



Manifestações clínicas, diagnóstico e prognóstico da doença de Crohn em adultos

João Filipe Dias Lunardi¹, Felipe Barbosa Botelho Rolim², Karen Nicolau Dartora³, Larissa Zonta Tognolo Silva⁴.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p1777-1792>

Artigo recebido em 21 de Agosto e publicado em 11 de Outubro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A doença inflamatória intestinal (DII) é composta por dois distúrbios principais: colite ulcerativa (UC) e doença de Crohn (CD). A UC afeta o cólon e é caracterizada pela inflamação da camada mucosa. A DC é caracterizada por inflamação transmural e pode envolver qualquer porção do trato gastrointestinal luminal, da cavidade oral à área perianal. Os padrões de distribuição de CD incluem o seguinte: 80% dos pacientes têm envolvimento do intestino delgado, no íleo distal, com um terço dos pacientes com ileíte isolada; 50% dos pacientes têm ileocolite; 20% têm doença limitada ao cólon. Em contraste com o envolvimento retal em pacientes com UC, metade dos pacientes com CD com colite poupam o reto; um terço dos pacientes tem doença perianal; 5 a 15 por cento têm envolvimento da boca ou da área gastroduodenal, enquanto menos pacientes têm envolvimento do esôfago e do intestino delgado proximal. **Objetivos:** discutir aspectos clínicos e diagnósticos da doença de Crohn em adultos. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores "Clinical Manifestations", "Diagnosis" AND "Crohn's disease". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 46), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** Os sintomas cardeais da DC incluem cólicas abdominais, diarreia crônica intermitente (com ou sem sangramento grosseiro), fadiga e perda de peso. A duração dos sintomas sugestivos de CD é variável. Alguns pacientes podem apresentar anos após o início dos sintomas, enquanto outros podem apresentar de forma aguda. A inflamação intestinal transmural da DC está associada a tratos sinusais que podem levar a fístulas intestinais ou perianais, fleuma ou abscesso. Manifestações extraintestinais, como artrite ou artropatia, distúrbios oculares e de pele, envolvimento do trato biliar e pedras nos rins, podem ocorrer e geralmente estão relacionadas à atividade da doença inflamatória. Os objetivos da avaliação diagnóstica de um paciente com suspeita de DC são excluir outras causas de sintomas, estabelecer o diagnóstico de DC e determinar a gravidade da doença. O diagnóstico de CD pode ser suspeito em pacientes com características clínicas compatíveis, incluindo sintomas (por exemplo, dor abdominal no quadrante inferior direito, diarreia intermitente crônica, fadiga, perda de peso) e exames

laboratoriais (por exemplo, anemia, deficiência de vitamina B12, deficiência de vitamina D). O diagnóstico de CD é estabelecido com base em achados radiológicos, endoscópicos e/ou histológicos que demonstram inflamação segmentar e transmural do trato gastrointestinal luminal em um paciente com apresentação clínica compatível (por exemplo, dor abdominal, diarreia intermitente crônica). O teste laboratorial é complementar na avaliação da gravidade e complicações da DC, mas não estabelece o diagnóstico. O estudo inicial para pacientes em que se suspeita de DC normalmente inclui: Estudos laboratoriais, incluindo exames de sangue e, para pacientes com diarreia, estudos de fezes; Imagem do intestino delgado (geralmente enterografia tomográfica computadorizada ou enterografia por ressonância magnética quando disponível); Colonoscopia com intubação do íleo terminal, incluindo biópsias mucosas. Para muitos pacientes com CD, os sintomas são crônicos e intermitentes, mas o curso da doença é variável. Alguns pacientes podem ter um curso contínuo e progressivo da doença ativa, enquanto aproximadamente 20% dos pacientes experimentam remissão prolongada após a apresentação inicial. Muitos pacientes com DC, em última análise, precisam de intervenção cirúrgica. Embora os avanços na terapia médica tenham coincidido com taxas mais baixas de ressecção cirúrgica em pacientes com DC, a cirurgia é frequentemente necessária no cenário de obstrução intestinal, abscessos, perfuração ou doença refratária. **Conclusão:** A doença inflamatória intestinal (DII) é composta por dois distúrbios principais: colite ulcerativa (UC) e doença de Crohn (DC). A UC afeta o cólon e é caracterizada pela inflamação da camada mucosa. A DC é caracterizada por inflamação transmural e pode envolver qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a cavidade oral até a área perianal

Palavras-chave: Doença de Crohn; Clínica; Diagnóstico; Adultos.

Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn's disease in adults

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel disease (IBD) is comprised of two main disorders: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). UC affects the colon and is characterized by inflammation of the mucous layer. CD is characterized by transmural inflammation and can involve any portion of the luminal gastrointestinal tract, from the oral cavity to the perianal area. CD distribution patterns include the following: 80% of patients have small bowel involvement in the distal ileum, with one-third of patients having isolated ileitis; 50% of patients have ileocolitis; 20% have disease limited to the colon. In contrast to rectal involvement in UC patients, half of CD patients with colitis spare the rectum; one third of patients have perianal disease; 5 to 15 percent have involvement of the mouth or gastroduodenal area, while fewer patients have involvement of the esophagus and proximal small intestine. **Objectives:** discuss clinical and diagnostic aspects of Crohn's disease in adults. **Methodology:** Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors "Clinical Manifestations", "Diagnosis" AND "Crohn's disease". articles from 2019-2024 (total 46), excluding other criteria and choosing 05 full articles. **Results and Discussion:** The cardinal symptoms of CD include abdominal cramps, chronic



intermittent diarrhea (with or without gross bleeding), fatigue, and weight loss. The duration of symptoms suggestive of CD is variable. Some patients may present years after the onset of symptoms, while others may present acutely. The transmural intestinal inflammation of CD is associated with sinus tracts that can lead to intestinal or perianal fistulas, phlegm, or abscess. Extraintestinal manifestations such as arthritis or arthropathy, eye and skin disorders, biliary tract involvement, and kidney stones may occur and are often related to inflammatory disease activity. The goals of the diagnostic evaluation of a patient with suspected CD are to exclude other causes of symptoms, establish the diagnosis of CD, and determine the severity of the disease. The diagnosis of CD may be suspected in patients with compatible clinical features, including symptoms (e.g., right lower quadrant abdominal pain, chronic intermittent diarrhea, fatigue, weight loss) and laboratory tests (e.g., anemia, vitamin B12 deficiency, vitamin D deficiency). The diagnosis of CD is established based on radiological, endoscopic, and/or histological findings that demonstrate segmental and transmural inflammation of the luminal gastrointestinal tract in a patient with a compatible clinical presentation (e.g., abdominal pain, chronic intermittent diarrhea). The laboratory test is complementary in evaluating the severity and complications of CD, but does not establish the diagnosis. The initial workup for patients suspected of having CD typically includes: Laboratory studies, including blood tests and, for patients with diarrhea, stool studies; Small bowel imaging (usually computed tomographic enterography or magnetic resonance enterography when available); Colonoscopy with intubation of the terminal ileum, including mucosal biopsies. For many patients with CD, symptoms are chronic and intermittent, but the course of the disease is variable. Some patients may have a continuous and progressive course of active disease, while approximately 20% of patients experience prolonged remission after initial presentation. Many patients with CD ultimately require surgical intervention. Although advances in medical therapy have coincided with lower rates of surgical resection in patients with CD, surgery is often necessary in the setting of intestinal obstruction, abscesses, perforation, or refractory disease. **Conclusion:** Inflammatory bowel disease (IBD) is comprised of two main disorders: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). UC affects the colon and is characterized by inflammation of the mucous layer. CD is characterized by transmural inflammation and can involve any part of the gastrointestinal tract, from the oral cavity to the perianal area.

Keywords: Crohn's disease; Clinic; Diagnosis; Adults.

Instituição afiliada -1 -Médico, Universidade Luterana do Brasil; 2 -Médico, Residente de Clínica Médica pelo Hospital Universitário Alcides Carneiro/Universidade Federal de Campina Grande; 3- Médica, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP) 4- Médica, Universidad de Buenos Aires (UBA) - Argentina.

Autor correspondente: João Filipe Dias Lunardi - cmaganhinmed@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é composta por dois distúrbios principais: colite ulcerativa (CU) e doença de Crohn (DC). A CU afeta o cólon e é caracterizada pela inflamação da camada mucosa. A DC é caracterizada pela inflamação transmural e pode envolver qualquer porção do trato gastrointestinal luminal, da cavidade oral à área perianal. Os padrões de distribuição da DC incluem o seguinte: aproximadamente 80% dos pacientes apresentam envolvimento do intestino delgado, geralmente no íleo distal, com um terço dos pacientes apresentando exclusivamente ileíte; aproximadamente 50% dos pacientes têm ileocolite, que se refere ao envolvimento do íleo e do cólon; aproximadamente 20 por cento têm doença limitada ao cólon. em contraste com o envolvimento retal em pacientes com uc, metade dos pacientes com dc com colite têm preservação do reto; aproximadamente um terço dos pacientes tem doença perianal; aproximadamente 5 a 15 por cento apresentam envolvimento da boca ou da área gastroduodenal, enquanto menos pacientes apresentam envolvimento do esôfago e do intestino delgado proximal.

A DC pode ser classificada com base na idade de início, localização da doença e comportamento da doença (por exemplo, estenose), e a classificação de Montreal é comumente usada para estudos epidemiológicos e populacionais [1]. É caracterizada por inflamação transmural e por áreas de envolvimento ignoradas (ou seja, segmentos de intestino de aparência normal interrompidos por áreas de doença). A natureza inflamatória transmural da doença de Crohn pode levar à fibrose e estenoses e a apresentações clínicas obstrutivas que não são tipicamente vistas em pacientes com colite ulcerativa. A inflamação transmural também pode resultar em tratos sinusais, dando origem a microperfurações e formação de fístulas, envolve mais comumente o íleo e o cólon proximal; no entanto, qualquer parte do trato gastrointestinal pode ser afetada.

Ressalta-se o objetivo em discutir aspectos clínicos e diagnósticos da doença de Crohn em adultos.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre discutir aspectos clínicos e diagnósticos da doença de Crohn, com os seguintes descritores: "Clinical Manifestations", "Diagnosis" AND "Crohn's disease", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a gastroenterologia, com referências teóricas em caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com descritores em inglês "Clinical Manifestations", "Diagnosis" AND "Crohn's disease" e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 46 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A doença inflamatória intestinal (DII) é composta por dois distúrbios principais: colite ulcerativa (CU) e doença de Crohn (DC). A CU afeta o cólon e é caracterizada pela inflamação da camada mucosa. A DC é caracterizada pela inflamação transmural e pode envolver qualquer porção do trato gastrointestinal, da cavidade oral à área perianal.

- Quadro clínico

Pacientes com DC podem apresentar sintomas por muitos anos antes do diagnóstico ou podem apresentar sintomas agudos [2,3].

Os sintomas cardinais da DC incluem dor abdominal, diarreia (com ou sem sangramento intenso), fadiga e perda de peso [4]:

- Dor abdominal tipo cólica é uma manifestação comum da DC, independentemente da distribuição da doença: Um paciente com doença limitada ao íleo distal frequentemente apresenta dor abdominal no quadrante inferior direito. A natureza transmural do processo inflamatório resulta em estenoses fibróticas. Essas estenoses frequentemente levam a episódios repetidos de dor abdominal e obstrução do intestino delgado, ou menos comumente obstrução colônica. Se a inflamação for agressiva, a natureza

transmural resulta em uma fístula com formação de abscesso. Alguns pacientes não apresentam sintomas de DC até que o estreitamento luminal cause dor abdominal e sinais precoces de obstrução (menos evacuações).

- A diarreia é uma apresentação comum, mas os sintomas intestinais frequentemente flutuam ao longo de um longo período [5]. Uma história de diarreia persistente, mas intermitente, sem sangue grosseiro e com outras características de DII (por exemplo, problemas de pele, olhos ou articulações) sugere o diagnóstico de DC. A diarreia associada à DC pode ter múltiplas causas, incluindo:

- Secreção excessiva de fluidos e absorção prejudicada de fluidos pelo intestino delgado ou grosso inflamado

- Má absorção de sais biliares devido a íleo terminal inflamado

- Esteatorreia relacionada à perda de sais biliares

- Fístulas enteroentéricas que causam desvio de porções da área de superfície absorvente. As fezes frequentemente contêm sangue microscópico (por exemplo, teste guaiaco ou imunoquímico positivo); no entanto, alguns pacientes com DC com envolvimento predominantemente colônico podem apresentar fezes com muito sangue.

- Fadiga é uma característica comum da DC. A perda de peso é frequentemente relacionada à diminuição da ingestão oral porque pacientes com segmentos obstruídos do intestino se sentem melhor quando não comem. A perda de peso também pode estar relacionada à má absorção. A febre ocorre com menos frequência e pode ser devida ao próprio processo inflamatório ou pode ser o resultado de perfuração intestinal complicada por um abscesso intra-abdominal.

- A inflamação intestinal transmural da DC está associada a tratos sinusais que podem levar a fístulas e formação de massa/abscesso inflamatório: A inflamação transmural está associada a tratos sinusais que podem penetrar na serosa e dar origem a fístulas. A penetração da parede intestinal geralmente se apresenta como um processo indolente e não como o início agudo de dor abdominal grave. Fístulas são tratos ou comunicações que conectam dois órgãos revestidos por epitélio. Por exemplo, fístulas podem conectar o intestino à bexiga (enterovesical), à pele (enterocutânea), ao intestino (enteroentérico) ou à vagina (enterovaginal).

A manifestação clínica da fístula depende da área de envolvimento adjacente ao segmento intestinal doente:

- As fístulas enteroentéricas podem ser assintomáticas ou apresentar-se como uma massa palpável
- As fístulas enterovesicais levam a infecções recorrentes do trato urinário, frequentemente com múltiplos organismos, e à pneumatúria
- Fístulas no retroperitônio podem levar a abscessos do psoas ou obstrução ureteral com hidronefrose
- As fístulas enterovaginais podem apresentar passagem de gases ou fezes pela vagina
- As fístulas enterocutâneas podem causar a drenagem do conteúdo intestinal para a superfície da pele

Em um estudo populacional de 169 pacientes com DC, 12 pacientes (7 por cento) apresentaram evidências de fístula de qualquer tipo pelo menos 30 dias antes do diagnóstico de DC [6].

- **Massa/abscesso inflamatório** – Todos os tratos sinusais não levam a fístulas, mas podem se apresentar como uma massa inflamatória (ou seja, uma massa inflamatória isolada sem infecção bacteriana) que pode ser palpada no exame físico do abdômen. O envolvimento ileal é sugerido por uma massa no quadrante inferior direito.

Alguns trajetos sinusais levam à formação de abscessos e a uma apresentação aguda de peritonite localizada com febre, dor abdominal e sensibilidade.

- **Doença perianal** – Sintomas e sinais relacionados à doença perianal podem ocorrer em aproximadamente um terço dos pacientes durante o curso da DC. Por exemplo, pacientes com fístula perianal podem apresentar dor perianal e drenagem, enquanto pacientes com abscesso perianal apresentam dor perianal, febre e secreção purulenta. A avaliação e o tratamento da DC perianal são discutidos separadamente.

Outras características gastrointestinais — As manifestações clínicas de outros locais de envolvimento gastrointestinal na DC são variáveis e ocorrem com menos frequência do que o envolvimento ileocolônico. Exemplos incluem:



- O envolvimento oral pode se apresentar com úlceras aftosas ou dor na boca e nas gengivas.
- O envolvimento esofágico pode se apresentar com odinofagia ou disfagia.
- O envolvimento gastroduodenal é observado em até 15 por cento dos pacientes e pode se apresentar com dor abdominal superior, náusea e/ou vômito pós-prandial [7]. As características clínicas da DC gastroduodenal podem ser semelhantes às da úlcera péptica ou obstrução da saída gástrica.

O antro distal do estômago e o duodeno são os locais gastrointestinais superiores (GI) mais comumente afetados em pacientes com DC. Alguns pacientes têm envolvimento GI superior limitado e podem ser assintomáticos, enquanto outros pacientes com sintomas persistentes têm ulcerações profundas e segmentos mais longos de envolvimento intestinal.

- **Má absorção** - Pacientes com DC do intestino delgado e má absorção de sais biliares podem apresentar diarreia aquosa e esteatorreia, que podem levar à desnutrição proteico-calórica, hipocalcemia, deficiência de vitaminas (por exemplo, vitamina B12) e doença óssea metabólica.

Doenças do intestino delgado envolvendo mais de 100 cm de íleo terminal geralmente resultam em comprometimento grave da circulação entero-hepática de sais biliares, de modo que a capacidade do fígado de regular positivamente a síntese de ácido biliar de novo é inadequada para atender às necessidades fisiológicas normais para a produção de bile, resultando em má absorção de gordura.

Segmentos mais curtos de doença ileal terminal (ou seja, <100 cm) podem resultar em diarreia crônica, mesmo que não resultem em má absorção de gordura, uma vez que os ácidos biliares que não são absorvidos no intestino delgado podem estimular a secreção de água e eletrólitos no cólon (o que é chamado de "diarreia colerética").

- Manifestações Extraintestinais da Doença Inflamatória Intestinal

As manifestações extraintestinais da DC estão geralmente relacionadas à atividade da doença inflamatória e incluem [8]:

- **Artrite ou artropatia**, envolvendo principalmente grandes articulações em aproximadamente 20 por cento dos pacientes sem destruição sinovial, a artrite é a manifestação extraintestinal mais comum. Artrite central ou axial, como sacroileíte ou espondilite anquilosante, também pode ocorrer. Uma espondiloartropatia indiferenciada ou espondilite anquilosante pode ser a manifestação de apresentação da DC.
- **Envolvimento ocular**- as manifestações oculares ocorrem em aproximadamente 5% dos pacientes e incluem uveíte, irite e episclerite [9]
- **Distúrbios da pele**- manifestações dermatológicas ocorrem em aproximadamente 10 por cento dos pacientes e incluem eritema nodoso e pioderma gangrenoso. Raramente, o envolvimento vulvar da DC pode se manifestar como dor, edema, eritema e ulceração [10].
- **Colangite esclerosante primária**- A colangite esclerosante primária ocorre tipicamente em aproximadamente 5% dos pacientes com DC, que são frequentemente assintomáticos, mas têm uma concentração elevada de fosfatase alcalina sérica.
- **Outros envoltimentos hepatobiliares**- Distúrbios hepatobiliares em pacientes com DC são frequentemente relacionados a medicamentos para DII em vez da doença em si. No entanto, condições como abscesso hepático piogênico raramente são vistas em associação com DC.
- **Amiloidose secundária** -A amiloidose secundária é muito rara, mas pode levar à insuficiência renal e ao envolvimento de outros sistemas orgânicos [11].
- **Cálculos renais** - Cálculos renais de oxalato de cálcio e ácido úrico podem resultar de esteatorreia e diarreia [12]. Cálculos de ácido úrico podem resultar de desidratação e acidose metabólica.
- **Perda óssea**- A doença óssea metabólica pode ocorrer como resultado do uso de glicocorticoides e da absorção prejudicada de vitamina D e cálcio [13,14].
- **Envolvimento pulmonar**- As manifestações pulmonares da DII incluem bronquiectasia, bronquite crônica, doença pulmonar intersticial, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização, sarcoidose, nódulos pulmonares necrobióticos e infiltrados pulmonares com síndrome de eosinofilia.

- Avaliação Diagnóstica

O exame físico pode ser normal ou mostrar sinais inespecíficos (por exemplo, perda de peso) sugestivos de DC. Achados mais específicos incluem marcas de pele perianais, tratos sinusais e sensibilidade abdominal ou massa abdominal palpável (tipicamente no quadrante inferior direito).

Os exames laboratoriais de rotina podem ser normais ou podem revelar anemia, contagem elevada de glóbulos brancos, proteína C-reativa elevada, anormalidades eletrolíticas, deficiência de ferro, deficiência de vitamina B12 e deficiência de vitamina D [15-20].

Os objetivos da avaliação diagnóstica de um paciente com suspeita de DC são excluir outras causas para os sintomas, estabelecer o diagnóstico de DC e determinar a gravidade da doença. O diagnóstico de DC pode ser suspeitado em pacientes com características clínicas compatíveis, incluindo sintomas (por exemplo, dor abdominal no quadrante inferior direito, diarreia crônica intermitente, fadiga, perda de peso) e exames laboratoriais (por exemplo, anemia, deficiência de vitamina B12, deficiência de vitamina D) [20 -25].

O diagnóstico de DC é estabelecido com base em achados radiológicos, endoscópicos e/ou histológicos que demonstram inflamação segmentar e transmural do trato gastrointestinal luminal em um paciente com apresentação clínica compatível (por exemplo, dor abdominal, diarreia crônica intermitente). Os testes laboratoriais são complementares na avaliação da gravidade e das complicações da DC, mas não estabelecem o diagnóstico.

A avaliação inicial para pacientes com suspeita de DC geralmente inclui:- Estudos laboratoriais, incluindo exames de sangue e, para pacientes com diarreia, estudos de fezes; - Imagem do intestino delgado (geralmente enterografia por tomografia computadorizada ou enterografia por ressonância magnética, quando disponível); - Colonoscopia com intubação do íleo terminal, incluindo biópsias da mucosa. [26-30]

Para muitos pacientes com DC, os sintomas são crônicos e intermitentes, mas o curso da doença é variável. Alguns pacientes podem ter um curso contínuo e progressivo de doença ativa, enquanto aproximadamente 20 por cento dos pacientes experimentam remissão prolongada após a apresentação inicial [31-35].



Muitos pacientes com DC, em última análise, necessitam de intervenção cirúrgica. Embora os avanços na terapia médica tenham coincidido com menores taxas de ressecção cirúrgica em pacientes com DC, a cirurgia é frequentemente necessária no contexto de obstrução intestinal, abscessos, perfuração ou doença refratária.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Crohn é uma inflamação crônica do trato gastrointestinal, que pode afetar qualquer parte do sistema digestivo, desde a boca até o ânus. É uma doença inflamatória intestinal (DII) e pode ser causada por desregulação do sistema imunológico, predisposição genética ou fatores ambientais. Os sintomas mais comuns da doença de Crohn são: diarreia, cólica abdominal, febre, sangramento retal, perda de peso. Em crianças, a doença de Crohn pode causar atraso no crescimento e na puberdade.

O diagnóstico é feito por meio de uma consulta médica e exames como endoscopia, colonoscopia, enteroscopia, raio-X, ultrassonografia, ressonância magnética e exame de sangue.

A maioria dos casos leves e moderados são controlados com medicação e dieta. A cirurgia pode ser recomendada em casos de complicações ou quando as outras formas de tratamento não melhoram os sintomas. A doença de Crohn não é considerada fatal, e a maioria dos pacientes mantém uma vida útil e produtiva.

REFERÊNCIAS

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. A classificação de Montreal da doença inflamatória intestinal: controvérsias, consenso e implicações. *Gut* 2006; 55:749.
2. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, et al. Identificação de um período prodrômico na doença de Crohn, mas não na colite ulcerativa. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3458.



3. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: sintomas prolongados antes do diagnóstico--quanto custa a síndrome do intestino irritável? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:614.
4. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. Diretriz clínica da ACG: Manejo da doença de Crohn em adultos. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481.
5. Sands BE. Do sintoma ao diagnóstico: distinções clínicas entre várias formas de inflamação intestinal. *Gastroenterologia* 2004; 126:1518.
6. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. A história natural da doença de Crohn fistulizante no Condado de Olmsted, Minnesota. *Gastroenterologia* 2002; 122:875.
7. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Envolvimento gastrointestinal superior da doença de Crohn: um estudo prospectivo sobre o papel da endoscopia superior no diagnóstico. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1618.
8. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Complicações de longo prazo, manifestações extraintestinais e mortalidade na doença de Crohn adulta em coortes de base populacional. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:471.
9. Licona Vera E, Betancur Vasquez C, Peinado Acevedo JS, et al. Manifestações Oculares da Doença Inflamatória Intestinal. *Cureus* 2023; 15:e40299.
10. Foo WC, Papalas JA, Robboy SJ, Selim MA. Manifestações vulvares da doença de Crohn. *Am J Dermatopathol* 2011; 33:588.
11. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, et al. Custo-efetividade de estratégias alternativas de imagem para o diagnóstico da doença de Crohn do intestino delgado. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:261.
12. Obialo CI, Clayman RV, Matts JP, et al. Patogênese da nefrolitíase pós-cirurgia de bypass ileal parcial: estudo de caso-controle. The POSCH Group. *Kidney Int* 1991; 39:1249.
13. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, et al. Um estudo controlado da densidade mineral óssea em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Intestino* 1995; 37:71.
14. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Fraturas por compressão vertebral em pacientes pediátricos com doença de Crohn. *Gastroenterologia* 1997; 112:1710.



15. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Calprotectina fecal para triagem de pacientes com suspeita de doença inflamatória intestinal: meta-análise diagnóstica. *BMJ* 2010; 341:c3369.
16. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, et al. Prevendo uma mudança no diagnóstico de colite ulcerativa para doença de Crohn: um estudo aninhado de caso-controle. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:602.
17. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Manifestações inflamatórias na colonoscopia em pacientes com doença diverticular colônica. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:358.
18. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Proteína C reativa como marcador de doença inflamatória intestinal. *Inflamação intestinal Dis* 2004; 10:661.
19. Magro F, Sousa P, Ministro P. Proteína C-reativa na doença de Crohn: quão informativa é? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8:393.
20. Shine B, Berghouse L, Jones JE, Landon J. Proteína C-reativa como um auxílio na diferenciação de distúrbios intestinais funcionais e inflamatórios. *Clin Chim Acta* 1985; 148:105.
21. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, et al. Um novo ensaio altamente sensível para proteína C-reativa pode auxiliar na diferenciação de distúrbios intestinais inflamatórios de distúrbios intestinais funcionais predominantes em constipação e diarreia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:409.
22. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, et al. Discriminando DII de SII: comparação do desempenho do teste de marcadores fecais, leucócitos sanguíneos, PCR e anticorpos de DII. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:32.
23. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Níveis séricos de proteína C-reativa na doença de Crohn e colite ulcerativa. *Eur J Clin Invest* 1982; 12:351.
24. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, et al. Valor diagnóstico da proteína C-reativa para prever o nível de atividade da doença de Crohn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:882.
25. Sipponen T. Diagnóstico e prognóstico de doença inflamatória intestinal com biomarcadores derivados de neutrófilos fecais calprotectina e lactoferrina. *Dig Dis* 2013; 31:336.

26. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. Proteína C-reativa, calprotectina fecal e lactoferrina fecal para detecção de atividade endoscópica em pacientes com doença inflamatória intestinal sintomática: uma revisão sistemática e meta-análise. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:802.
27. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. Uma meta-análise da utilidade da proteína C-reativa, taxa de sedimentação de eritrócitos, calprotectina fecal e lactoferrina fecal para excluir doença inflamatória intestinal em adultos com SII. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:444.
28. Zhou XL, Xu W, Tang XX, et al. Lactoferrina fecal na discriminação de doença inflamatória intestinal da síndrome do intestino irritável: uma meta-análise diagnóstica. *BMC Gastroenterol* 2014; 14:121.
29. Kim DH, Carucci LR, Baker ME, et al. Critérios de Adequação do ACR para Doença de Crohn. *J Am Coll Radiol* 2015; 12:1048.
30. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus EV Jr, et al. Recomendações de consenso para avaliação, interpretação e utilização de tomografia computadorizada e enterografia por ressonância magnética em pacientes com doença de Crohn do intestino delgado. *Radiology* 2018; 286:776.
31. Guglielmo FF, Anupindi SA, Fletcher JG, et al. Doença de Crohn do Intestino Delgado em Enterografia por TC e RM: Atlas de Imagem e Glossário de Termos. *Radiographics* 2020; 40:354.
32. Gonzalez-Montpetit E, Ripollés T, Martinez-Pérez MJ, et al. Achados ultrassonográficos da doença de Crohn: correlação com enterografia por RM. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46:156.
33. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Acompanhamento de longo prazo de pacientes com doença de Crohn. Relação entre o padrão clínico e o prognóstico. *Gastroenterologia* 1985; 88:1818.
34. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. Curso clínico na doença de Crohn: resultados de um estudo de acompanhamento de dez anos baseado na população norueguesa. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1430.
35. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Fatores de risco associados à progressão para complicações intestinais da doença de Crohn em uma coorte baseada na população. *Gastroenterologia* 2010; 139:1147.



36. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Preditores da doença de Crohn. *Gastroenterologia* 2006; 130:650.
37. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Fatores que afetam os resultados na doença de Crohn ao longo de 15 anos. *Gut* 2012; 61:1140.
38. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risco de cirurgia para doenças inflamatórias intestinais diminuiu ao longo do tempo: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos populacionais. *Gastroenterologia* 2013; 145:996.
39. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Aumento do risco de câncer de intestino grosso na doença de Crohn com envolvimento colônico. *Lancet* 1990; 336:357.
40. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Colonoscopia de triagem e vigilância na colite de Crohn crônica. *Gastroenterologia* 2001; 120:820.