hotmail.com

ARTIGO 10: CASO CLÍNICO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.

ANDRÉ DA LUZ MOREIRA

(Vide Artigo 6).

FOTOS DE PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE DII DO HUPE-UERJ.

ANA TERESA PUGAS CARVALHO

(Vide Editorial).