

ANÁLISE DO IMPACTO DA DOENÇA DE CROHN
NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO DE
CRIANÇAS PORTADORAS DA COMORBIDADE:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ANALYSIS OF THE IMPACT OF CROHN'S DISE-
ASE ON THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF
CHILD WITH COMORBIDITY: AN INTEGRATIVE
REVIEW

Flávia Maria Costa Sena ¹

Maria Eduarda Mesquita do Nascimento²

Ana Beatriz Souza de Carvalho ³

Georgia Alves Brito Isaías ⁴

Idrys Henrique Leite Gudes⁵

João Victor Teixeira de Freitas ⁶

Pâmela Katherine Nelson Campero⁷

Resumo: A doença de Crohn gastrointestinal na qual, quando (DC) se caracteriza como uma desenvolvida na infância, possui afecção inflamatória do trato o potencial de interferir nega-

-
- 1 Acadêmica de medicina; Universidade Potiguar
2 Acadêmica de medicina; Universidade Potiguar
3 Acadêmica de medicina; Universidade Potiguar
4 Acadêmica de medicina; Universidade Potiguar
5 Acadêmico de medicina; Universidade Federal de Campina Grande
6 Acadêmica de medicina; Universidade Potiguar
7 Médica; docente na Universidade Potiguar



tivamente no crescimento e no desenvolvimento do paciente. Portanto, a presente revisão integrativa aborda quais os prejuízos no crescimento, assim como suas causas. Objetivo: analisar na literatura os impactos causados pela doença de Crohn no crescimento e desenvolvimento da criança. Metodologia: desenvolveu-se uma revisão integrativa seguindo os 6 passos recomendados. Foram utilizados os descritores: “Crohn Disease”, “Child” e “Growth and Development” e o operador booleano “AND”. Teve-se com critérios de inclusão: adequação ao tema e permanecerem presentes nos filtros “últimos cinco anos”, “humanos”, “inglês”, “espanhol” e “português”; a exclusão foi feita utilizando os critérios: artigos duplicados, texto não disponível, artigos de revisão e fuga ao tema. Houve a aplicação nas bases de dados BVS, PubMed e SciELO.

Resultados: Inicialmente, foram encontrados 645 artigos, sendo selecionados 106 após a aplicação dos filtros. Desses, foram removidos 95 por fuga ao tema e um (1) por duplicação. Assim, tiveram-se incluídos para análise dez (10) artigos, em que quatro (4) se compreenderam em estudo coorte, um (1) em estudos transversais retrospectivos e cinco (5) em Outcomes research. Conclusão: Conclui-se que pacientes pediátricos com DC possuem maior risco de alteração do seu padrão de crescimento e alcançar um padrão de desenvolvimento abaixo da população em geral. As principais mudanças se demarcam na velocidade de crescimento, na altura e no desenvolvimento puberal, com destaque para os sexo masculino, os quais possuem essas alterações mais acentuadas.

Palavra-chave: Doença de



Crohn. Criança. Crescimento e desenvolvimento.

Abstract: Crohn's disease (CD) stands out as an inflammatory condition of the gastrointestinal tract in which, when developed in childhood, it has the potential to interfere negatively in the growth and development of the patient. Therefore, the present integrative review addresses the losses in growth, as well as their causes. Objective: analysis in the literature of the impacts caused by Crohn's disease on the child's growth and development. Methodology: an integrative review is specialized, following the 6 recommended steps. The following descriptors were used: "Crohn's Disease", "Child" and "Growth and Development" and the Boolean operator "AND". Inclusion criteria were: adequacy to the theme and to remain present

in the filters "last five years", "human", "English", "Spanish" and "Portuguese"; the exclusion made using the criteria: duplicate articles, text not available, review articles and escape from the topic. There was application in the VHL, PubMed and SciELO databases. Results: Initially, 645 articles were found, 106 of which were selected after applying the filters. Of these, 95 were removed for escaping the theme and one (1) for duplication. Thus, ten (10) articles were included for analysis, in which four (4) were included in a cohort study, one (1) in retrospective cross-sectional studies and five (5) in Outcomes research. Conclusion: It is concluded that pediatric patients with CD have a higher risk of altering their growth pattern and reaching a development pattern below the general population. The main changes are demarca-



ted in the speed of growth, height and pubertal development, with emphasis on the male sex, who have these more accentuated changes.

Keywords: Crohn's disease. child. growth and development.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal que afeta predominantemente a parte inferior do intestino delgado e intestino grosso, no entanto, pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI) (DIAS, 2020), inclusive boca e ânus. Essa patologia tem vários espectros de acometimento, tendo o poder de desencadear lesões da mucosa até a serosa. A DC costuma apresentar inchaço, diarreia, dor de estômago, azia, febre, perda de peso e fadiga (PIMENTEL, 2000). As

causas da doença ainda não estão completamente sedimentadas, no entanto, sabe-se que está ligada a fatores genéticos, autoimunes e ambientais, os quais se mostram como desencadeantes do problema.

Por acometer regiões do TGI, via de absorção de alimentos, e por causar lesões de perfil inflamatório, a DC causa uma série de problemas que vêm sendo discutidos em diversos estudos. Essas objeções vêm se caracterizando ainda mais preocupantes, pelo fato de que a maioria dos casos de DC na infância surgem após os dez (10) anos de idade (LEY, 2016), período no qual a criança está prestes a alavancar seu crescimento. Dessa forma, dificuldades no tocante ao crescimento, desenvolvimento puberal e lentificação do crescimento são evidenciados na criança com DC.

Nesse sentido, fatores



inerentes à inflamação são fortemente aliados no desenvolvimento corporal lentificado ou comprometido nas crianças acometidas. Os hormônios são alvos bastante afetados, sobretudo o GH e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Além desse fator inflamatório, o diagnóstico tardio também é um grande aliado para o comprometimento do crescimento do indivíduo (RICCIUTO, 2017).

Portanto, o presente artigo tem como objetivo analisar estudos que abordam a interferência da DC no desenvolvimento corporal da criança acometida pela patologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa no formato de revisão integrativa, na qual contou com os seguintes passos: 1) elaboração do tema norteador da pesquisa;

2) elaboração dos critérios de inclusão e exclusão; 3) definição dos descritores; 4) definição dos estudos incluídos na revisão; 5) avaliação dos estudos incluídos na pesquisa; 6) interpretação e síntese dados obtidos.

Foi salientado que seriam incluídos aqueles trabalhos que se adequassem ao tema e que estivessem dentro dos filtros definidos: “últimos cinco anos”, “humanos”, “inglês”, “espanhol” e “português”. Os estudos excluídos decorrem por duplicação em relação à base anterior de pesquisa, texto não disponível, artigos de revisão e aqueles que fugiam ao presente tema. Tiveram-se como bases de dados de pesquisa a National Library of Medicine por meio do PubMed, a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e a Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Os descritores esco-



lhidos foram pertencentes aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao Medical Subject Headings (MeSH), sendo eles: “Crohn Disease”, “Child” e “Growth and Development”, selecionados com base no tema definido para a pesquisa. Para a efetividade da pesquisa, foi utilizado o operador booleano “AND” junto aos descritores.

Efetuuou-se a seleção, sendo selecionados aqueles estudos que correferiam o tema proposto ao aplicar os filtros. Os artigos incluídos foram analisados, escolhidos e estudados.

A Figura 1 exhibe o fluxograma dos artigos selecionados.

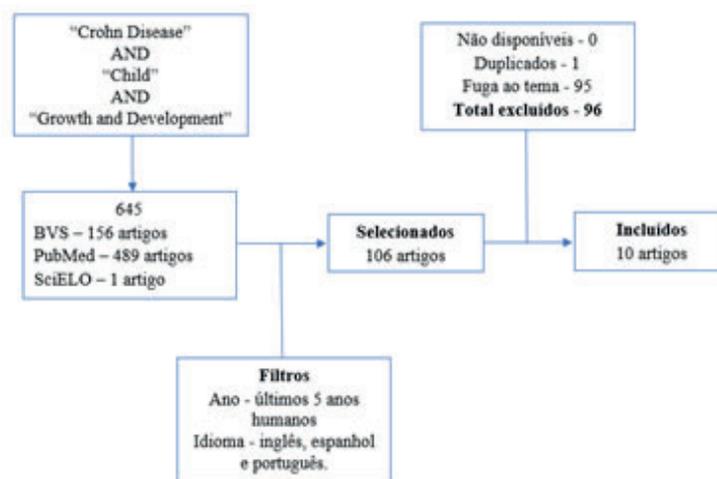


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos para análise e síntese na revisão



RESULTADOS

Os dados foram sumari-
zados de acordo com um código
identificador numérico gerado
aleatoriamente, título, autores,

ano de publicação, resultados,
conclusões, tipo de estudo e nível
de evidência, todos apresentados
nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Caracterização dos artigos analisados na revisão identifica-
dos por código, título, autores, ano de publicação e tipo de estudo

Cod.	Título	Autores	Ano	Tipo de estudo
1	Adult height in patients with childhood -onset inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study.	MOURATIDOU et al.	2020	Coorte
2	Diagnostic delay in Canadian children with inflammatory bowel disease is more common in Crohn's disease and associated with decreased height.	RICCUTO et al.	2017	Coorte
3	Body height in paediatric inflammatory bowel diseases: A structural equation model analysis.	CHOULIARAS et al.	2018	Estudo transversal retrospectivo
4	Pediatric Bone Mineral Accrual Z-Score Calculation Equations and Their Application in Childhood Disease.	KELLY. et al.	2018	<i>Outcomes research</i>
5	Growth Pattern in Paediatric Crohn Disease Is Related to Inflammatory Status.	LEY et al.	2016	<i>Outcomes research</i>



6	The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD.	CARROLL et al.	2019	Coorte
7	Growth Improvement with Adalimumab Treatment in Children with Moderately to Severely Active Crohn's Disease.	WALTERS et al.	2017	<i>Outcomes research</i>
8	Percutaneous endoscopic gastrostomy placement in paediatric Crohn's disease patients contributes to both improved nutrition and growth.	DUNCAN et al.	2018	<i>Outcomes research</i>
9	Effects of Recombinant Human Growth Hormone in Children with Crohn's Disease on the Muscle-Bone Unit: A Preliminary Study.	MABROUKA et al.	2018	Estudo prospectivo
10	Thiopurines are negatively associated with anthropometric parameters in pediatric Crohn's disease.	GRUPTA et al.	2018	<i>Outcomes research</i>

Com a classificação dos artigos por tipo de estudo, teve-se o seguinte panorama: três (4) coortes, um (1) estudo transversal retrospectivo e cinco (5) outcomes research.

Os resultados e conclusões, em conjunto junto com o

código identificador de cada artigo estão evidenciados na Tabela 2.



Tabela 2. Sumarização por resultados e conclusão dos estudos analisados

Cód.	Resultados	Conclusão
1	Pacientes com DC apresentaram menor estatura em relação às outras pessoas; DC desenvolvida pré-puberdade acarreta um prejuízo ainda mais danoso.	Indivíduos com DC na infância alcançaram uma altura adulta mais baixa que a população e tiveram o crescimento retardado.
2	Dos pacientes diagnosticados com DC, 86% foram diagnosticados com mais de 1 ano e 27% dentro de 2 meses.	Minimizar o atraso no diagnóstico da DC é muito importante por esse atraso estar ligado ao comprometimento do crescimento linear.
3	Pacientes com DC tinham níveis elevados de hsIL-6, suprimindo significativamente o IGF-1.	O estado nutricional e o processo inflamatório da doença estão relacionados negativamente à altura do paciente.
4	A velocidade BMC/aBMD em pacientes com DC foi aumentada em todos os locais do esqueleto.	O baixo BMC foi atribuído ao pobre crescimento e maturação, inflamação e má absorção e massa magra comprometida.
5	A queda da desnutrição é associada com a deficiência de crescimento durante o acompanhamento do tratamento.	Destaca a importância de acompanhar o crescimento da criança durante o ciclo da doença.
6	O número de crianças com DII aumentou 50% no século 21; para 2030, projeta-se que 13.685 crianças e jovens estarão apresentando DII no Canadá.	Medicamentos comprovados para melhorar o crescimento na DC devem ser considerados no início da doença.
7	A ADA funcionou para melhora do crescimento em pacientes com DC e com deficiência de crescimento linear.	O uso do adalimumabe (ADA) normalizou a taxa de crescimento de crianças com DC.



8	Aumento significativo nos escores z de IMC seis meses após a GEP e em ambos os escores z de peso corporal e de IMC em um ano pós-inserção.	A inserção de gastrostomia pode auxiliar o crescimento e o fornecimento de nutrição enteral suplementar para manter os pacientes em remissão pelo maior tempo possível.
9	Aos 6 meses, PINP melhorou em 6 participantes e ficou alterado em 2 participantes.	A densidade óssea e a taxa de massa magra não tiveram alteração notória.
10	Os fármacos utilizados na doença não mostraram associação significativa com o escore z da idade óssea em pacientes.	Tiopurinas são negativamente associadas a parâmetros antropométricos.

DISCUSSÃO

A partir dessa revisão integrativa, sabe-se que a doença de Crohn, no paciente infantil, prejudica a adequada taxa de Conteúdo Mineral Ósseo (BMC), como também diminuição do crescimento e da velocidade de crescimento desse tecido (KELLY, 2018). Esses fatores são marcados pelo baixo acúmulo ósseo, revelado pela má absorção de seus componentes e pelo retardo de sua maturação. Esse problema, muito relacionado à desnutri-

ção, comprometimento da massa magra e teor de inflamação são acentuados, muitas vezes, por medicamentos corticosteroides, frequentemente utilizados como tratamento para a DC (CHOULIARAS, 2018; DUNCAN, 2018; MOURATIDOU, 2020; KELLY, 2018). Além disso, estudos evidenciam um retardo puberal, associado ao diagnóstico tardio e ao uso desses medicamentos (CHOULIARAS, 2018; DUNCAN, 2018). Ainda, os infantes masculinos tendem a ter seu crescimento mais prejudicado



quando comparado aos femininos (GUPTA, 2018).

Dessa forma, fatores, muitos dos quais, biomarcadores, influenciam no comprometimento do desenvolvimento do paciente. Um deles é a redução da presença de IGF-1, determinada pela inflamação, culminando na baixa absorção energética e proteica do TGI muito característica de Doenças Inflamatórias Intestinais, como é o caso da DC (CHOULIARAS, 2018; LEY, 2016). Essa restrição torna o GH resistente a tecidos periféricos, sendo prejudicial para a expressão do IGF-1 e, dado que esse fator implica no crescimento ósseo em conjunto ao GH, sua redução é o principal determinante da baixa estatura (CHOULIARAS, 2018).

Além disso, outros marcadores foram identificados nas crianças com DC: o TNF-alfa, interleucina-1b (IL-1b), inter-

leucina-6 de alta sensibilidade (hsIL-6), taxa de sedimentação de eritrócitos e proteína C reativa (GUPTA, 2018; LEY, 2016). Esses elementos regulam negativamente a expressão do GH, oferecendo maior resistência aos receptores e uma consequente desordem negativa no crescimento do indivíduo, assim como também as citocinas pró-inflamatórias têm o poder de reduzir a proliferação de condrócitos (LEY, 2016; MOURATIDOU, 2020). Nesse sentido, ao constatar que “uma inversa correlação entre IL-6 e densidade mineral óssea em crianças foi mostrada, sugerindo que a inflamação sistêmica afeta negativamente o esqueleto em crescimento”¹ (CHOULIARAS et al, 2018, p. 8, tradução dos

1 An inverse correlation between IL-6 and bone mineral density in children has been shown suggesting that systemic inflammation adversely affects the growing skeleton



autores deste artigo), os autores evidenciam a regulação negativa que esses fatores de inflamação provocam para a expressão do receptor do GH.

Ademais, o fato da DC apresentar sintomas difusos, não tão específicos, dificulta o diagnóstico precoce, perfazendo uma detecção tardia da patologia e um consequente maior comprometimento do crescimento e desenvolvimento do paciente. Nessa análise, RICCUTO et al (2017, p. 1) indica que pacientes com atraso no diagnóstico tiveram um comprometimento do crescimento linear mais afetado, enquanto LEY et al (2016, p. 5) relata que um pequeno atraso médio (três meses) entre os primeiros sintomas e o diagnóstico da DC pode ter diminuído os efeitos da doença em relação a dificuldade de crescimento da criança. Destarte, torna-se indispensável a busca

pela detecção precoce da doença para evitar possíveis distúrbios de crescimento e desenvolvimento.

CONCLUSÃO

Os impactos da DC para a criança foram elucidados por estudos, os quais foram: diminuição do crescimento estatural, da velocidade de crescimento, da altura e retardo do desenvolvimento puberal, com destaque para os homens, os quais possuem essas alterações mais acentuadas.

Essas constatações ocorreram devido a inúmeros marcadores, sobretudo os ligados à absorção proteica e energética deficiente nesses pacientes devido ao perfil inflamatório da doença, marcando prejudicialmente o crescimento e desenvolvimento dos pacientes infantis.

Os marcadores inflamatórios, tais como a IL-1b, IL-6, TNF-alfa, mostraram-se fatores



desfavoráveis à regulação da expressão do IGF-1, indispensável para o crescimento corporal em conjunto com o hormônio do crescimento (GH).

Nesse tocante, alguns medicamentos que costumam ser utilizados por longos períodos na DC, como os corticosteroides e antimetabólitos, a exemplo da tiopurina, foram apontados como não tão eficientes e, muitas vezes, foram considerados prejudiciais para o tratamento da doença nessa fase da vida. No entanto, outros mostraram-se de primeira escolha, os anti-TNF e o ADA.

À vista disso, concluiu-se que os objetivos propostos na presente revisão integrativa foram alcançados, tendo como resultados a constatação de que a DC interfere negativamente no desenvolvimento da criança acometida. No entanto, ainda há a carência de mais estudos com

o fim de melhorar o controle e prognóstico relacionados ao desenvolvimento das crianças afetadas pela Doença de Crohn.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTOWATI, Mabrouka A. et al. Effects of Recombinant Human Growth Hormone in Children with Crohn's Disease on the Muscle-Bone Unit: a preliminary study. *Hormone Research In Paediatrics*, [S.L.], v. 90, n. 2, p. 128-131, 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000492398>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/492398>. Acesso em: 06 maio 2021.

CARROLL, Matthew W et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: children and adolescents with ibd. *Journal Of The Canadian Association Of Gastroenterolo-*



- gy, [S.L.], v. 2, n. 1, p. S49-S67, 2 nov. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jcag/gwy056>. Disponível em: https://academic.oup.com/jcag/article/2/Supplement_1/S49/5154762. Acesso em: 07 maio 2021
- CHOULIARAS, Giorgos et al. Body height in paediatric inflammatory bowel diseases: a structural equation model analysis. *European Journal Of Clinical Investigation*, [S.L.], v. 48, n. 8, p. *, 29 jun. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12969>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29893990/>. Acesso em: 05 maio 2021.
- DIAS, Ana Margarida Batista. Doença Granulomatosa Orofacial associada a Doença de Crohn –uma revisão narrativa. 2020. 34 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Dentária, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/9368>. Acesso em: 07 maio 2021.
- DUNCAN, H et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy placement in paediatric Crohn's disease patients contributes to both improved nutrition and growth. *Acta Paediatrica*, [S.L.], v. 107, n. 6, p. 1094-1099, 8 mar. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.14268>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.14268>. Acesso em: 06 maio 2021.
- GUPTA, Neera et al. Thiopurines are negatively associated with anthropometric parameters in pediatric Crohn's disease. *World Journal Of Gastroenterology*, [S.L.], v. 24, n. 18, p. 2036-2046, 14 maio 2018. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i18.2036>. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/>



i18/2036.htm. Acesso em: 07 maio 2021.

KELLY, Andrea et al. Pediatric Bone Mineral Accrual Z-Score Calculation Equations and Their Application in Childhood Disease. *Journal Of Bone And Mineral Research*, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 195-203, 29 out. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3589>. Disponível em: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3589>. Acesso em: 06 maio 2021.

LEY, Delphine et al. Growth Pattern in Paediatric Crohn Disease Is Related to Inflammatory Status. *Journal Of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, [S.L.], v. 63, n. 6, p. 637-643, dez. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001177>. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-26925610>. Acesso em: 07 maio

2021.

MOURATIDOU, Natalia et al. Adult height in patients with childhood-onset inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, [S.L.], v. 51, n. 8, p. 789-800, 4 mar. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15667>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133656/>. Acesso em: 05 maio 2021.

PIMENTEL, Mark et al. Identification of A Prodromal Period in Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis. *American Journal Of Gastroenterology*, [S.L.], v. 95, n. 12, p. 3458-3462, dez. 2000. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03361.x>. Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2000/12000/Identification_of_A_Prodromal_Period_in_Crohn_s.19.aspx.



Acesso em: 08 maio 2021.

RICCIUTO, Amanda et al. Diagnostic delay in Canadian children with inflammatory bowel disease is more common in Crohn's disease and associated with decreased height. *Archives Of Disease In Childhood*, [S.L.], v. 103, n. 4, p. 319-326, 9 ago. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313060>. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/103/4/319.long>. Acesso em: 06 maio 2021.

WALTERS, Thomas D. et al. Growth Improvement with Adalimumab Treatment in Children with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 967-975, jun. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/mib.0000000000001075>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ibdjournal/arti->

[cle/23/6/967/4561108](https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313060). Acesso em: 07 maio 2021.

