

DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO DOS ASPECTOS ETIOPATOGENICOS, CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

CROHN'S DISEASE: A REVIEW OF ETIOPATHOGENIC, CLINICAL, DIAGNOSTIC, AND THERAPEUTIC ASPECTS

ENFERMEDAD DE CROHN: UNA REVISIÓN DE ASPECTOS ETIOPATOGENICOS, CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Amanda Helena Novaes Saldanha Ruy de Almeida¹

Vitor Augusto Alves da Silva²

Bárbara Carvalho Chaves³

Luísa Akl Urankar⁴

Arthur Moreira Caeiro⁵

RESUMO: A doença de Crohn é caracterizada como uma condição inflamatória crônica do trato gastrointestinal, que pode ocorrer de forma recorrente e afetar qualquer parte do sistema digestivo, desde a boca até o ânus, com maior incidência no intestino delgado e no cólon. Sua etiologia é multifatorial e ainda está em fase de estudo, com fatores como genética, ambiente e microbiota intestinal desempenhando papéis importantes. Embora possa ocorrer em pessoas de diversas faixas etárias, gêneros e etnias, há uma tendência para maior prevalência entre mulheres jovens e em áreas urbanas. Este artigo de revisão aborda os principais aspectos clínicos da doença de Crohn e outras doenças inflamatórias intestinais. Destina-se a discutir questões relacionadas ao diagnóstico e ao manejo clínico mais eficaz. O diagnóstico da doença de Crohn é desafiador devido à sua apresentação clínica inespecífica e à sobreposição de sintomas com outras condições. Portanto, é crucial uma pesquisa contínua na área para o desenvolvimento de melhores técnicas diagnósticas e estratégias de tratamento, visando uma abordagem mais eficaz no acompanhamento e controle dessa enfermidade.

Palavras-chave: Doença de Crohn. Doença Inflamatória Intestinal. Diarreia.

ABSTRACT: Crohn's disease is characterized as a chronic inflammatory condition of the gastrointestinal tract, which can occur recurrently and affect any part of the digestive system, from the mouth to the anus, with a higher incidence in the small intestine and colon. Its etiology is multifactorial and still under study, with factors such as genetics, environment, and intestinal microbiota playing significant roles. Although it can occur in individuals of various age groups, genders, and ethnicities, there is a tendency for higher prevalence among young women and in urban areas. This review article addresses the key clinical aspects of Crohn's disease and other inflammatory bowel diseases. It aims to discuss issues related to diagnosis and more effective clinical management. The diagnosis of Crohn's disease is challenging due to its nonspecific clinical presentation and symptom overlap with other conditions. Therefore, continuous research in the field is crucial for the development of better diagnostic techniques and treatment strategies, aiming for a more effective approach in the monitoring and control of this condition.

Keywords: Crohn's Disease. Inflammatory Bowel Disease. Diarrhea.

¹Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

²Acadêmico de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

³Acadêmica de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

⁴ Acadêmica de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos.

⁵Médico pela Universidade federal de Goias.

RESUMEN: La enfermedad de Crohn se caracteriza como una afección inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, que puede ocurrir de forma recurrente y afectar cualquier parte del sistema digestivo, desde la boca hasta el ano, con mayor incidencia en el intestino delgado y el colon. Su etiología es multifactorial y aún está en fase de estudio, con factores como la genética, el ambiente y la microbiota intestinal desempeñando roles importantes. Aunque puede ocurrir en personas de diversas edades, géneros y etnias, hay una tendencia a una mayor prevalencia entre mujeres jóvenes y en áreas urbanas. Este artículo de revisión aborda los principales aspectos clínicos de la enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias intestinales. Tiene como objetivo discutir cuestiones relacionadas con el diagnóstico y el manejo clínico más efectivo. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn es desafiante debido a su presentación clínica inespecífica y a la superposición de síntomas con otras condiciones. Por lo tanto, es crucial realizar una investigación continua en el área para el desarrollo de mejores técnicas de diagnóstico y estrategias de tratamiento, con el fin de lograr un enfoque más efectivo en el seguimiento y control de esta enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Diarrea.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais englobam duas principais patologias: a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn. A origem do termo "doença de Crohn" remonta a um trabalho publicado em 1932 pelo médico especialista Dr. Burrill Bernard Crohn e seus colegas, que decidiram nomear sua descoberta em homenagem ao próprio pesquisador.⁷

A doença de Crohn (DC) é amplamente reconhecida como o epônimo mais proeminente nesta área. Trata-se de uma condição inflamatória crônica que pode impactar todo o trato gastrointestinal, caracterizada por ser transmural, segmentar e assimétrica. Além de ser comumente conhecida como colite granulomatosa e enterite regional, a DC pode afetar várias partes do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, embora seja mais frequente no íleo e no cólon.¹³

A doença de Crohn é uma condição multifatorial, e estudos recentes indicam que sua prevalência e incidência variam de acordo com o ambiente, os hábitos de vida, a genética e a microbiota intestinal própria, que podem predispor ao surgimento de um possível agente infeccioso entérico. Esses fatores podem perturbar o equilíbrio entre os antígenos luminiais e a resposta imune da mucosa intestinal, amplificando e perpetuando a reação inflamatória.⁶

A DC está associada a uma variedade de sintomas sistêmicos, intestinais e extra-intestinais que impactam significativamente o cotidiano dos pacientes. Ela também causa alterações nutricionais importantes, levando a deficiências de micronutrientes e desnutrição protéico-calórica. Esses problemas, juntamente com os sintomas da doença, resultam em uma redução na ingestão alimentar e afetam negativamente o estado nutricional dos pacientes.¹⁰

O diagnóstico da doença de Crohn pode ser alcançado através da avaliação dos dados clínicos, incluindo anamnese detalhada, exame físico completo e exame proctológico. Além disso, exames complementares são essenciais, tais como endoscopia, radiografia, análises laboratoriais e exames histológicos. Quando necessário, uma biópsia é realizada, destacando a importância da detecção de granulomas não caseosos no exame anatomopatológico, juntamente com a avaliação de biomarcadores como PCR e calprotectina fecal.¹⁴

Tendo em vista a gravidade dessa patologia e sua importante repercussão na qualidade de vida dos pacientes, esse artigo tem como o objetivo principal revisar a literatura existente e evidenciando os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínico, diagnóstico e o manejo da doença de Crohn

METODOLOGIA

Trata-se de uma síntese integrativa com abordagem qualitativa, que busca estabelecer conexões entre as referências bibliográficas provenientes de fontes teóricas de renomados autores que discutem o tema em questão. A coleta de dados foi realizada por meio de revisão bibliográfica para análise secundária nos bancos de dados online PUBMED, SCIELO e LILACS, utilizando os descritores "Doença de Crohn" e "Doença intestinal". Essas publicações foram selecionadas por sua relevância e importância para o estudo.

Os critérios de exclusão incluíram artigos que apresentavam apenas o resumo disponível e aqueles que não se alinhavam aos objetivos propostos. Após a seleção da bibliografia, suas principais características foram agrupadas, com foco nas variáveis relacionadas à doença investigada.

DISCUSSÃO

EPIDEMIOLOGIA

A doença de Crohn é um distúrbio inflamatório crônico cuja causa ainda não é totalmente compreendida. Ela não possui cura definitiva por meio de tratamento clínico ou cirúrgico e pode afetar o trato gastrointestinal de forma singular ou múltipla, variando em intensidade e envolvendo todas as camadas da parede intestinal. As áreas mais comumente afetadas são o intestino delgado e o grosso. Mais da metade dos pacientes podem apresentar manifestações perianais, enquanto manifestações extraintestinais, que podem ocorrer isoladamente ou em associação, tendem a atingir áreas como pele, articulações, olhos, fígado

e trato urinário. Embora a doença possa afetar pessoas de qualquer idade, é mais comumente diagnosticada durante as décadas de vida entre a segunda e a terceira.⁴

Conforme destacado por Poli, a incidência da doença de Crohn está aumentando de forma gradual e progressiva, afetando ambos os sexos, mas mostrando uma prevalência maior em mulheres do que em homens, numa proporção de 2 para 1. Quanto à origem étnica, os indivíduos de ascendência europeia apresentam uma prevalência maior do que aqueles de origem africana, mista africana e europeia, indígena, latina e oriental.¹²

Estimativas recentes indicam que aproximadamente 4 milhões de pessoas em todo o mundo foram diagnosticadas com doença de Crohn. A maioria dos casos é encontrada na Europa, com cerca de 2,2 milhões de pessoas afetadas, seguida pelos Estados Unidos, com 1,4 milhões de pessoas afetadas.^{12,17}

FISIOPATOLOGIA

Até o momento, estudos confiáveis sobre a fisiopatologia da doença de Crohn têm sido inconclusivos, mas há uma crença geral de que a doença é multifatorial, envolvendo uma combinação de fatores imunológicos, genéticos e de risco. As hipóteses mais recentes têm se concentrado no papel das células citotóxicas, sugerindo que essas células, sensibilizadas por certos antígenos, como certas espécies de bactérias (como pseudomonas e micobactérias atípicas) ou vírus, desencadeiam o processo inflamatório na parede intestinal. Este mecanismo pode desempenhar um papel importante na patogênese da doença de Crohn.¹⁵

A relação entre hábitos alimentares e o desenvolvimento das doenças inflamatórias intestinais (DII) tem sido amplamente explorada em estudos caso-controle e retrospectivos, visando compreender como os alimentos e a dieta influenciam o curso clínico da doença de Crohn (DC). Produtos alimentares, juntamente com a microbiota intestinal, são considerados os antígenos luminais mais comuns que podem desencadear inflamação intestinal. Os mecanismos envolvidos incluem efeito antigênico direto, alterações na expressão gênica, modulação de mediadores inflamatórios, mudanças na composição da microbiota intestinal e alterações na permeabilidade intestinal. Estas investigações têm como objetivo aprofundar nosso entendimento sobre como os hábitos alimentares podem influenciar o curso da doença de Crohn e outras DII.⁹

O tabagismo é um dos fatores ambientais mais significativos e influentes na suscetibilidade às doenças inflamatórias intestinais (DII). Clinicamente, o tabaco contribui

para um aumento do risco de desenvolvimento de fístulas e estenoses, o que pode levar à necessidade de cirurgia, provavelmente devido ao aumento do influxo de neutrófilos na mucosa intestinal. Além disso, o tabagismo pode suprimir a atividade antimicrobiana devido à nicotina e diminuir as respostas imunológicas desencadeadas pelos macrófagos, comprometendo assim a capacidade do organismo de lidar com bactérias luminais. Componentes do tabaco, como produtos químicos oxidantes, têm efeitos pró-trombóticos e afetam a microcirculação intestinal, potencialmente levando a isquemias. O aumento dos níveis de monóxido de carbono também pode contribuir para isquemias, comprometendo a vasodilatação dos vasos já inflamados, o que perpetua o processo de ulceração e fibrose.⁹

Um mecanismo específico que demonstra como o tabagismo modula o sistema imunológico envolve a ação da nicotina ou do receptor nicotínico de acetilcolina, subunidade $\alpha 7$, expresso pelos macrófagos. Esse receptor é responsável por reduzir a resposta ao lipopolissacarídeo, que estimula a produção de TNF- α , o que é induzido pela nicotina e pela estimulação do nervo vago. Esses processos complexos destacam como o tabagismo pode ter efeitos significativos na fisiopatologia das DII, influenciando tanto a inflamação quanto a resposta imune do corpo.⁹

A alimentação que se baseia em alimentos industrializados, contendo aditivos e processos químicos diversos, juntamente com a baixa ingestão de fibras e laticínios, bem como o consumo excessivo de carboidratos refinados, o desmame precoce, gorduras poli-insaturadas e a presença de pesticidas em alimentos vegetais, quando associados a micro-organismos, podem contribuir para o aumento dos casos de doença de Crohn (DC).¹⁶

Esses hábitos alimentares e exposição a substâncias químicas podem desempenhar um papel no desenvolvimento da doença de Crohn de várias maneiras. Por exemplo, a baixa ingestão de fibras pode afetar a saúde intestinal e a motilidade, enquanto o consumo excessivo de carboidratos refinados pode levar a desequilíbrios na microbiota intestinal e inflamação. O desmame precoce e a falta de nutrientes importantes presentes no leite materno também podem influenciar o desenvolvimento do sistema imunológico e da mucosa intestinal.¹⁶

Além disso, a presença de aditivos, pesticidas e outros produtos químicos nos alimentos pode causar inflamação e danos à mucosa intestinal, tornando-a mais suscetível a doenças inflamatórias como a DC.¹⁶

Em resumo, a qualidade da dieta e a exposição a substâncias químicas presentes nos alimentos podem desempenhar um papel importante no aumento dos casos de doença de

Crohn, embora mais pesquisas sejam necessárias para entender completamente essas associações.¹⁶

CLÍNICA

As principais características sintomáticas incluem cólicas abdominais, diarreia (inclusive com disenteria), perda de peso, vômitos e febre. Além disso, complicações que não afetam diretamente o trato gastrointestinal são observadas, como erupções cutâneas, artrite e inflamação ocular. As manifestações clínicas da doença de Crohn geralmente começam em adultos jovens, com maior incidência entre os caucasianos na segunda e terceira décadas de vida, embora possam ocorrer em qualquer faixa etária. Estudos indicam uma progressão lenta da doença, afetando ambos os sexos, mas com uma prevalência ligeiramente maior no sexo masculino. Em termos socioeconômicos, a DC é mais comum em áreas urbanas de classe econômica mais alta, bem como entre fumantes e seus parentes de primeiro grau.¹⁶

As lesões cutâneas podem preceder o aparecimento dos sintomas intestinais na doença de Crohn. A incidência e prevalência da doença aumentaram consideravelmente nos últimos anos, embora essas variações dependam da região geográfica e dos grupos étnicos. A doença de Crohn tende a se manifestar com maior incidência a partir dos 15 anos de idade, atingindo o pico por volta dos 25 anos. Isso ressalta o impacto significativo da doença na qualidade de vida em várias áreas, incluindo aspectos psicológicos, interação social e participação em atividades cotidianas. Portanto, um acompanhamento multidisciplinar é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.^{11,13}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Crohn é baseado principalmente na avaliação da história clínica do paciente e em uma série de exames complementares. Entre os exames de imagem utilizados estão a tomografia computadorizada, enemas de bário, trânsito intestinal, ecografias transabdominais e ressonância magnética. Procedimentos endoscópicos, como a colonoscopia, também desempenham um papel crucial no diagnóstico, permitindo a visualização direta do trato gastrointestinal e a obtenção de biópsias para análise histológica.¹

Além disso, os testes laboratoriais são importantes para complementar o diagnóstico da doença de Crohn. Os exames sorológicos de anticorpos, como o ASCA (anticorpos IgA / IgG contra epitopos oligomanosídicos), são considerados marcadores específicos para a

doença de Crohn, embora possam ter uma sensibilidade limitada. O ASCA é particularmente útil quando positivo, pois aumenta a probabilidade de diagnóstico de Crohn. Outro exame sorológico comumente utilizado é o ANCA (anticorpos contra citoplasma de neutrófilos), que é mais associado à colite ulcerativa.¹

É importante ressaltar que nem todos os pacientes com doença de Crohn apresentam resultados positivos para ASCA, e o diagnóstico deve ser baseado em uma combinação de achados clínicos, radiológicos, endoscópicos e laboratoriais.¹

TRATAMENTO

Para tratar essa condição, são empregadas medicações anti-inflamatórias e imunossupressoras, visando aliviar sintomas, prolongar períodos de remissão da doença, adiar intervenções cirúrgicas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, é crucial corrigir quadros de desnutrição e distúrbios hidroeletrólíticos, frequentemente observados nesses casos. Dada a gravidade dessa patologia e seu impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, esta revisão visa discutir aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, genéticos, clínicos, diagnósticos e abordagens terapêuticas da doença de Crohn.⁵

Este enfoque é crucial para melhorar as taxas de remissão e reduzir o risco de complicações a longo prazo. A intervenção cirúrgica desempenha um papel fundamental no tratamento de complicações como estenoses, perfurações, fístulas e abscessos. No entanto, é importante notar que a recorrência cirúrgica é uma preocupação significativa, afetando mais de 80% dos pacientes (VENITO, et al., 2022). Dado que aproximadamente 75% dos pacientes com doença de Crohn apresentam lesões no intestino delgado, a avaliação dessas lesões é crucial, juntamente com a avaliação da inflamação transmural e de complicações extra-intestinais.³

A terapia medicamentosa para a doença de Crohn é diversificada, incluindo uma ampla gama de opções. Entre os antibióticos, destaca-se o metronidazol, um derivado nitroimidazol com atividade antiprotozoária e antibacteriana, especialmente eficaz contra bacilos gram-negativos anaeróbios. Além disso, o uso de corticoides orais, como a budesonida, é indicado em estágios leves a moderados da doença. A sulfassalazina, um anti-inflamatório intestinal com propriedades antibióticas e imunossupressoras, também é utilizada, assim como outros antibióticos como a tetraciclina e a azatioprina, esta última um antimetabólito imunossupressor derivado da mercaptopurina, semelhante à ciclosporina,

que age inibindo a calcineurina. Estes medicamentos têm demonstrado resultados favoráveis, visando melhorar a adesão ao tratamento e proporcionar benefícios aos pacientes.³

Por outro lado, os corticóides apresentam efeitos colaterais significativos, como o risco de osteoporose, hipertensão, hipocalcemia e infecções graves, principalmente em pacientes idosos. Já os imunossupressores têm suas limitações, sobretudo devido à propensão a infecções oportunistas.³

Em resumo, a doença de Crohn é uma condição inflamatória intestinal caracterizada por afetar diferentes partes do trato digestivo de forma descontínua. Estudos recentes apontam para uma forte influência genética e desregulação do sistema imunológico, além de fatores endógenos e exógenos. No diagnóstico, uma anamnese detalhada aliada ao exame físico complementar é crucial para um diagnóstico precoce e preciso.³

No que diz respeito ao tratamento, é essencial considerar a individualidade de cada paciente e a extensão da doença. A terapia medicamentosa desempenha um papel fundamental nesse processo, mas é importante estar ciente dos potenciais efeitos adversos e limitações dos medicamentos imunossupressores, especialmente em relação às infecções oportunistas. Portanto, este artigo busca contribuir com o conhecimento da comunidade acadêmica, dos pacientes afetados pela doença e dos profissionais de saúde.³

CONCLUSÃO

A doença de Crohn representa uma causa significativa de morbimortalidade, dada sua capacidade debilitante e o potencial para causar várias sequelas, algumas das quais podem ser fatais. Embora os mecanismos precisos que levam ao seu desenvolvimento ainda não sejam totalmente compreendidos, há uma crença geral de que seja uma condição multifatorial, onde a interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos resulta na inflamação transmural do cólon. Pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer melhor esses mecanismos.

Os sintomas predominantes incluem dor abdominal, diarreia crônica e febre, com possíveis manifestações extra intestinais. O diagnóstico geralmente envolve uma avaliação detalhada da história clínica, exame físico, exames endoscópicos como a colonoscopia, exames de imagem como tomografia e biomarcadores como a proteína C reativa e a calprotectina.

Embora os tratamentos convencionais tenham mostrado algum sucesso em controlar as crises agudas e prolongar períodos de remissão da doença, eles são apenas parcialmente eficazes. Em casos onde o tratamento farmacológico não é eficaz, a intervenção cirúrgica pode ser necessária, envolvendo a remoção da porção intestinal afetada.

No entanto, há uma necessidade premente de mais estudos para aprimorar tanto o diagnóstico quanto o tratamento desses pacientes, especialmente no que diz respeito ao desenvolvimento de terapias que possam reduzir a necessidade de intervenção cirúrgica.

REFERÊNCIAS

1. ABCD em FOCO. REVISTA DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE COLITE ULCERATIVA E DOENÇA DE CROHN. Ano XIII, nº 54 - Inverno, 2013. Disponível em: www.abcd.org.br. Acesso em: 25/02/2024.
2. Chapman-Kiddell, C., A., Davies, P., S., W., Gillen, L., et al. (2010). Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*, 16, pp. 137-15
3. DA SILVA VENITO, Lucas; SANTOS, Mila Schiavini Beiriz; FERRAZ, Adriana Rodrigues. Doença de Crohn e retocolite ulcerativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 7, p. e10667-e10667, 2022.
4. Doença de Crohn intestinal: manejo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 57, n. 1, p. 10-13, jan. 2011.
5. FRANCES, D.; MONAHAN, F.; SHARON, A. Problemas do intestino. In: MONAHAN, F.; SANDS, J. K.; NEIGHBORS, M.; MAREK, J. F.; GREEN, C. J. *Enfermagem médico-cirúrgica: perspectivas de saúde e doença*. 8 ed. Loures, Portugal: Lusodidacta, 2010. p. 1284-1291
6. HANAUER, S. B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 12, n. 1, p. 3-9, 2006..
7. HEAD, K. N. D.; JURENKA, J. M. T. Inflammatory bowel disease part II: Crohn's Disease -Pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative Medicine Review*, v. 9, n. 4, p. 360-401, 2004
8. Hou, J., K., Abraham, B., e El-Serag, H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *American Journal Gastroenterology*, 106, pp. 563-573.
9. Nielsen, O., H., Bjerrum, J., T., Herfarth, H., et al. (2013). Recent Advances Using Immunomodulators for Inflammatory Bowel Disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 53(6), pp. 575-588.
10. OLIVEIRA, Jéssica Azevedo; VIEBIG, Renata Furlan; NACIF, Marcia; BAZANELLI, Ana Paula. Relação do consumo alimentar com sinais e sintomas na doença de Crohn:

Relationship of food intake with signs and symptoms in Crohn's disease. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 7, n. 7, p. 74204-74217, 27 jul. 2021.

11. PEREIRA Joana Moreira, DE FREITAS Tamara Cassia, DOS SANTOS Vivian Pereira. DOENÇA DE CROHN: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E EXAMES MAIS SOLICITADOS. Doença de crohn: aspectos fisiopatológicos e exames mais solicitados. 2021.

12. POLI D D. Impacto da raça e ancestralidade na apresentação e evolução da doença de Crohn no Brasil. São Paulo. Dissertação de Mestrado de Medicina, Gastroenterologia Clínica – Universidade de São Paulo. 2007.

13. ROCHA, A. V. DO VALE. et al. Cirurgia videolaparoscópica na doença de Crohn: uma revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.4, n.3, p. 12346-12352 may./jun. 2021. Disponível em: DOI:10.34119/bjhrv4n3-210

14. Roma R, Santos MA dos, Oliveira NM de, Ferraz AR. DOENÇA DE CROHN: RELATO DE CASO. Disponível em: <https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/6531>

15. RUBIN, E.; PALAZZA, J. P. Doença intestinal inflamatória. In: RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D. Patologia: Bases clínico-patológicas em medicina. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 710, 725-730.

16. SANTOS, SHAYENNE DE CASTRO. Doença De Crohn: Uma Abordagem Geral. Orientador: Shirley Ramos da R. Utiyama. 2011. 47 p. Monografia (Título de Especialista em Análises Clínicas) -Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

17. SOUZA MM; BELASCO AG; NASCIMENTO JEA. Perfil Epidemiológico dos Pacientes de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso. Cuiabá. Rev Bras Coloproct, v. 28, n.3, p. 324-328, 2008.