



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

JULIANA DELGADO CAMPOS MELLO

**QUIMIOCINAS E ADIPOCINAS COMO MARCADORES DA
ATIVIDADE DA DOENÇA DE CROHN- REVISÃO SISTEMÁTICA**

CAMPINAS

2022

JULIANA DELGADO CAMPOS MELLO

QUIMIOCINAS E ADIPOCINAS COMO MARCADORES DA ATIVIDADE DA
DOENÇA DE CROHN- REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos
exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências.

ORIENTADOR: PROFA. DRA. RAQUEL FRANCO LEAL

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA JULIANA DELGADO CAMPOS MELLO, E ORIENTADA
PELA PROFA. DRA. RAQUEL FRANCO LEAL

CAMPINAS

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M489q Mello, Juliana Delgado Campos, 1985-
Quimiocinas e adipocinas como marcadores da atividade da doença de Crohn - revisão sistemática / Juliana Delgado Campos Mello. – Campinas, SP :[s.n.], 2022.

Orientadora: Raquel Franco Leal.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Crohn. 2. Doenças inflamatórias intestinais. 3. Quimiocinas. 4. Adipocinas. 5. Inflamação. I. Leal, Raquel Franco, 1977-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: The role of chemokines and adipokines as biomarkers of Crohn's disease activity - a systematic review of literature.

Palavras-chave em inglês:

Crohn's disease
Inflammatory bowel diseases
Chemokines
Adipokines
Inflammation

Área de concentração: Cirurgia Translacional

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Raquel Franco Leal [Orientadora]

Ciro Garcia Montes

Cyrla Zaltman

Data de defesa: 22-02-2022

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-8996-9376>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5070336601242735>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
JULIANA DELGADO CAMPOS MELLO

ORIENTADORA: Profa. Dra. Raquel Franco Leal

MEMBROS TITULARES:

1. PROFA. DRA. RAQUEL FRANCO LEAL

2. PROF. DR. CIRO GARCIA MONTES

3. PROFA. DRA. CYRLA ZALTMAN

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 22/02/2022

Dedico esta dissertação aos meus amores, Guilherme e Pedro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Profa. Dra. Raquel Franco Leal pelo incentivo e apoio. É inspiradora sua incansável busca por encontrar novos rumos para os cuidados dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

Profa. Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono e Dr. Michel Gardere pelos conhecimentos transmitidos no tempo que passei pelo ambulatório de doenças inflamatórias intestinais no Gastrocentro/Unicamp. Esse agradecimento é extensivo a todos os colegas deste ambulatório, que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos colegas do laboratório de investigação em doenças inflamatórias intestinais Gastrocentro/Unicamp, em especial àqueles que contribuíram para a construção deste trabalho, Julian Furtado Silva, Luis Eduardo Miani Gomes, Natália Souza Nunes Siqueira e Lívia Bitencourt Pascoal.

Ao Amarildo Stabile Junior pela disponibilidade em sempre ajudar no andamento da Pós-Graduação.

À Ana Paula de Moraes e Oliveira, exímia bibliotecária da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, fundamental para os pilares desta revisão sistemática.

Às instituições públicas, em especial CAPES e CNPq, por acreditarem na pesquisa enquanto instrumento de transformação social.

Aos colegas do Hospital Municipal de Paulínia e da rede municipal de saúde de Paulínia, pela troca cotidiana de informações e de conhecimento.

Ao meu amado esposo Guilherme, duas vezes mestre, minha maior inspiração para seguir com a vida acadêmica. Sábio e paciente, sempre contribuindo para que o nosso lar fosse de paz permitindo assim meus momentos de estudo.

Ao meu filho Pedro, minha maior riqueza, minha injeção de ânimo e minha fonte de amor.

Aos meus pais, Alicério e Celiane, base familiar que me impulsiona a ter foco e persistência para conquistar meus objetivos. À minha irmã Jacqueline, colega médica, pelo carinho e incentivo sempre.

A todos os meus familiares que sempre me incentivaram a seguir me atualizando, em especial ao meu tio e padrinho de batismo Áureo de Almeida Delgado, gastroenterologista e professor da Faculdade de Medicina da Universidade

Federal de Juiz de Fora, onde me formei e tive a honra de também ser sua aluna. Minha inspiração para seguir nesta especialidade e para insistir na importância da educação continuada.

Minha segunda família, a do meu esposo, pelo apoio e incentivo.

Às minhas amigas de Juiz de Fora por estarem sempre presentes. Um agradecimento especial às minhas amigas de faculdade Lulus, cuja amizade transcende a qualquer obstáculo e distância.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Se você quiser alguém em quem confiar,
confie em si mesmo. Quem acredita
sempre alcança.”

Renato Russo

RESUMO

Introdução: A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) que afeta o trato gastrointestinal e pode ter um grande impacto na qualidade de vida do paciente e nas atividades sociais/profissionais. Pacientes assintomáticos, ou com sintomas leves, experimentam a doença ativa com manifestação subclínica. A revisão sistemática (RS) foi realizada procurando evidências para o papel das quimiocinas e adipocinas como marcadores para a atividade da DC. **Métodos:** Esta RS foi conduzida por meio de pesquisas publicadas em bancos de dados internacionais e regionais até julho de 2020. Os pacientes com DC eram adultos, com a doença em atividade ou remissão. Todas as adipocinas e quimiocinas foram consideradas para a análise e o sistema *Rayyan QCRI* foi utilizado. **Resultados:** No total, foram incluídos 20 estudos. Seis abordaram quimiocinas, oito adipocinas e seis abordaram ambos como potenciais biomarcadores da atividade de DC. CXCL8 foi a quimiocina mais estudada (8 estudos) e os resultados foram controversos, com 62,5% mostrando associação significativa com a atividade da DC. O CXCL10 foi investigado por 4 estudos e 50% o identificou como um potencial biomarcador. CCL2, CCL11, CCL26 e CXCL1 foram examinados por 2 artigos cada. CXCL8 ($p=0,002$ / $p=0,001$) e CXCL1 ($p<0,001$) apresentaram o menor valor p, o que os qualifica como potenciais marcadores da atividade da doença. Todas as adipocinas foram testadas no sangue periférico, mas 44,4% também foram testadas na mucosa intestinal, enquanto o percentual nos estudos de quimiocinas foi de 76,9% no sangue periférico, 46,1% mucosa intestinal e 7,6% na amostra de urina. **Conclusão:** O desenvolvimento de biomarcadores de atividade da doença para DC está se tornando relevante para a prática clínica. Quimiocinas e adipocinas têm potencial para sinalizar a atividade da DC, mas a validação em coortes maiores de pacientes, estudos multicêntricos preferenciais ainda são necessários.

Palavras-chave: Doença de Crohn; doença inflamatória intestinal; quimiocinas; adipocinas; inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease (IBD) that affects the gastrointestinal tract and can have a major impact on the patient's quality of life and social/professional activities. Asymptomatic patients, or those with mild symptoms, experience the active disease with subclinical manifestation. A systematic review (SR) was performed looking for evidence for the chemokines' and adipokines' role as markers for CD activity. **Methods:** This SR was conducted by searching published studies in international and regional databases up till July, 2020. CD patients were adults with the disease in activity or remission. All adipokines and chemokines were considered for the analysis and the Rayyan QCRI system was used. **Results:** In total, 20 studies were included. Six addressed chemokines, eight adipokines and six both as potential biomarkers of CD activity. CXCL8 was the most studied chemokine (8 studies) and the results were controversial, with 62.5% showing a significant association with CD activity. CXCL10 was investigated by 4 studies and 50% identified it as a potential biomarker. CCL2, CCL11, CCL26, and CXCL1 were examined by 2 articles each. CXCL8 ($p=0.002$ / $p=0.001$) and CXCL1 ($p<0.001$) presented the lowest p-value, which qualifies them as potential markers of disease activity. All the adipokines were tested in peripheral blood but 44.4% were also tested in the intestinal mucosa, while the percentage in the chemokines' studies was 76.9% in peripheral blood, 46.1% in intestinal mucosa, and 7.6% in the urine sample. **Conclusion:** The development of disease activity biomarkers for CD is becoming relevant for clinical practice. Chemokines and adipokines have the potential to signalize CD activity, but validation in larger cohorts of patients, preferable multicenter studies are still needed.

Keywords: Crohn's disease; inflammatory bowel disease; chemokines; adipokines; inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Quimiotaxia	31
Figura 2: Página eletrônica do PROSPERO	41
Figura 3: Desenho esquemático adipocinas, quimiocinas, quimiotaxia e tipo de amostras analisadas	44
Figura 4: Fluxograma da pesquisa	46
Figura 5: Diagrama de Venn: Potenciais biomarcadores de atividade da doença de Crohn.	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Quimiocinas: CC, receptores e função imune	35
Quadro 2: População, intervenções, comparadores e parâmetros de resultados usados para a revisão sistemática	39
Quadro 3: Bases de dados e os descritores utilizados para a revisão sistemática	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Quimiocinas estudadas nesta RS	47
Tabela 2: Complementação da tabela 1 - Quimiocinas estudadas nesta RS	48
Tabela 3: Adipocinas estudadas nesta RS	49
Tabela 4: Complementação da tabela 3 - Adipocinas estudadas nesta RS	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIREME: Biblioteca Regional de Medicina
BVS: Biblioteca Virtual em Saúde
CEA: antígeno carcinoembrionário
CEP: Comitês de Ética em Pesquisa
Cl: colite indeterminada
CNC: colite não classificada
COCHRANE: *database of systematic reviews (online)*
CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DC: doença de Crohn
DII: doenças inflamatórias intestinais
EBSCOhost - *Online Research Database*
EMBASE: banco de dados bibliográfico biomédico e farmacológico
ENDNOTE WEB: gerenciador de bibliografias integrado à *Web of Science*
Entero-RM: enterorressonância magnética
Entero-TC: enterotomografia computadorizada
HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2*
IADC: índice de atividade da doença de Crohn
NIHR: *National Institute for Health Research*
OMS: Organização Mundial da Saúde
PCR: proteína C-Reativa
PECAM- 1: molécula de adesão celular endotelial plaquetária
PICO: *Patient, intervention, control, outcome*
PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-analyses*
PROQUEST: Companhia de tecnologia e informação
PROSPERO: *International Prospective Register of Systematic Reviews*
PUBMED: recurso do *National Center for Biotechnology Information* situado na *National Library of Medicine®* nos Estados Unidos da América
QCRI: *Qatar Computing Research Institute*
RCU: retocolite ulcerativa
RS: revisão sistemática
RT-PCR: *Real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*
SCIELO: *Scientific Electronic Library Online*

SCOPUS: banco de dados bibliográfico

Sigad: Sistema de Arquivos da Universidade Estadual de Campinas

STRIDE II: *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*

SUS: Sistema Único de Saúde

T *helper*: linfócitos T auxiliares

TGI: trato gastrointestinal

Unicamp: Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Considerações gerais	18
1.2. A doença de Crohn	20
1.3. Biomarcador ou Indicador biológico	26
1.3.1. Proteína C reativa	28
1.3.2. Marcadores fecais	28
1.3.3. Utilidade de biomarcadores na avaliação da resposta terapêutica e da cicatrização da mucosa	28
1.4. Migração celular e inflamação	30
1.5. Imunidade	32
1.5.1. Imunidade Inata	32
1.5.2. Imunidade Adquirida	32
1.6. Quimiocina	33
1.7. Adipocina	36
2. OBJETIVO	38
2.1. Objetivo geral	38
2.2. Objetivos específicos	38
3. JUSTIFICATIVA	39
4. METODOLOGIA	40
4.1. Estratégias para construção da metodologia	41
4.1.1. Metodologia PICO aplicada	42
4.2. Critérios de Inclusão	41
4.3. Critérios de Exclusão	41
4.4. Tipo de Estudo	41
4.5. Estratégia de Busca, Triagem e Extração de Dados	42
4.5.1. Descritores utilizados na estratégia de busca	42
4.5.2. Bases de dados pesquisadas	43
4.5.3. Seleção dos estudos para análise integral	43
5. RESULTADOS	46

5.1. Pesquisa de literatura e características de estudo	46
5.2. Quimiocinas e adipocinas como marcadores significativos para a atividade da doença de Crohn	52
6. DISCUSSÃO	55
6.1. CCL20	55
6.2. CXCL10	55
6.3. CXCL3	56
6.4. CCL3, CCL4, CCL17, CCL22 e CCL26	56
6.5. CXCL1	56
6.6. CXCL8 e CCL11	56
6.7. CX3CL1	57
6.8. Leptina e Adiponectina	57
6.9. Resistina	58
6.10. Visfatina e PAI-1	59
6.11. Grelina	59
6.12. Omentin-1	59
6.13. Interleucina-6	59
7. CONCLUSÃO	62
8. REFERÊNCIAS	63
9. APÊNDICE	76
10. ANEXOS	77

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações gerais

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) representam um rico capítulo da medicina, que se encontra em constante transformação, sendo desafiador para os profissionais de saúde. Os incessantes estudos sobre a etiopatogenia, métodos diagnósticos, bem como formas de acompanhamento da doença e introdução de novas terapêutica, integrados aos diversos profissionais envolvidos, têm demonstrado avanço na eficiência do manejo dos doentes. Os esforços objetivam melhora na qualidade de vida, redução dos impactos da doença nas atividades diárias e no ambiente psicossocial em que se insere o doente. E com isso, marcadores inflamatórios de atividade de doença vêm sendo estudados para melhorar o acompanhamento das DIIs.

Esse grupo de doenças é caracterizado pela inflamação crônica do trato gastrointestinal (TGI), com possibilidade de acometer outros órgãos¹. Estão representadas pela doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), sendo a principal diferença entre elas é que, a RCU compromete a mucosa do cólon e reto, já na DC ocorre o dano transmural podendo acometer da boca até o ânus². Em casos de não distinção entre as duas, a colite é classificada como colite indeterminada (CI) ou colite não classificada (CNC)³.

As DIIs podem ocorrer em qualquer idade, com maior frequência em jovens, sendo que a DC apresenta em geral início mais precoce (entre 20 e 30 anos) do que a RCU (entre 30 e 40 anos)⁴. Ambas atingem tipicamente adultos jovens, mas em 20% dos casos o primeiro episódio pode se manifestar ainda na infância⁵. Quanto ao sexo, a DC é mais frequente em mulheres principalmente em áreas de alta incidência, e a RCU parece ser mais frequente em homens⁴.

Tradicionalmente as DIIs são mais comuns em indivíduos da etnia branca e habitantes da América do Norte e Europa Ocidental, áreas pioneiras no processo de industrialização. Na América do Norte em torno de 1,5 milhão de pessoas, e na Europa dois milhões de pessoas sofrem de DII. Considerada, tradicionalmente, como doença das nações ocidentais, a epidemiologia das DIIs

mudou em todo o mundo na medida em que países da Ásia, África e América no Sul se desenvolveram e se urbanizaram⁶.

Embora a incidência da RCU e da DC tenha aumentado no mundo ocidental no final do século XX, pouco se sabia sobre a mudança de incidência em outras partes do mundo. Estudos epidemiológicos mais recentes sugerem que a incidência pode estar crescendo rapidamente na América do Sul, Europa Oriental, Ásia e África. O aumento na incidência entre etnias e nacionalidades nas quais as DIIs eram incomuns tem implicações substanciais para a compreensão de patogênese e gatilhos ambientais em diferentes populações⁷.

No mundo ocidental, a DII é associada à morbidade, mortalidade e aos custos substanciais ao sistema de saúde; e o aumento da incidência de países recém-industrializados pode indicar uma epidemia emergente da doença fora do mundo ocidental. Esta observação sugere que o impacto das DIIs sobre os sistemas de saúde terá que ser reavaliado, no contexto de mudança de padrões epidemiológicos em todo o mundo⁶.

No tocante à fisiopatologia das DIIs, a teoria mais aceita é a que se apoia sobre uma resposta imune exacerbada, iniciada após exposições ambientais desde o nascimento influenciando o microbioma intestinal, o que aumenta a permeabilidade intestinal e modula as respostas imunológicas. Esse processo ocasiona o aumento das citocinas pró-inflamatórias e altera o risco e a história natural da doença ao longo da vida⁸.

Por sua vez, dados da última década fornecem evidências de um papel mais proeminente do meio ambiente na patogênese das DIIs. Piovani et al.⁹ realizaram um estudo compilando várias meta-análises sobre fatores de risco ambiental para as DIIs. Foram encontradas 53 meta-análises e 71 fatores ambientais foram analisados (estilo de vida, higiene, vacinas, cirurgia, dieta, uso de medicamentos, microbiota, dentro outros).

Destes, aumentaram o risco de DII: tabagismo (DC), viver em centros urbanizados (DII) apendicectomia (DC), tonsilectomia (DC), exposição a antibióticos (DII), uso de anticoncepcionais orais (DII), consumo de refrigerantes (RCU), deficiência de vitamina D (DII) e espécies enteropáticas de *Helicobacter* não semelhantes ao *Helicobacter pylori* (DII). Lado outro, fatores muitas vezes culturais reduziram risco: atividade física (DC); compartilhar a cama (DC), consumo de chás (RCU). Também, altos níveis de folato no sangue (DII), altos níveis de vitamina D

(DC), infecção por *Helicobacter pylori* (DII); e aleitamento materno (DII), alguns componentes do colostro e do leite maduro são favoráveis para a implantação de certos grupos bacterianos no intestino do bebê compondo a microbiota intestinal.

Deve-se também apontar outros fatores que podem modificar o risco de DIIs como hábitos alimentares, urbanização, poluição do ar e exposição à luz ultravioleta¹⁰. Nesta linha, Vedamurthy et al.¹¹ apontam como fatores que aumentam o risco das DIIs: hipovitaminose, depressão, insônia, uso de anti-inflamatórios não esteroidais e ambiente urbano. Histórico de tabagismo e apendicectomia aumentam o risco de DC e diminui de RCU.

1.2. A doença de Crohn

A DC, enfoque do presente estudo, caracteriza-se pela inflamação crônica dos segmentos do TGI de forma transmural e salteada, intercalando áreas afetadas com mucosa normal; úlceras com características aftóides ou profundas; e serpiginosas que aparecem mais frequentemente no íleo terminal e no cólon proximal. As principais complicações são perfurações, fístulas, abscessos, estenoses e obstruções. Os fenótipos que caracterizam a DC podem ser descritos como inflamatório, estenosante e penetrante; com a demora no diagnóstico e o atraso na abordagem terapêutica, àqueles com característica inflamatória podem sofrer modificações evoluindo para penetrante ou fistulizante¹². A doença pode evoluir com crises intermitentes, alternando com fases de remissão, ou com forma crônica progressiva e contínua¹³.

Desde a Grécia Antiga e Alexandria, há relatos sobre afecções intestinais parasitárias com características muito semelhantes à DC. No final do século XIX, foi publicado por N. Moore no *Medical Transactions of Pathological Society of London* (1882) um dos primeiros estudos com achados microscópicos e macroscópicos da DC em um paciente com obstrução intestinal e presença de intensa inflamação crônica.

Contudo, o que marcou a história dessa afecção foi o trabalho *Regional ileitis: a pathologic and clinical entity*, publicado na JAMA em 1932, com a colaboração de alguns médicos como Burrill B. Crohn (gastroenterologista),

Alexander A. Berg (chefe da cirurgia do Hospital Monte Sinai – Nova York), Leon Ginzburg (assistente de Berg e responsável pela avaliação patológica dos espécimes cirúrgicos), Gordon D. Oppenheimer (patologista). A doença ficou conhecida como DC devido principalmente às publicações europeias, que de forma recorrente citava-a assim, notadamente na revista *Lancet*. No Brasil, em 1943, Berardinelli publicou pela primeira vez um caso de ileíte terminal. A consolidação do conceito de doença colônica e sua separação como entidade da RCU ocorreu em 1960, com a publicação de *sir* Hugh Evelyn Lockhart-Mummery e Basil Morson do Hospital São Marcos de Londres¹⁴.

Não há exame único para o diagnóstico da DC, assim, o diagnóstico é feito pela associação de fatores: clínicos, bioquímicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos. Com base nos sinais clínicos os mais frequentes são: febre; emagrecimento; anemia; dor abdominal; diarreia; hemorragia digestiva. Por vezes, manifestações extraintestinais como artrite, uveíte e eritema nodoso. Em alguns casos doenças do orifício anal como fístulas e abscessos.¹⁵

Dentre os bioquímicos, tem-se a análise dos níveis séricos de proteína C Reativa (PCR) que é uma proteína sintetizada pelo fígado. Seus níveis aumentam em resposta à inflamação e é um teste indireto para inflamação. Os níveis da PCR aumentam e caem rapidamente com o início e com a remoção de um estímulo inflamatório, respectivamente. Valores entre 1 a 10 mg/dl (elevação moderada) significam inflamação sistêmica como as DIIs, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças autoimunes, neoplasias, infarto agudo do miocárdio, pancreatite, bronquite. Quando maiores que 10 mg/dl (elevação importante) demonstram infecções bacterianas agudas, infecções virais, vasculites sistêmicas, trauma. E em maiores que 50 mg/dl (elevação severa) podem evidenciar infecção bacteriana aguda, por exemplo¹⁶.

Ainda entre os bioquímicos, tem-se a análise dos níveis de calprotectina fecal: as amostras fecais testadas usando um Bühlmann têm como orientações do fabricante que os valores abaixo de 50 µg/g não são indicativos de inflamação no TGO. Níveis entre 50-200 µg/g são considerados indeterminados e sugere repetição de medição e novas investigações. Valores acima de 200 µg/g são indicativos de doença ativa com inflamação do TGI¹⁷.

Quanto aos métodos endoscópicos o mais usado é a ileocolonosopia com biópsia que é capaz de verificar presença de úlceras e suas características,

extensão do acometimento, local atingido e presença de estenoses. E quanto aos métodos radiológicos, a enterotomografia computadorizada (Entero-TC) e a enterorressonância nuclear magnética (Entero-RNM). Nestes métodos, vários aspectos devem ser avaliados em pacientes com diagnóstico ou suspeita de DC: espessura da parede intestinal, atenuação/sinal da parede, intensidade e padrão do realce parietal, extensão de acometimento, presença de estenoses e dilatação pré-estenótica, presença de lesões salteadas, presença de fístulas e abscessos, que configuram as principais complicações da doença; aumento da vascularização da *vasa recta* (denominado “sinal do pente”); proliferação gordurosa, indicando cronicidade do processo inflamatório, identificação de adenopatia mesentérica, trombose venosa mesentérica e envolvimento extraintestinal da doença¹⁵.

A microscopia descreve como infiltrado linfoplasmocitário com densidade e distribuição heterogêneas podendo haver agrupamentos, folículos linfoides periféricos e granulomas não caseosos com formação de células gigantes multinucleadas. Embora os granulomas não caseosos sejam considerados patognomônicos da DC, eles raramente são encontrados nas biópsias endoscópicas¹⁸.

O tratamento da DC tem por objetivo o controle adequado dos sintomas, modificar o curso da doença, induzir e manter a remissão profunda, sendo esta definida como a completa cicatrização da mucosa e normalização de marcadores inflamatórios, bem como o desaparecimento de sintomas clínicos¹⁹. Além disso, o tratamento visa à prevenção de complicações em longo prazo, com a finalidade de alcançar qualidade de vida plena para os pacientes. A finalidade é evitar perfurações, fístulas, estenoses e displasia/câncer, além de diminuir a necessidade de hospitalização e de intervenções cirúrgicas^{18, 20}.

A perpetuação dos sintomas ocasiona impacto negativo na qualidade de vida do paciente, como por exemplo, afastamento das atividades laborais e sociais, e aumento do custo de saúde pública e privada. Esse ponto justifica o objeto de pesquisa deste trabalho, qual seja investigação de mais marcadores não invasivos que possam garantir o verdadeiro status da DC permitindo a mudança precoce do tratamento e minimizando impactos ao doente.

Dentre as classes farmacológicas disponíveis estão os anti-inflamatórios, agentes imunossupressores e os agentes biológicos. Os corticoides (anti-inflamatórios esteroides) podem ser usados na DC para indução da remissão. Os

imunossupressores azatioprina, ciclosporina, metotrexato, 6-mercaptopurina podem ser usados na fase de manutenção da remissão da doença^{18, 21}.

Com o passar dos anos e a melhor compreensão da etiopatogenia da DII, sabe-se que o Fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) é o principal fator patogênico produzido por células imunes e não imunes no intestino dos pacientes com essas doenças, assim os agentes anti-TNF-alfa consolidaram uma linha terapêutica mais direcionada, revolucionando o tratamento das DIIs. Esta linha de tratamento chamada de terapia imunobiológica impactou no curso da doença reduzindo hospitalizações e cirurgias, bem como induzindo a cicatrização da mucosa²².

Os principais grupos de agentes biológicos para tratamento da DC são os que bloqueiam o TNF-alfa (infiximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol), os que bloqueiam integrinas específicas (vedolizumabe); e também o ustequinumabe com ação inibidora das IL-12 e IL-23, utilizado em alguns casos específicos²³.

O infiximabe foi o primeiro agente biológico aprovado para tratamento das DIIs, seguido de adalimumabe, golimumabe, e mais recentemente certolizumabe, vedolizumabe e ustequinumabe. Estes medicamentos são utilizados tanto para a indução como para a manutenção da remissão clínica e endoscópica da doença. Entretanto, cerca de 10% a 30% dos doentes com DIIs não respondem a esses medicamentos, possivelmente porque há predominio em vias inflamatórias do tipo não TNF-alfa^{24, 25}.

Quanto ao vedolizumabe, trata-se de medicação da classe dos biológicos, que se liga especificamente à molécula de adesão do processo de migração e inflamação, a integrina $\alpha 4\beta 7$, preferencialmente de linfócitos intestinais. A integrina $\alpha 4\beta 7$ é a responsável pela inflamação crônica característica da RCU e da DC. Dessa forma, o vedolizumabe reduz a inflamação gastrointestinal por mecanismo diferente dos medicamentos biológicos anti-TNF disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para essa indicação (infiximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol), os quais neutralizam a atividade biológica TNF-alfa. O vedolizumabe não apresenta atividade imunossupressora sistêmica devido à seletividade de ação local. Assim o vedolizumabe interrompe a migração celular antes da fase de atuação das quimiocinas²⁶.

Conforme definidas no 3º Consenso Europeu (*ECCO Crohn's Disease*), baseado em evidências sobre o diagnóstico e gestão da doença de Crohn no ano de 2016 a atividade clínica da doença é estratificada em leve, moderado e grave²⁷.

A maioria dos ensaios clínicos em pacientes com DC ativa recruta os mesmos com um índice de atividade da doença de Crohn (IADC) >220 (Anexo 1). O critério utilizado na maioria dos ensaios clínicos ao selecionar pacientes em remissão clínica é um IADC <150 . Como o IADC tem limitações claras, dados objetivos, como proteína C reativa (PCR) <10 mg/L, achados endoscópicos, exames radiológicos e até mesmo histologia estão cada vez mais sendo necessários para definir a remissão, que é um conceito em evolução. A resposta deve ser definida por uma variação do IADC ≥ 100 pontos, embora em alguns estudos, incluindo aqueles que avaliam inicialmente a eficácia de infliximabe, um ponto final menor de resposta com uma redução no IADC ≥ 70 pontos foram usados ^{27,28}.

Outra forma de avaliar a DC com parâmetros clínicos é o índice de Harvey-Bradshaw, versão simplificada do IADC. Ele usa apenas parâmetros clínicos e os três primeiros itens devem ser respondidos com base no dia anterior. A soma de valores pode atingir 1 a 5 pontos, sendo que quanto maior a pontuação sugere-se atividade da doença. (Anexo 2)

Por sua vez, o termo recaída é usado para definir a descompensação de sintomas em um paciente com DC estabelecida que estivesse em remissão clínica, seja espontaneamente ou após tratamento medicamentoso. A recidiva deve ser preferencialmente confirmada por parâmetros laboratoriais, endoscópicos ou radiológicos. Para efeitos de ensaios clínicos, um IADC >150 com um aumento de mais de 70 pontos foi sugerido. Um período arbitrário, mas clinicamente relevante de <3 meses após atingir a remissão com terapia anterior define recidiva precoce. A gravidade da DC pode ser inferida considerando responsividade ou não ao tratamento²⁷.

A recidiva pode ser infrequente (≤ 1 /ano), frequente (≥ 2 /ano) ou contínua (sintomas persistentes de DC ativa sem um período de remissão). Embora os termos sejam arbitrários, eles são considerados clinicamente relevantes. A significância do prognóstico precisa ser determinada. O termo "doença crônica ativa" foi usado no passado para definir um paciente que é dependente, refratário ou intolerante aos esteróides, ou quem tem atividade de doença apesar dos imunomoduladores. Como esse termo é ambíguo, é melhor evitá-lo, sendo preferíveis definições mais precisas, incluindo esteróides refratários ou dependência de esteróides. A doença refratária a esteróides é aquela que acontece em pacientes com doença ativa, apesar da

administração de prednisolona até 1 mg/kg/dia por um período de 4 semanas²⁷. Deve-se pontuar que a DC tem comportamento cíclico, variando períodos de remissão com atividade, e em alguns casos está descompensada na forma subclínica e, portanto, os pacientes devem ser monitorados periodicamente a fim de evitar danos intestinais permanentes, internações e interferência nas atividades diárias do paciente²⁹.

Vale lembrar que nas DIIs, principalmente na DC, pode não haver correlação entre remissão sintomática e endoscópica, o que reforça a necessidade de estabelecer alvos além da avaliação clínica isolada. Os pacientes são acompanhados com avaliação clínica e exames complementares, incluindo ileocolonosopia com biópsia e/ou entero-TC/entero-RM e análise de biomarcadores séricos e fecais. A PCR e os níveis de calprotectina fecal são biomarcadores da atividade de DII, mas nem sempre se correlacionam com o grau de inflamação da mucosa intestinal observada durante o exame de ileocolonosopia³⁰.

Com o avanço dos métodos diagnósticos e das novas terapias para as doenças inflamatórias intestinais (DII), a Organização Internacional para o Estudo das DII publicou, no ano de 2021, uma atualização dos alvos terapêuticos dessas doenças chamada STRIDE II (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*)³¹.

Na prática, surgem questionamentos como: Quando iniciar o tratamento? Qual melhor estratégia? Que paciente se beneficia de cirurgia? Qual o momento de otimizar a terapia?

No STRIDE II foram discutidos temas como alvos terapêuticos de curto, médio e longo prazo, para avaliação da resposta terapêutica e necessidade de otimização da mesma. Os alvos incluíram parâmetros clínicos, endoscópicos e biomarcadores. Assim os desfechos terapêuticos consecutivos seriam³¹:

- Resposta clínica: alvo de curto prazo (semanas) - Redução em 50% de dor abdominal e frequência de evacuações.
- Remissão clínica: alvo de prazo intermediário (aproximadamente em 3 meses) - dor abdominal ≤ 1 e frequência das fezes ≤ 3 ou Índice de Harvey Bradshaw < 5 .
- A cura endoscópica é um alvo de longo prazo (aproximadamente 6-9 meses na DC);
- Remissão histológica não é um alvo de tratamento.

- Cura transmural (entero – TC ou entero – RM) não é um alvo de tratamento. No entanto, na DC deve ser usado como um complemento à remissão endoscópica e remissão profunda.

1.3. Biomarcador ou Indicador biológico

De forma genérica, são considerados biomarcadores qualquer indicador mensurável da gravidade ou da presença de algum estado de doença. É uma ferramenta clínica ou diagnóstica do estado da doença caso seja possível obter a amostra de forma simples ou pouco invasiva, como exemplo a obtenção de amostras de sangue, de urina ou de saliva colhidas por um profissional de saúde, ou mesmo uma gota de sangue como as obtidas nas monitorizações de glicemia dos doentes diabéticos. Além disso, deve ser um método preciso e de fácil execução³².

São muitas as definições para biomarcadores na literatura, de caráter complementar. Em 1998, os Institutos Nacionais do Grupo de Trabalho de Definições de Biomarcadores de Saúde definiram um biomarcador como "uma característica que é objetivamente medido e avaliado como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica." Já o Programa Internacional de Segurança Química, liderado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e em coordenação com as Nações Unidas e a Organização Internacional do Trabalho definiu um biomarcador como "qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido no corpo ou em seus produtos e influenciar ou prever a incidência de desfecho ou doença"³³.

Segundo a OMS em 2001, em seu relatório sobre a validade dos biomarcadores na avaliação de risco ambiental, afirmou que uma verdadeira definição de biomarcadores inclui "quase qualquer medição que reflita uma interação entre um sistema biológico e um perigo potencial, que pode ser químico, físico ou biológico. A resposta medida pode ser funcional e fisiológica, bioquímica no nível celular, ou uma interação molecular"³³.

Quanto aos tipos de biomarcadores, estes podem estar relacionados com doenças e, neste caso, indicam riscos de contrair uma doença (biomarcadores preditivos); presença de uma determinada doença (biomarcadores de diagnóstico); ou forma como uma doença pode evoluir (biomarcadores de prognóstico). Quando

relacionados com fármacos indicam se um determinado fármaco será ou não eficaz para determinado doente e como o seu organismo reagirá³³.

Comparando com a prática médica, os biomarcadores se alinham aos sinais médicos mais objetivos, porém quantificáveis e com possibilidade de ser reproduzível em laboratório. O uso de biomarcadores, e em particular biomarcadores medidos em laboratório, na pesquisa clínica é um pouco mais recente, e as melhores abordagens para esta prática ainda estão sendo desenvolvidas e refinadas. A questão principal é determinar a relação entre qualquer biomarcador mensurável e desfechos clínicos relevantes³⁴.

O biomarcador "clássico" em medicina é um parâmetro laboratorial que o médico pode utilizar como auxiliar de diagnóstico ou numa tomada de decisão terapêutica. Por exemplo, a detecção de alguns auto-anticorpos no sangue de um doente é uma forma confiável de diagnosticar uma doença autoimune. Outro exemplo claro é a detecção do fator reumatóide auxiliando no diagnóstico de artrite reumatóide³⁴.

Da mesma forma a detecção de anticorpos circulantes anti-proteínas citrolinadas demonstra um indicador de artrite reumatóide, mesmo antes de surgirem os primeiros sintomas de doença. Isto permite ao médico um diagnóstico precoce da doença, a definição de uma estratégia de tratamento assim como a monitorização dessa resposta ao tratamento³⁴.

Podemos também citar que a dosagem sérica do antígeno carcinoembriogênico (CEA) na avaliação de progressão dos tumores de cólon operados e detecção da sobre-expressão do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2, HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2*) em doentes com tumor de mama, e a previsível resposta ao tratamento deste tipo de tumores a fármacos anti-HER2³⁴.

Os biomarcadores podem ser divididos em basicamente três funções: inflamatórios, cardíacos e infecciosos. Dentre os inflamatórios, temos os já citados como proteína C reativa, ferritina, LDH, D-dímeros, AST, IL-6 e leucócitos totais/linfócitos. A principal utilidade dos marcadores inflamatórios é o acompanhamento e prognóstico da evolução da doença. Os biomarcadores cardíacos incluem troponina de alta sensibilidade e BNP/nt-proBNP. Em relação aos marcadores de infecção associados à covid-19, podemos citar a procalcitonina e também o painel molecular para pneumonias, que detecta a presença das principais

bactérias, vírus e fungos associados a pneumonias. Este teste pode ser bastante útil, principalmente para o descalonamento de antibióticos em pacientes com covid-19 e suspeita de coinfeção³⁵.

1.3.1. Proteína C-reativa

Proteína C-reativa ou PCR é uma proteína plasmática reagente de fase aguda produzida pelo fígado. É um dos membros da família de proteínas pentraxina. Sua função fisiológica é se ligar à fosfocolina expressa na superfície de células mortas ou lesionadas (e alguns tipos de bactérias), para iniciar sua eliminação ao ativar o sistema complemento e células que fazem fagocitose (digerem outras células), funcionando como uma opsonina. É um indicador extremamente sensível de inflamação³⁶.

Estudo retrospectivo da Clínica Mayo revelou a associação entre PCR elevada e gravidade de moderada a acentuada da DC, doença ativa em colonoscopia e inflamação histológica. Em pacientes com sintomas de DC ativa e elevados valores de PCR, 86% exibiam evidências de atividade na colonoscopia, sugerindo que, em associação com a avaliação clínica, poderá ser suficiente para prever a inflamação ativa da mucosa intestinal. No entanto, em pacientes com DC que exibam valores persistentemente normais de PCR devido a polimorfismo genético, este deixa de ser útil na avaliação da atividade da doença, devendo-se usar outros marcadores como a calprotectina fecal³⁷.

1.3.2. Marcadores fecais

Os marcadores fecais são recursos importantes para o seguimento das DIIs, devido à sua especificidade diante do trato gastrointestinal³⁸. Com a instalação da inflamação na mucosa intestinal, proteínas inflamatórias, produtos leucocitários e os próprios leucócitos são liberados para o lúmen intestinal através da permeabilidade da mucosa³⁹. Desse modo, surgiu a necessidade de encontrar marcadores mais fáceis e rápidos de avaliar.

Hoje, os marcadores fecais mais usados são a calprotectina fecal e lactoferrina que são úteis no diagnóstico de DII, na avaliação da atividade da doença, previsão da recorrência bem como resposta à terapia, além do seu reduzido custo, entretanto, podem apresentar erros em casos de coleta e armazenamento inadequado das fezes. Outros fatores que podem interferir nos resultados são: uso de AINEs, pacientes com gastrite por *Helicobacter pylori*, presença de pólipos colônicos, DC restrita a um segmento do cólon, outras comorbidades. Os níveis mensurados dessas proteínas podem indicar que a doença esteja em atividade ou em remissão, mas não definem a gravidade em caso de atividade. Não está disponível no sistema único de saúde⁴⁰.

1.3.3. Utilidade de biomarcadores na avaliação da resposta terapêutica e da cicatrização da mucosa

O sucesso terapêutico na DC, avaliado através dos índices clínicos, tende a refletir o bem estar do paciente e a sua qualidade de vida em vez do grau de inflamação da mucosa³⁸. Existe evidência de que, a cicatrização da mucosa está associada com a remissão sustentada da atividade da doença e reduzida necessidade de cirurgia, tornando-se o seu atingimento o novo objetivo do tratamento das DIIs^{41, 42}.

Portanto, novos biomarcadores são necessários para prever com mais precisão o dano à mucosa. Na prática clínica usam-se marcadores sanguíneo, como o PCR, e fecal como a calprotectina. Em pesquisa, os tecidos mais comuns dos quais os biomarcadores já foram avaliados foram a mucosa intestinal, o tecido adiposo e o sangue periférico dos pacientes com DC. Em poucos casos foram avaliados em amostras de urina⁴¹.

O papel dos biomarcadores para a atividade da DC visa reduzir o custo e o tempo gasto para sua detecção, e também a necessidade de procedimentos invasivos para acessar a atividade da doença (como a ileocolonoscopia). Permitindo mudanças na estratégia terapêutica e, assim, evitando dano estrutural. A capacidade de prever o comportamento e o curso da doença, bem como identificar pacientes com risco de rápida progressão para complicações, pode evitar o uso de recursos invasivos e reduzir o impacto econômico da doença.

Há poucas pesquisas sobre o impacto do papel das quimiocinas e adipocinas no processo inflamatório da doença de Crohn do que sobre fatores inflamatórios, como citocinas ou outras proteínas secretadas. As quimiocinas e adipocinas podem ser secretadas por vários tipos de células e podem desempenhar um papel relevante na manutenção da inflamação na DC, seja quimioatraindo células do sistema imunológico para a área intestinal afetada (quimiocinas), ou exibindo propriedades pró e anti-inflamatórias que podem ser secretadas pelas células adiposas do tecido adiposo mesentérico afetado na DC (adipocinas)^{43,44}.

1.4. Migração celular e inflamação

As respostas imunes dependem da migração leucocitária do sangue para o tecido inflamado, para isso diferentes moléculas de adesão são necessárias. Na inflamação aguda os neutrófilos são os primeiros a migrarem para o local inflamado sendo chamados de primeira linha de defesa contra infecções, e esta migração depende de várias etapas⁴⁵.

Inicialmente, a fase do rolamento que se inicia com o contato dos leucócitos circulantes com as células do endotélio dos vasos sanguíneos, este momento é mediado por moléculas de adesão da família das selectinas. A importância destas moléculas favorece a interação e eficiente afinidade, tentando impedir o rompimento pela força de cisalhamento do sangue fluente. Outra classe de moléculas de adesão atuantes na migração celular são as integrinas, que no caso do trato gastrointestinal se tem a integrina $\alpha 4\beta 7$ expressada preferencialmente em linfócitos T auxiliares (*T helper*) alojados no intestino. As integrinas se apresentam em estado de baixa afinidade, e por isso, promovem a fase de adesão do processo migratório. O estado de alta afinidade é atingido pela sinalização das quimiocinas e com isso prosseguindo o processo de migração para a fase de diapedese, ou seja, a migração para o sítio inflamado começando com a diminuição da velocidade de rolamento dos leucócitos^{46, 47}.

Nesse contexto, uma das moléculas que fazem parte do processo de migração celular são as quimiocinas, são diversas e cada uma tem afinidade por diferentes receptores na membrana dos leucócitos, ou seja, elas favorecem a migração de diferentes subtipos celulares⁴⁸.

As quimiocinas são pequenas citocinas que podem ser produzidas pelo próprio endotélio e também por células dos tecidos, envolvidas, na migração, ativação e quimiotaxia das células; determinam as células que atravessam o endotélio e para quais tecidos elas devem migrar. Além disso, tem a capacidade de se ligarem a parte interna do endotélio a fim de ativar os leucócitos inativos^{49, 50}.

Na fase final da migração leucocitária caracterizada pela transpassagem endotelial, denominada diapedese, a interação com mais uma molécula, a molécula de adesão celular endotelial plaquetária (PECAM- 1), promove a formação de pseudópodos no leucócito o que faz as conexões celulares e com isso a transposição do endotélio. Enfim, dentro do tecido, o leucócito migra para o foco inflamatório, por quimiotaxia, seguindo positivamente pelo gradiente de concentração de quimiocinas dentro do tecido⁴⁶.

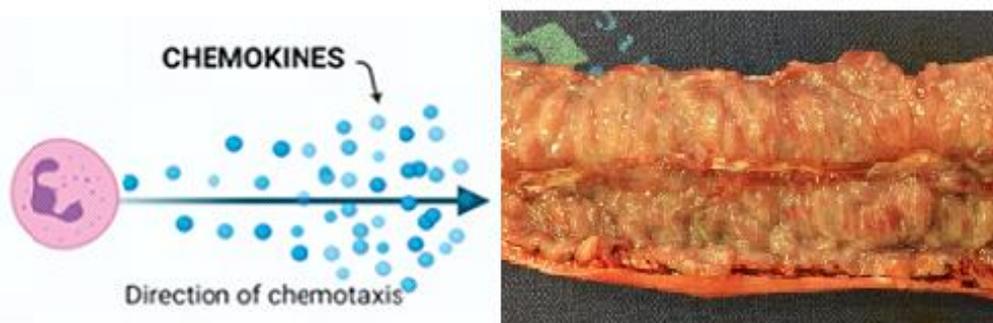


Figura 1: Quimiotaxia. Ilustração do processo de quimiotaxia promovido pelas quimiocinas e aspecto da mucosa intestinal acometida pela doença de Crohn (foto de peça cirúrgica aberta, mostrando úlcera serpiginosa longitudinal típica). (Ilustração elaborada pela autora, e foto do Serviço de Coloproctologia da Unicamp).

Contextualizando a inflamação na fisiopatologia da DC, se concebe que a exposição a um patógeno gerando uma resposta imunológica desregulada e associada a algum fator genético pode gerar a doença. A persistência deste processo inflamatório a classifica como crônica. Diante disso, é preciso esclarecer os principais pontos das imunidades inata e adquirida.

1.5. Imunidade

O sistema imunológico é composto por um conjunto de órgãos, células e moléculas com finalidade de combater agressões ao organismo e assim manter o equilíbrio homeostático. Ele é considerado eficaz quando consegue interpretar alterações no organismo e responder prontamente. Inicialmente o sistema imune deve identificar se a alteração é inerente à presença de algum antígeno estranho ou se seria um estímulo imune com origem no hospedeiro, e isto é realizado pelos leucócitos do sistema imune inato^{51, 52}. Em seguida, o sistema imune interpreta e junta diversos sinais para definir qual conjunto de células deve atuar com a finalidade de eliminar a ameaça e retornar ao estado homeostático⁵³.

1.5.1. Imunidade inata

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa contra as infecções microbianas. Constitui uma resposta rápida, se desenvolve em minutos ou horas, é inespecífica e não apresenta memória imunológica⁵⁴. Está presente desde o nascimento, e é considerada um evento central na patogênese da DII⁵⁵. Os dois tipos principais de células que participam da imunidade inata são os macrófagos e as células dendríticas⁵⁴.

A imunidade inata está presente em todos os organismos multicelulares, é inespecífico e não confere memória imunológica, no entanto é rápido e essencial no combate e eliminação de quase a totalidade dos patógenos⁵⁴.

Quanto ao ambiente intestinal normal, os macrófagos são condicionados pelo microambiente mucoso a expressar um fenótipo não inflamatório. Por outro lado, no intestino com DII, os macrófagos da mucosa revelam um fenótipo ativado e são heterogêneos⁵⁵.

No TGI, a imunidade inata é representada por barreiras anatômicas e fisiológicas como mucosa, enzimas secretadas, pH e temperatura⁵⁴.

1.5.2. Imunidade adquirida

A imunidade adquirida representa a segunda linha de defesa contra micróbios invasores e uma variedade de outros antígenos, ela se desenvolve no prazo de algumas horas a vários dias, é antígeno-específica e apresenta memória imunológica. As células envolvidas são as células B (imunidade humoral) e as células T (imunidade celular). A produção de anticorpos mediada por células B na DII ativa é aumentada, tanto em nível de circulação como de mucosa⁵⁶. As principais características das respostas adquiridas são: especialidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância aos componentes do próprio organismo⁵⁷.

Na DII, a resposta imune adquirida é mediada por linfócito T e, anormalmente, essas células T ativadas levam à inflamação através da liberação de citocinas e quimiocinas, que tem efeitos adicionais no sistema imune inato e adaptativo⁵⁸.

1.6. Quimiocina

As quimiocinas fazem parte de uma família especializada de citocinas, que funcionam como potentes mediadores ou reguladores da inflamação, pela habilidade de recrutar e ativar subpopulações específicas de leucócitos. Até a primeira década dos anos 2000, 50 tipos de quimiocinas foram identificadas. Algumas são consideradas pró-inflamatórias e sua liberação pode ser induzida durante uma resposta imune em um sítio de inflamação do intestino, como na DII. Outras são consideradas homeostáticas e estão envolvidas no controle de migração celular durante o desenvolvimento ou manutenção dos tecidos^{59, 60}. As quimiocinas estimulam o movimento dos leucócitos e regulam a migração destes do sangue para os tecidos, são citocinas quimiotáticas, além de estimular a produção de novas citocinas e auxiliar em diferenciações celulares. São envolvidas em reações inflamatórias e produzidas por leucócitos ou células residentes do local da inflamação, em resposta a estímulos externos. As quimiocinas que regulam o tráfego celular através dos tecidos são produzidas constitutivamente por várias células nesses tecidos⁴⁶. Pertencem à família de pequenas proteínas (8-10 kDa) que desempenham um papel importante na ativação e recrutamento de leucócitos, são produzidas por células T, macrófagos e neutrófilos. São divididas em quatro

subfamílias, XC, CC, CXC e CX₃C onde C representa a cisteína e X ou X₃ representam um ou três aminoácidos. Também podem ser representadas pelas letras do alfabeto grego α , β , γ e δ , respectivamente, embora esta denominação seja menos comum⁶¹.

Os receptores das quimiocinas são expressos de forma diferenciada por todos os leucócitos e podem ser divididos em dois grupos: receptores de quimiocina acoplados à proteína G (proteínas envolvidas na transdução de sinais celulares) e os receptores atípicos de quimiocina, que parecem formar gradientes de quimiocina e reduzir a inflamação ao sequestrarem as quimiocinas de uma forma que não depende da proteína G⁶².

Geralmente, as quimiocinas CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11 e CCL13 são classificadas como inflamatórias, enquanto as quimiocinas CCL18 CCL19, CCL21, CCL25 e CCL27 são homeostáticas. As quimiocinas CCL1, CCL17, CCL20 e CCL22 têm dupla função inflamatória e homeostática, enquanto as quimiocinas CCL14, CCL15, CCL16 e CCL23 estão relacionadas ao plasma ou às plaquetas⁶³. O Quadro 1 expõe as principais quimiocinas do grupo CC, seus receptores e funções imunes⁶⁴.

As quimiocinas foram consideradas por sua sigla (CCL, CXCL, CX₃CL) ou seus "nomes originais". Alguns artigos desta RS conduziram estudos baseados nos receptores de quimiocinas.

Quadro 1. Quimiocinas: CC, receptores e função imune.

Quimiocina	Outros nomes	Receptor	Função imune
CCL1	I-309	CCR8	Tráfego de Th2 e Treg
CCL2	MCP-1	CCR2	Tráfego de monócito
CCL3	MIP-1a	CCR1, CCR5	Migração macrófago NK; interação célula T/DC
CCL4	MIP-1b	CCR5	Migração macrófago NK; interação célula T/DC
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	Migração macrófago NK; interação célula T/DC
CCL6	C-10	Desconhecido	?
CCL7	MCP-3	CCR2, CCR3	Mobilização de monócito
CCL8	MCP-2	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5	Resposta Th2
CCL9	MIP-1g	Desconhecido	?
CCL10	MIP-1g	Desconhecido	?
CCL11	Eotaxina	CCR3	Migração de eosinófilo e basófilo
CCL12	MCP-5	CCR2	Tráfego de monócito
CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3, CCR5	Resposta Th2
CCL14	HCC-1	CCR1	?
CCL15	HCC-2	CCR1, CCR3	?
CCL16	HCC-4	CCR1, CCR2, CCR5	?
CCL17	TARC	CCR4	Resposta Th2, migração de célula Th2, Treg e <i>homing</i> (endereçamento) para pulmão e pele
CCL18	PARC	CCR8	Resposta Th2, marcador AAM e <i>homing</i> (endereçamento) para pele Célula T/DC com <i>homing</i>
CCL19	MIP-3b	CCR7	(endereçamento) para linfonodo Resposta Th17, célula B e DC com
CCL20	MIP-3a	CCR6	<i>homing</i> (endereçamento) para tecido linfoide associado ao intestino
CCL21	SLC	CCR6, CCR7	Célula T e DC com <i>homing</i> (endereçamento) para linfonodo
CCL22	MDC	CCR4	Resposta Th2, migração de célula Th2, migração de T reg
CCL23	MIP-3	Desconhecido	?
CCL24	Eotaxina-2	CCR3	Migração de eosinófilo e basófilo
CCL25	TECK	CCR9	<i>Homing</i> (endereçamento) de célula T para intestino, migração de timócito
CCL26	Eotaxina-3	CCR3, CX3CR1	Migração de eosinófilo e basófilo
CCL27	CTAK	CCR10	Célula T com <i>homing</i> (endereçamento) para pele
CCL28	MEC	CCR3, CCR10	Célula T e plasmócitos de IgA com <i>homing</i> (endereçamento) mucosa

Fonte: Murphy et al.⁶⁴

1.7. Adipocina

Os pacientes acometidos pela DC podem ter diferentes fenótipos nutricionais, em geral são eutróficos a emagrecidos. Entretanto há características em comum quanto ao tecido adiposo mesenterial, este também conhecido como envoltório de gordura que se dispõe no entorno dos órgãos do abdome. Nesses pacientes, há espessamento da gordura mesenterial próximo à área inflamada, bem como infiltrado de macrófagos e de células T, fibrose e inflamação perivascular.

Yamamoto et al.⁴⁹ em 2005 estudaram a hipertrofia do tecido adiposo e questionaram se seria uma barreira do processo inflamatório ou fator que mantém a inflamação. Em 2006, Karmiris et al.⁶⁵ estudaram sobre o tecido adiposo como fonte de moléculas bioativas com ação local e/ou sistêmica, e estas moléculas seriam as adipocinas⁶⁶.

Anos depois, em 2012, Leal e colaboradores encontraram que a redução da autofagia no tecido adiposo mesenterial nos pacientes com DC pode ser um fator de manutenção da resposta inflamatória. Outra característica é o aumento do número de adipócitos em 4 vezes nos acometidos pela DC.⁶⁷

As adipocinas, ou adipocitocinas (do grego *adipo-*, gordura; *bitos-*, célula; e, *kinos*, movimento) são citocinas, proteínas sinalizadoras celulares secretadas pelo tecido adiposo, a primeira descrita foi a leptina em 1994⁶⁷. E a partir disso, outras foram identificadas, como exemplo, adiponectina, grelina, IL-6, visfatina, TNF-alfa, resistina, PAI-1 e omentina^{67,68}.

As adipocinas identificadas e classificadas com base nos processos que regulam: homeostase lipídica, função imunológica, sensibilidade à insulina, controle da pressão arterial, homeostase, balanço energético e apetite⁶⁹. Sobre a patogênese da DC, em 2005 já se falava no papel da leptina em aumentar a secreção de citocinas pró-inflamatórias como as TNF- α e IL-6 em humanos. E também, em modelos experimentais, com inflamação intestinal induzida por ácido trinitrobenzeno sulfônico, mostrou aumento sérico de leptina⁷⁰.

Estudos já exploram as possibilidades do processo inflamatório da DC ter relação com a secreção de adipocinas, como Rodrigues e colaboradores em 2012 demonstram que pacientes sem manifestação clínica ou endoscópica de atividade da DC, mostraram inflamação do tecido adiposo mesenterial próximo à área afetada em espécimes cirúrgicos. Assim como pacientes com DC em atividade em

comparação com aqueles em remissão demonstraram diferença de expressão de adiponectina, os níveis eram mais baixos em paciente com atividade da DC⁷¹.

As adipocinas são capazes de atuar sobre diversos processos fisiológicos e fisiopatológicos e sua produção pode ser regulada por estímulos inflamatórios e mediante condições de hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos, encontrando-se tradicionalmente alterada em quadros de obesidade e síndrome metabólica^{65, 72-74}. O processo inflamatório deflagrado pela DC pode também afetar a expressão de adipocinas nos tecidos acometidos⁷¹.

Diante do exposto, considerando as dificuldades e invasibilidade dos exames atualmente disponíveis para rastreamento da DC, custo, e a pouca relação da gravidade da doença com níveis de marcadores fecais, realizamos uma revisão sistemática (RS) procurando evidências na literatura sobre o papel das quimiocinas e adipocinas como marcadores para a atividade da DC, com vistas a futuras aplicações na prática clínica.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Encontrar evidências na literatura sobre o papel das quimiocinas e adipocinas como marcadores para a atividade da DC.

2.2 Objetivos específicos

1- Determinar se quimiocinas e adipocinas são potenciais biomarcadores menos invasivos.

2- Identificar quais tipos de amostras foram analisadas.

3- Identificar os critérios utilizados para definir atividade da DC.

3. JUSTIFICATIVA

A DC pela sua característica de doença crônica demanda seguimento rigoroso com consultas e exames complementares, assim, métodos menos invasivos e que reduzam o tempo para detectar a atividade da doença, podem antecipar mudanças na estratégia terapêutica. Com isso, se destacaria em evitar complicações graves, prever o comportamento e o curso da doença e identificar pacientes com risco de rápida progressão para complicações.

4. METODOLOGIA

Este estudo foi realizado por meio de revisão bibliográfica sistemática da literatura publicada e por isso não houve necessidade de aprovação pelo comitê de ética. Conforme parecer de dispensa de apresentação de projeto de pesquisa para avaliação do sistema CEP/CONEP. SIGAD: Of. CEP nº 040/2021 (Anexo 1).

4.1. Estratégias para construção da metodologia

Foi escolhida a metodologia PICO, um acrônimo o qual as letras significam P paciente, I intervenções, C comparadores e O *outcome* (desfecho). Com a definição dos itens do acrônimo se formula a pergunta e conseqüentemente o motivo da busca a ser realizada.

4.1.1. Metodologia PICO aplicada

A pergunta a ser respondida pela Revisão Sistemática (RS): Quimiocinas e adipocinas podem ser biomarcadores da atividade da Doença de Crohn?

De acordo com metodologia PICO, o quadro 2 sintetiza os principais aspectos de interesse para as RS.

Quadro 2: População, intervenções, comparadores e parâmetros de resultados usados para a revisão sistemática.

População	Pacientes com doença de Crohn
Intervenções	Estudos demonstrando populações com doença de Crohn com atividade da doença inferida pela expressão de quimiocinas e / ou adipocinas
Comparadores	Quimiocinas e/ou adipocinas com atividade da doença
Desfechos	Estudos demonstram que a população de pacientes com doença de Crohn com atividade da doença inferida pela expressão de quimiocinas e/ou adipocinas.

4.2. Critérios de Inclusão

Os seguintes critérios foram adotados para a inclusão dos estudos na RS:

- Estudos em humanos;
- População acometida por DC;
- Estudos que compararam populações de DC em atividade e em remissão.
- Critérios considerados definidos após a identificação dos artigos: índices clínicos, endoscópicos, radiológicos e calprotectina fecal;
- Estudos que analisaram quimiocinas e/ou adipocinas como potencial biomarcador da DC.

4.3. Critérios de Exclusão

Estudos que apresentaram alguns dos critérios abaixo não foram incluídos nesta RS:

- Estudos do tipo Revisão;
- População não acometida por DC;

4.4. Tipo do estudo

É de uma RS executada com comparação de todas as evidências empíricas que se enquadram nos critérios de elegibilidade especificados, para responder a uma questão específica: “Quimiocinas e adipocinas como marcadores de atividade da doença de Crohn”.

Algumas etapas fundamentais: definição da questão de pesquisa, das bases de dados, do intervalo de busca; detalhamento dos elementos de busca, descritores, busca extensa e ordenada nas bases de dados, critérios de inclusão e exclusão, escolha dos artigos, avaliação da elegibilidade e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão^{75, 76}.

4.5. Estratégia de Busca, Triagem e Extração de Dados

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas nesta RS:

- Metodologia para pesquisa nas bases de dados;
- Busca por revisões já realizadas no tema

Em 7 de julho de 2020 foi realizada uma pesquisa no sistema PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews (figura 2) que é um banco de dados internacional público de protocolos de revisão sistemática, mantida pelo *Centre of Reviews and Dissemination*, da Universidade de York, e financiada pelo *National Institute for Health Research* (NIHR). Não foram encontrados RS no tema.

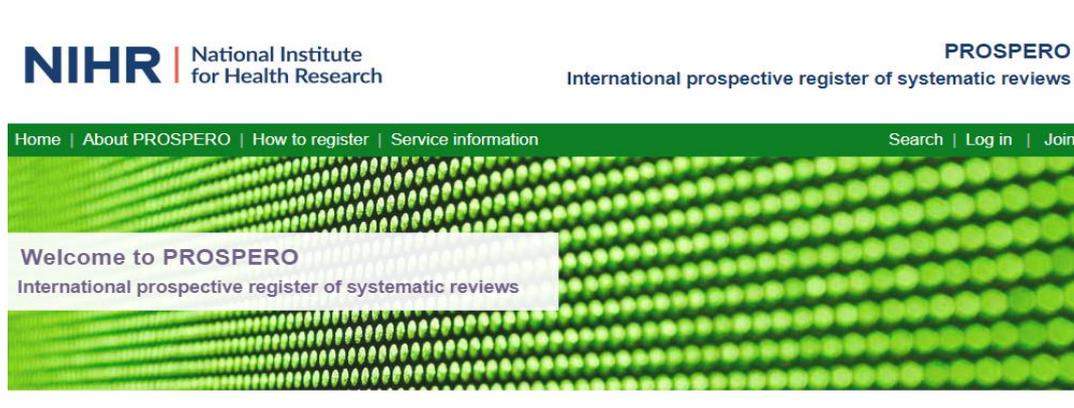


Figura 2: Página eletrônica do PROSPERO.

4.5.1. Descritores utilizados na estratégia de busca

As palavras-chave "doença de Crohn", "quimiocinas", "adipocinas", "biomarcadores" e "inflamação" foram escolhidas após leitura de material relacionado ao tema pesquisado. Para ampliar e orientar a busca, foi realizada associação dos descritores por meio dos operadores booleanos "OR" e "AND". Os operadores booleanos "OR" e "AND" foram utilizados para adicionar ou restringir a busca, conforme segue: "Doença de Crohn AND Biomarcadores AND (Quimiocinas OR Adipocinas) AND Inflamação".

4.5.2. Bases de dados pesquisadas

PUBMED, PUBMED PM C, BVS-BIREME, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, EMBASE, COCHRANE, EBSCOHOST, PROQUEST e ENDNOTE WEB, foram as bases de dados pesquisadas e que se encontram no Quadro 3.

Quadro 3: Bases de dados e os descritores utilizado para a RS.

Bases de dados	Vocabulário dos assuntos	Descritores e termos livres usados na estratégia de pesquisa				
		1	2	3	4	5
PUBMED	Mesh Medical Subject Headings	“Crohn’s Disease”	Biomarkers	Chemokines	Adipokines	Inflammation
PUBMED PMC	Mesh Medical Subject Headings	“Crohn’s Disease”	Biomarkers	Chemokines	Adipokines	Inflammation
BVS/ BIREME	DeCS	“Crohn’s Disease” “Enfermeda d de Crohn” “Doença de Crohn”	Biomarkers Biomarcadores Biomarcadores	Chemokines Quimiocinas Quimiocinas	Adipokines Adipoquinas Adipocinas	Inflammation Inflamación Inflamação
EBSCOHOST	Mesh	“Crohn’s Disease”	Biomarkers	Chemokines	Adipokines	Inflammation
SCOPUS	Mesh	“Crohn’s Disease”	Biomarkers	Chemokines	Adipokines	Inflammation
WEB OF SCIENCE	Mesh	“Crohn’s Disease”	Biomarkers	Chemokines	Adipokines	Inflammation
EMBASE	Emtree	“Crohn’s Disease”	Biomarkers	Chemokines	Adipokines	Inflammation

4.5.3. Seleção dos estudos para análise integral

A busca dos artigos foi realizada em conjunto com a equipe de bibliotécários especialistas da faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, foi conduzida busca sistemática em bases de dados disponíveis com última busca em 29 de julho de 2020.

Para a escolha dos estudos e exportação dos dados, foi utilizado o sistema *Rayyan* que é um software gratuito desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), uma ferramenta para auxiliar no arquivamento, organização e seleção de artigos. Esta ferramenta pode ser utilizada em computador, tablet ou aparelhos celulares⁷⁷.

Publicações dos anos de 2002 a 2020 foram incluídas no estudo. A busca final nas bases de dados selecionadas foi realizada em 29 de julho de 2020, com 344 artigos identificados nos idiomas inglês, espanhol e português.

A seleção dos artigos publicados no sistema *Rayyan* foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foi feita a leitura dos títulos e resumos por dois revisores Juliana Delgado Campos Mello e Luis Eduardo Miani Gomes, de forma autônoma e independente, sendo um terceiro revisor, Natália Souza Nunes Siqueira, responsável por analisar e decidir sobre a inclusão ou exclusão do artigo considerando os critérios definidos, principalmente em relação àqueles que apresentassem quadro contraditório e conflitante decisão, nesta etapa foram incluídos 221 artigos. Na segunda etapa foi feita a leitura na íntegra destes artigos da mesma forma descrita anteriormente, os mesmos dois revisores citados acima de forma independente e autônoma e o terceiro revisor para definição de conflito na decisão de inclusão do artigo, assim chegamos ao número final de 20 artigos para passarem pela extração dos dados, terceira etapa realizada através do *Rayyan*.

Esta RS está alinhada com a recomendação “Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises” (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA), descrita em uma revisão em 2015⁷⁸.

Avaliamos vários aspectos de cada estudo, incluindo o tipo de quimiocina/adipocina que foram investigados, os indivíduos, a origem das amostras (sangue periférico, biópsias intestinais, urina), ano de publicação, critérios para atividade da doença e se a avaliação de quimiocina/adipocina apresentaram resultados significativos (Tabelas 1 a 4). A Figura 3 ilustra as principais variáveis obtidas em cada estudo incluído na RS.

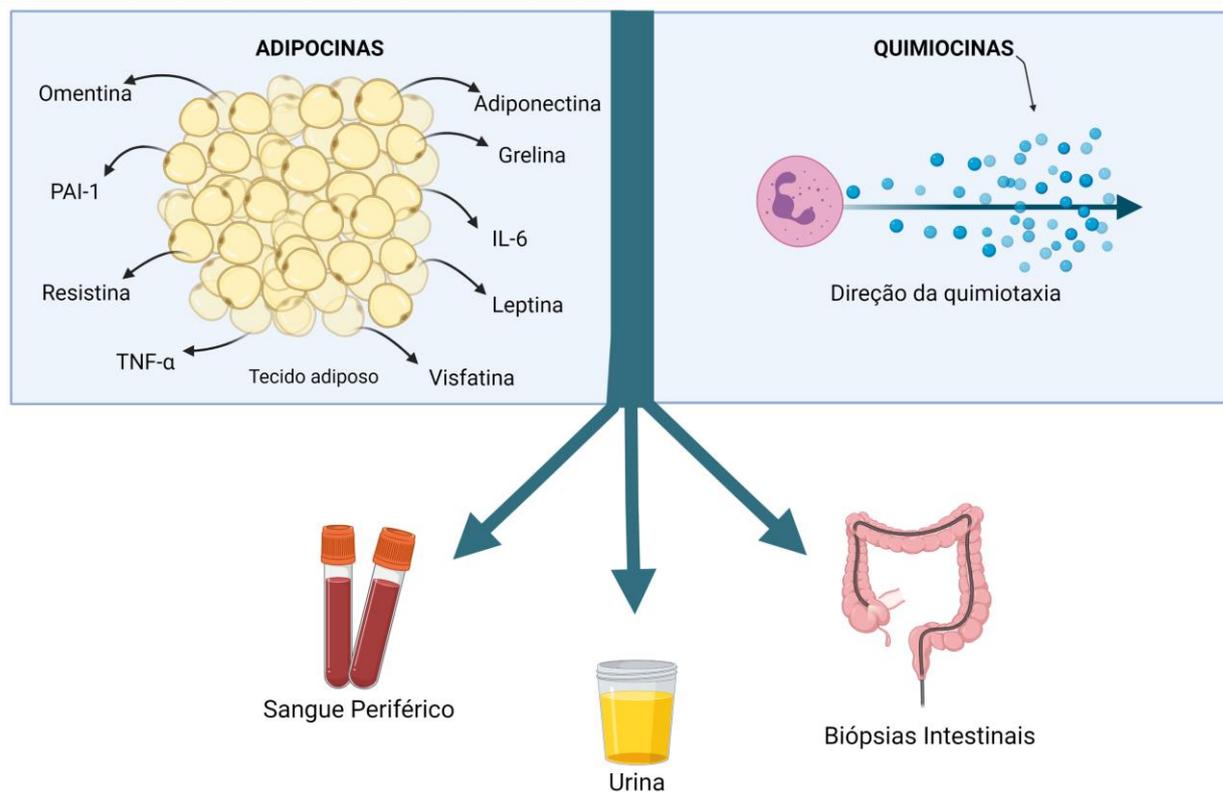


Figura 3: Desenho esquemático das adipocinas, quimiocinas, e tipo de amostras analisadas nos estudos que foram incluídos na revisão sistemática. (Elaborado pela autora)

5. RESULTADOS

5.1. Pesquisa de literatura e características de estudo

O minucioso processo de busca foi realizado em nove bases de dados no mês de julho de 2020 resultou na recuperação imediata de 495 referências potencialmente relevantes no período de 2002 a 2020.

No total foram recuperados 495 artigos. Estes artigos foram inseridos na plataforma EndNote™ (<https://endnote.com/>) e 151 artigos foram excluídos de forma automática por duplicidade.

Dos estudos identificados foram em número 62 no PUBMED, 03 no PUBMED PMC, 31 no BVS/BIREME, 41 no EBSCOHOST, 68 no SCOPUS, 10 no WEB OF SCIENCE, 207 no EMBASE, zero no COCHRANE LIBRARY, 73 no PROQUEST e, após a exclusão das duplicidades, resultou em 344 artigos para serem analisados. Após seguiu-se as etapas do fluxograma da pesquisa e seleção dos artigos (figura 4), obteve-se 20 estudos pertinentes para a análise interpretativa atendendo aos critérios de elegibilidade.

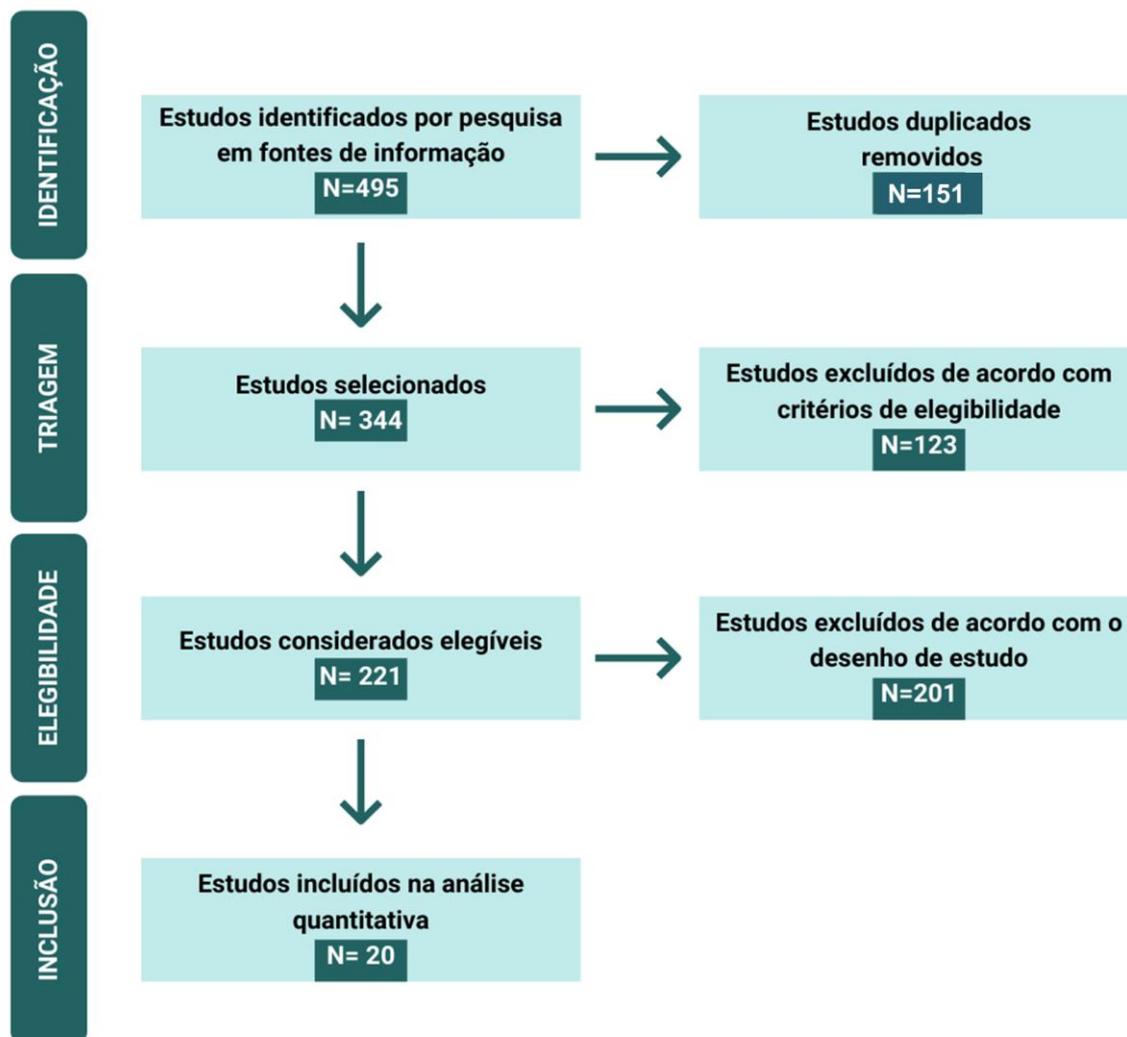


Figura 4: Fluxograma da Pesquisa.

As referências escolhidas incluídas na RS são apresentadas nas seguintes Tabelas 1 a 4.

Tabela 1: Quimiocinas estudadas nesta Revisão Sistemática.

QUIMIOCINA	NOME ORIGINAL	RECEPTOR	GENE	ARTIGO	AMOSTRAS
CCL2	MCP-1	CCR2	Scya2	Bourgonje et al. ⁷⁹ / Christophi et al. ⁸⁰	Sangue Periférico / Mucosa Intestinal
CCL3	MIP-1 α	CCR1/CCR5	Scya3	Bourgonje et al. ⁷⁹	Sangue Periférico
CCL4	MIP-1 β	CCR5	Scya4	Bourgonje et al. ⁷⁹	Sangue Periférico
CCL11	Eotaxin-1	CCR3	Scya11	Bourgonje et al. ⁷⁹ / Bourgonje et al. ⁸¹	Sangue Periférico / Sangue Periférico
CCL17	TARC	CCR4	Scya17	Bourgonje et al. ⁷⁹	Sangue Periférico
CCL20	LARC/Exodus-1	CCR6	Scya20	Christophi et al. ⁸⁰	Sangue Periférico
CCL22	MDC	CCR4	Scya22	Bourgonje et al. ⁷⁹	Sangue Periférico
CCL26	Eotaxin-3	CCR3	Scya26	Bourgonje et al. ⁷⁹ / Bourgonje et al. ⁸¹	Sangue Periférico
CXCL1	GRO α	CXCR2	Scyb1	Hong et al. ⁸² / Leal et al. ⁸³	Mucosa Intestinal / Mucosa Intestinal
CXCL3	GRO3, MIP-2 β	CXCR2	Scyb2	Leal et al. ⁸³	Mucosa Intestinal
CXCL8	IL-8	CXCR1 CXCR2	Scyb8	Arsenescu et al. ⁸⁴ / Boland et al. ⁸⁵ Bourgonje et al. ⁸¹ / Brand et al. ⁸⁶ Bruno et al. ⁸⁷ / Christophi et al. ⁸⁰ Taha et al. ⁸⁸ / Yarur et al. ⁸⁹	Mucosa Intestinal / Mucosa Intestinal Sangue Periférico / Mucosa Intestinal Mucosa Intestinal / Mucosa Intestinal Urina / Sangue Periférico
CXCL10	IP-10	CXCR3	Scyb10	Boland et al. ⁸⁵ / Bourgonje et al. ⁷⁹ Christophi et al. ⁸⁰ / Grip et al. ⁹⁰	Mucosa Intestinal / Sangue Periférico Mucosa Intestinal / Sangue Periférico
CX3CL1	Fractalkine	CX3CR1	Scyd1	Brand et al. ⁸⁶	Mucosa Intestinal

Tabela 2: Complementação de informações sobre as quimiocinas estudadas nesta Revisão Sistemática.

QUIMIOCINA	ANO	CRITÉRIO PARA ATIVIDADE DE DOENÇA	É UM POTENCIAL BIOMARCADOR?
CCL2	2018 ⁷⁹ / 2012 ⁸⁰	Níveis de Calprotectina fecal / Histológico	NÃO / SIM ($p < 0.05$)
CCL3	2018 ⁷⁹	Níveis de Calprotectina fecal	NÃO
CCL4	2018 ⁷⁹	Níveis de Calprotectina fecal	NÃO
CCL11	2018 ⁷⁹ / 2019 ⁸¹	Níveis de Calprotectina fecal / Endoscópico	NÃO / NÃO
CCL17	2018 ⁷⁹	Níveis de Calprotectina fecal	NÃO
CCL20	2012 ⁸⁰	Histológico	SIM ($p < 0.05$)
CCL22	2018 ⁷⁹	Níveis de Calprotectina fecal	NÃO
CCL26	2018 ⁷⁹ / 2019 ⁸¹	Níveis de Calprotectina fecal / Endoscópico	NÃO / NÃO
CXCL1	2017 ⁸² / 2014 ⁸³	Endoscópico / Endoscópico	SIM ($p < 0.001$) / SIM ($p < 0.05$)
CXCL3	2014 ⁸³	Endoscópico	SIM ($p < 0.05$)
CXCL8	2008 ⁸⁴ / 2015 ⁸⁵	Endoscópico / Endoscópico	SIM ($p = 0.002$) / SIM ($p < 0.05$)
	2019 ⁸¹ / 2006 ⁸⁶	Endoscópico / Endoscópico	SIM ($p < 0.05$) / SIM ($p < 0.05$)
	2015 ⁸⁷ / 2012 ⁸⁰	Endoscópico / Histológico	NÃO / NÃO
	2002 ⁸⁸ / 2016 ⁸⁹	Clínico / Histológico	SIM ($p = 0.001$) / NÃO
CXCL10	2015 ⁸⁵ / 2018 ⁷⁹	Endoscópico / Níveis de Calprotectina fecal	SIM ($p < 0.05$) / NÃO
	2012 ⁸⁰ / 2009 ⁹⁰	Histológico / Níveis de Calprotectina fecal	SIM ($p < 0.05$) / NÃO
CX3CL1	2006 ⁸⁶	Endoscópico	SIM ($p = 0.02$)

Tabela 3: Adipocinas estudadas nesta Revisão Sistemática.

ADIPOCINA	ARTIGOS	AMOSTRAS
ADIPONECTINA	Karahman et al. ⁹¹ / Karmiris et al. ⁹² / Karmiris et al. ⁶⁵ / Rodrigues et al. ⁷¹ / Theocharidou et al. ⁹³	Sangue Periférico / Sangue Periférico / Sangue Periférico / Biópsia Tec. Mesenterial / Sangue Periférico
LEPTINA	Karahman et al. ⁹¹ / Karmiris et al. ⁹² / Karmiris et al. ⁶⁵ / Rodrigues et al. ⁷¹ / Trejo-Vazquez et al. ⁹⁴	Sangue Periférico / Sangue Periférico / Sangue Periférico / Biópsia Tec. Mesenterial / Sangue Periférico
OMENTINA-1	Yin et al. ⁹⁵	Sangue Periférico
PAI-1	Trejo-Vazquez et al. ⁹⁴	Sangue Periférico
RESISTINA	Karmiris et al. ⁹² / Karmiris et al. ⁶⁵ / Konrad et al. ⁹⁶ / Theocharidou et al. ⁹³ / Trejo-Vazquez et al. ⁹⁴	Sangue Periférico / Sangue Periférico / Sangue Periférico / Sangue Periférico / Sangue Periférico
VISFATINA	Trejo-Vazquez et al. ⁹⁴	Sangue Periférico
GRELINA	Karmiris et al. ⁶⁵ / Trejo-Vazquez et al. ⁹⁴	Sangue Periférico / Sangue Periférico
IL-6	Boland et al. ⁸⁵ / Bourgonje et al. ⁷⁹ / Bourgonje et al. ⁸¹ / Christophi et al. ⁸⁰ / Leal et al. ⁸³ / Yarur et al. ⁸⁹	Mucosa Intestinal / Sangue Periférico / Sangue Periférico / Mucosa Intestinal / Mucosa Intestinal / Sangue Periférico
TNF-α	Boland et al. ⁸⁵ / Bourgonje et al. ⁸¹ / Christophi et al. ⁸⁰ / Yarur et al. ⁸⁹	Mucosa Intestinal / Sangue Periférico / Mucosa Intestinal / Sangue Periférico

Tabela 4 Complementação de informações sobre as adipocinas estudadas nesta Revisão Sistemática.

ADIPOCINA	ANO	CRITÉRIO PARA ATIVIDADE DE DOENÇA	É UM POTENCIAL BIOMARCADOR?
ADIPONECTINA	2017 ⁹¹ / 2007 ⁹² / 2006 ⁶⁵ / 2012 ⁷¹ / 2016 ⁹³	Clínico / Clínico / Clínico / Endoscópico / Clínico	NÃO / NÃO / NÃO SIM (p<0.01) / NÃO
LEPTINA	2017 ⁹¹ / 2007 ⁹² / 2006 ⁶⁵ / 2012 ⁷¹ / 2018 ⁹⁴	Clínico / Clínico / Clínico / Endoscópico / Endoscópico	NÃO / NÃO / NÃO NÃO / SIM (p<0.001)
OMENTINA-1	2014 ⁹⁵	Clínico	SIM (p=0.012)
PAI-1	2018 ⁹⁴	Endoscópico	NÃO
RESISTINA	2007 ⁹² / 2006 ⁶⁵ / 2007 ⁹⁶ / 2016 ⁹³ / 2018 ⁹⁴	Clínico / Clínico / Clínico / Clínico / Endoscópico	SIM (p=0.004) / NÃO / SIM(p=0.02) SIM(p=0.014) / NÃO
VISFATINA	2018 ⁹⁴	Endoscópico	NÃO
GRELINA	2006 ⁶⁵ / 2018 ⁹⁴	Clínico / Endoscópico	NÃO / NÃO
IL-6	2015 ⁸⁵ / 2018 ⁷⁹ 2019 ⁸¹ / 2012 ⁸⁰ 2014 ⁸³ / 2016 ⁸⁹	Endoscópico / Níveis de Calprotectina Fecal/ Endoscópico / Histológico Endoscópico / Histológico	SIM(p<0.05) / SIM(p<0.01) SIM(p<0.05) / SIM(p<0.05) SIM(p<0.05) / SIM(p=0.004)
TNF-α	2015 ⁸⁵ / 2019 ⁸¹ 2012 ⁸⁰ / 2016 ⁸⁹	Endoscópico / Endoscópico Histológico / Histológico	SIM(p<0.05) / SIM(p<0.05) SIM(p<0.05) / SIM (p<0.002)

5.2. Quimiocinas e adipocinas como marcadores significativos para a atividade da doença de Crohn

Entre os vinte artigos selecionados, seis (30%) abordaram apenas quimiocinas^{71, 84,82} e oito (40%) apenas adipocinas^{71, 65,95} como biomarcadores potenciais para a atividade da DC. Seis referências mencionaram os dois tipos de citocinas^{79,80,81,83,85,89}.

As amostras foram obtidas de sangue periférico (60%), mucosa intestinal (40%) e um estudo avaliou amostra de urina (5%). Este último analisou o sangue periférico e a mucosa intestinal simultaneamente. A avaliação da atividade da DC foi heterogênea, considerando os principais critérios, com índice endoscópico (40%), índice clínico (40%), nível de calprotectina fecal (10%) e parâmetros histológicos (10%). Dos sete artigos que avaliaram mucosa intestinal, um analisou fragmentos de mucosa intestinal obtidos durante cirurgia⁸³ e os demais artigos analisaram mucosa intestinal através de biópsias de colonoscopia^{80,82-87}.

Entre as adipocinas, todas foram testadas em sangue periférico e 44,4% também em mucosa intestinal. Adiponectina, leptina, IL-6 e TNF- α foram testados em mais de um tipo de amostra, como sangue periférico e mucosa intestinal. Enquanto a porcentagem entre os estudos da quimiocina foi de 76,9% no sangue periférico, 46,1% na mucosa intestinal e 7,6% na amostra de urina. CCL2, CXCL8 e CXCL10 foram testados em sangue periférico e mucosa intestinal em diferentes estudos.

CXCL8 foi a quimiocina mais estudada (oito estudos), e os resultados foram controversos, com 62,5% (cinco estudos) mostrando uma associação significativa com a atividade de DC ($p = 0,002$; $p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$; $p = 0,001$ respectivamente)^{84,86-88,92}.

Quatro grupos de pesquisadores exploraram CXCL10 e 50% o identificaram como um biomarcador potencial ($p < 0,05$)^{80,85}. CCL11 e CCL26 foram considerados por dois artigos cada e eles não mostraram resultados significativos^{79,80}.

CCL2 foi explorado em dois estudos, um deles positivamente correlacionado com a atividade da doença ($p < 0,05$)⁸⁰. CXCL1 também foi incluído em dois estudos, com resultados significativos em ambos ($p = 0,001$; $p < 0,05$)^{82,83}.

Apenas três referências estudaram CX3CL1, CCL20 e CXCL3 separadamente, com correlação positiva com os critérios de inflamação adotados ($p = 0,02$; $p < 0,05$; $p < 0,05$, respectivamente)^{86,91,93}. CCL3, CCL4, CCL17 e CCL22 também foram explorados em um artigo cada, mas sem resultados significativos⁷⁹.

Houve mais estudos que abordaram as adipocinas do que as quimiocinas. A IL-6 foi estudada em seis estudos e todos mostraram como um potencial biomarcador de inflamação na DC ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$; $p = 0,004$, respectivamente)^{79,80,81,83,85,89}.

Cinco estudos exploraram os níveis de adiponectina, apenas um com resultado significativo ($p < 0,01$), ao comparar DC ativa com controles saudáveis^{65,71,83,91-93}. A resistina e a leptina foram investigadas em outros cinco trabalhos. Resistina apresentou 60% (três) dos estudos que demonstraram p-valor significativo ($p = 0,04$; $p = 0,02$; $p = 0,014$, respectivamente)^{65,93,96}. Enquanto a leptina apresentou apenas um com resultado significativo ($p < 0,01$)⁹⁴. Todas as quatro referências sobre TNF- α mostraram-no como um biomarcador de atividade potencial para DC ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,05$; $p < 0,002$)^{80,81,85,89}. Um estudo explorou a omentina e confirmou p de significância igual a 0,012⁹⁵. A grelina foi avaliada em dois estudos, PAI-1 e visfatina em um, todos sem resultados significativos^{65,94}. A Figura 5 mostra os biomarcadores potenciais para a doença de Crohn ativa.

Potenciais biomarcadores de atividade da doença de Crohn

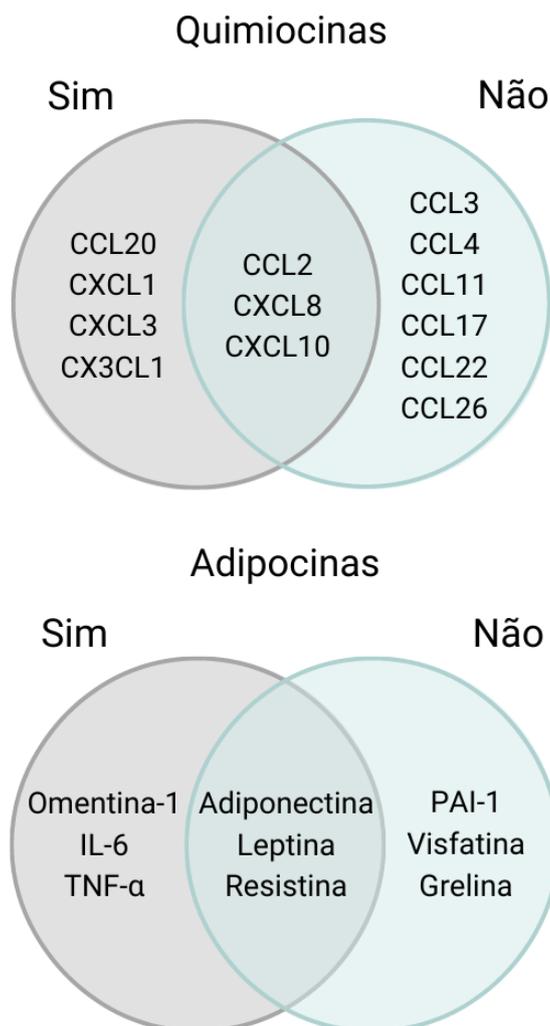


Figura 5: Diagrama de Venn: Potenciais biomarcadores de atividade da doença de Crohn extraídos dos artigos incluídos na RS. (Elaborado pela autora). ^{65,71,79-96}

6. DISCUSSÃO

Os tópicos a seguir foram baseados em estudos que apontaram as quimiocinas e as adipocinas como possíveis marcadores de atividade de DC.

6.1. CCL20

CCL20 é uma pequena citocina pertencente à família das quimiocinas CC. É fortemente quimiotática para linfócitos, e atrai neutrófilos fracamente. Christophi et al.⁸⁰ analisaram a mucosa intestinal humana e confirmaram por *Real time RT-PCR* (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) que há um aumento dos níveis de CCL20 10 vezes mais significativo e uma razão CCL20/CCR6 maior em pacientes com DC em atividade em relação aos em remissão, sugerindo um possível marcador para atividade de DC.

6.2. CXCL10

É uma proteína de 8,7 kDa, codificada pelo gene CXCL10 e secretada por vários tipos de células em resposta ao IFN- γ . Boland et al.⁸⁵ utilizando biópsias de segmentos de íleo e cólon, mostraram expressão aumentada de mRNA CXCL10 em pacientes com DC com doença ativa em comparação com aqueles em remissão, sugerindo esta quimiocina como um biomarcador potencial. Esse resultado foi apoiado por outro estudo, que encontrou níveis elevados de CXCL10 em biópsias colônicas inflamadas por DC. No entanto, outros dois estudos não encontraram uma relação entre o nível de CXCL10 e a calprotectina fecal em pacientes com DC ativa

6.3. CXCL3

O ligante 3 de quimiocina (motivo C-X-C) foi estudado por Leal et al.⁸³ que analisaram biomarcadores potenciais para resposta à terapia com anti-TNF- α na mucosa intestinal. Eles mostraram uma suprarregulação das quimiocinas CXCL1 e CXCL3, além de IL1B, S100A8, S100A9, SLC64A14, FCG3B (CD16b) e níveis de transcrição de IL17A em pacientes com DC com doença ativa, independentemente do uso de terapia anti-TNF, sugerindo esses transcritos como marcadores de inflamação em DC.

6.4. CCL3, CCL4, CCL17, CCL22 e CCL26

Outro grupo de quimiocinas foi descrito em um estudo de citocinas séricas (IL-6, CCL2, CCL3, CCL4, CCL11, CCL17, CCL22, CCL26, SAA, IL-17A, TNF- β e outros) e uma correlação com PCR e calprotectina fecal foi realizada. Apenas IL-6, IFN- γ , IL17A e TNF- β mostraram uma associação significativa com esses biomarcadores séricos de atividade da doença estabelecidos^{79,81}.

6.5. CXCL1

CXCL1 é um pequeno peptídeo pertencente à família das quimiocinas CXC que atua como um quimioatratante relevante para várias células do sistema imunológico. Hong et al.⁸² e Leal et al.⁸³ notaram um aumento do nível de CXCL1 na mucosa intestinal inflamada de DC em comparação com DC em remissão. Curiosamente, a mucosa intestinal de DC em remissão ainda apresentava níveis mais elevados de CXCL1 em comparação com controles saudáveis sem DC. Além disso, o CXCL1 foi mais bem associada à atividade da doença do que a PCR.

6.6. CXCL8 e CCL11

CXCL8 é o principal mediador da resposta imune inata inicial a patógenos intracelulares, e níveis mais elevados foram encontrados em pacientes com colite

ulcerativa, mas não em pacientes com DC. As amostras foram obtidas de biópsias de mucosa colônica visivelmente inflamada e comparadas a amostras pareadas de mucosa colônica não inflamada dos mesmos indivíduos^{80,84-87}.

Os critérios endoscópicos ainda são o padrão ouro para determinar a atividade da DC, apesar da alta sensibilidade e especificidade do teste da calprotectina fecal, por exemplo, que é um método menos invasivo. Assim, em um estudo recente, os níveis de quimiocinas foram comparados com a atividade da doença endoscópica. Os níveis de SAA, IL-6, IL-8 e CCL11 combinados mostraram uma previsão confiável para a atividade de inflamação da endoscopia na DC e podem ser importantes para monitorar a doença ativa (Bourgonje et al., 2019). CCL11, CXCL8, SAA, IL17A e TNF- α , individualmente, mostraram melhores desempenhos preditivos em comparação com PCR, calprotectina fecal e escores clínicos, e eram equivalentes aos parâmetros endoscópicos de atividade da doença.

6.7. CX3CL1

Houve um aumento significativo do nível de transcrição de CX3CL1 em lesões inflamadas de pacientes com DC em comparação com a mucosa colônica não inflamada, sugerindo-o como um marcador de atividade da doença⁸⁶.

6.8. Leptina e Adiponectina

As adipocinas denominadas leptina e adiponectina foram citadas em cinco artigos, todos com populações humanas e análises de amostras de sangue. Karmiris et al.⁶⁵, em duas publicações, avaliaram os níveis circulantes de leptina, adiponectina e resistina em pacientes com DII e analisaram a correlação entre adipocinas e tratamento com infliximabe. Eles encontraram uma possível associação entre as adipocinas e a atividade da doença, mas as alterações nos níveis séricos das adipocinas examinadas não foram correlacionadas com a PCR ou com os índices de atividade da doença clínica (IADC). Além disso, em outro estudo, Karmiris et al.⁹² compararam os níveis séricos de adipocinas entre RCU, DC e controles saudáveis. Os pacientes com colite ulcerativa e DC foram divididos em dois grupos:

com atividade da doença e em remissão. Ambos os estudos não mostraram nenhuma diferença significativa nos níveis das adipocinas estudadas.

Da mesma forma, outro estudo concluiu que a adiponectina sérica não mostrou uma diferença significativa entre os grupos de DC em atividade e em remissão⁹³. Rodrigues et al.⁷¹ confirmaram níveis mais baixos de adiponectina sérica em pacientes com DC ativa em comparação com controles saudáveis, mas sem diferença significativa em comparação com aqueles em remissão, e a leptina sérica foi semelhante entre os grupos. Este artigo expandiu a análise da adiponectina para avaliação do tecido adiposo mesentérico e também verificou expressão inferior na DC ativa, sugerindo um mecanismo antiinflamatório deficiente nessa doença.

Corroborando as publicações já citadas, Karahman et al.⁹¹ confirmaram que os pacientes com DC com IADC <150 e ≥ 150 não mostraram qualquer diferença significativa em relação aos níveis séricos de adiponectina e leptina. No entanto, Trejo-Vasquez et al.⁹⁴ avaliaram o nível sérico de adipocinas e sua associação com a atividade endoscópica da doença. Eles mostraram que a leptina sérica está diminuída em pacientes com DC em comparação com controles saudáveis, e ainda menor quando comparados os pacientes com DC com atividade da doença a pacientes em remissão. Não houve diferença significativa na concentração sérica de outras adipocinas avaliadas ao comparar pacientes com ou sem atividade da doença.

6.9. Resistina

A resistina é um bloqueador central da leptina, que induz a saciedade. Karmiris et al.^{65,92} não encontraram nenhuma associação significativa dos níveis séricos de resistina e PCR ou com o índice de atividade da doença de Crohn (IADC). De fato, Trejo-Vasquez et al.⁹⁴ não encontraram diferenças significativas na concentração sérica avaliada ao comparar pacientes com ou sem atividade da doença. Por outro lado, Konrad et al.⁹⁶ confirmaram que as concentrações de resistina sérica foram significativamente associadas a leucócitos elevados, PCR e atividade da doença, sugerindo que a resistina é mais sensível a processos inflamatórios que a PCR. Esses foram consistentes com os achados de

Theocharidou et al.⁹³, que mostraram níveis de resistina sérica significativamente mais elevados na DC ativa em comparação com a DC em remissão.

6.10. Visfatina e PAI-1

Visfatina e PAI-1 foram citados apenas em uma publicação de Trejo-Vasquez et al.⁹⁴, e eles não mostraram uma diferença significativa na concentração sérica das adipocinas avaliadas ao comparar pacientes com DC com ou sem atividade.

6.11. Grelina

A grelina é um hormônio peptídico produzido principalmente pelas células épsilon do estômago e do pâncreas e é liberado na corrente sanguínea. Karmiris et al.⁶⁵ e Trejo-Vasquez et al.⁹⁴ não encontraram nenhuma diferença significativa na concentração sérica de grelina ao comparar pacientes com DC com ou sem atividade.

6.12. Omentin-1

Omentin-1 é uma adipocitocina de 313 aminoácidos, que se expressa no tecido omental visceral, entre outros. Essa adipocina foi estudada por Yin et al.⁹⁵, que demonstraram que sua diminuição no soro pode ser considerada um marcador preditivo independente da atividade clínica da doença tanto para DC quanto para RCU.

6.13. Interleucina-6

Esta adipocina, ao contrário das mencionadas acima, foi avaliada em biópsias da mucosa intestinal. Christophi et al.⁸⁰ concluíram que IL-6, MCP-1

(CCL2), CCR2, CCL20 e IP-10 (CXCL10) estavam aumentados no DC ativa. TNF- α , IL-8 e IL-17A induzidos por NF-KB foram elevados na DII ativa. Da mesma forma, Leal et al.⁸³ demonstraram que a IL-6 responde ao anti-TNF- α e é regulada negativamente independentemente da resposta terapêutica. Os genes IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6, S100A12, SLC64A14, FCG3B (CD16b) e IL17A foram regulados positivamente em pacientes com DC ativa. REG1A, IL-8, S100A8, S100A9, IL1B, MMP1, MMP3 são genes dependentes de inflamação que são regulados negativamente conforme ocorre a recuperação da lesão da mucosa.

Boland et al.⁸⁵ demonstraram a separação da expressão de IL-6 usando topografia de biópsia. Assim, no íleo, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IP-10, MMP-3 e S100-A8 estavam aumentados em DC ativo, enquanto IL-6, IL-8, TNF- α , IP-10, MMP-3 e S100-A8 foram aumentados na DC colônica ativa. Com relação à mucosa retal, eles identificaram níveis mais elevados de IL-8, TNF- α , IP-10, MMP3 e S100-A8 na doença ativa.

Yarur et al.⁸⁹ analisaram amostras de sangue e observaram níveis significativamente menores de ICAM-1, IL-6 e TNF- α em pacientes com mucosa cicatrizada, ou seja, em remissão da doença, quando comparados ao grupo com DC em atividade. Reafirmando a hipótese de que a análise do soro pode não refletir as alterações inflamatórias no tecido. No entanto, em artigo mais recente, Bourgonje et al.⁷⁹, compararam biomarcadores séricos com calprotectina fecal demonstrando que o aumento dos níveis de calprotectina fecal está associado a um aumento dos níveis séricos de IFN- γ e IL-6. Também teve uma correlação significativa com SAA, PCR, IL-17A e TNF- β séricos.

Uma das principais limitações desta revisão foi a variedade de estudos incluídos na análise quanto aos métodos aplicados para a análise de quimiocinas e adipocinas e os critérios utilizados para a definição de DC em atividade. Os diferentes métodos de quantificação de citocinas a partir de diferentes tipos de amostras de tecido, além dos distintos critérios de inflamação para análise, complicaram a comparação entre os estudos.

A maioria dos estudos que abordaram as adipocinas foi baseada apenas em critérios clínicos que nem sempre se correlacionam com a presença de lesões intestinais. Outra limitação vista em alguns artigos foi a comparação entre pacientes com DC ativa com os controles saudáveis e não com aqueles em remissão, e

também não havia especificação nos artigos selecionados sobre qual era a medicação a população utilizava e em que fase de tratamento se encontrava.

Por esse motivo, esta RS é mais descritiva do que comparativa, mas ainda é relevante, uma vez que os dados encontrados aqui apontam para quimiocinas e adipocinas que devem ser exploradas em grandes estudos futuros.

7. CONCLUSÃO

Quimiocinas (CCL2, CCL20, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCL10 e CXCL11) e adipocinas (leptina, IL-6 e TNF- α) mostraram resultados promissores que podem nos permitir distinguir entre formas ativas e em remissão de DC com base em critérios objetivos de inflamação, como critérios endoscópicos, histológicos ou radiológicos. Com isso são abertas possibilidades para mais estudos nesta área.

A maioria das quimiocinas e adipocinas com níveis significativos foram retiradas do sangue periférico, que é menos invasivo.

Quanto à determinação da atividade da DC, prevaleceram critérios endoscópicos e calprotectina fecal.

Diante disso, biomarcadores menos invasivos para DC, como os que destacamos nesta revisão, podem se tornar ferramentas com alta sensibilidade para seu manejo e acompanhamento.

8. REFERÊNCIAS

1. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 May;8(5):341-8. doi: 10.1016/j.crohns.2013.09.009.
2. Schoepfer AM, Dehlavi MA, Fournier N, Safroneeva E, Straumann A, Pittet V, et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with a complicated disease course and increased operation rate. *Am J Gastroenterol*. 2013 Nov;108(11):1744-53; quiz 1754. doi: 10.1038/ajg.2013.248. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23978953.
3. Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis*. 2010 Oct;11(5):266-76. doi: 10.1111/j.1751-2980.2010.00449.x.
4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
5. Ashton JJ, Wiskin AE, Ennis S, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Wessex, Southern England. *Arch Dis Child*. 2014 Jul;99(7):659-64. doi: 10.1136/archdischild-2013-305419.
6. Logan I, Bowlus CL. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A372-8. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.008.
7. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Aug; 50(8):942-51. doi: 10.3109/00365521.2015.1014407.

8. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019 Jan;94(1):155-165. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013.
9. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology.* 2019 Sep;157(3):647-659.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.016.
10. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011 Jun 15;474(7351):307-17. doi: 10.1038/nature10209.
11. Vedamurthy A, Ananthkrishnan AN. Influence of Environmental Factors in the Development and Outcomes of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2019 Feb;15(2):72-82.
12. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(8):123-133. doi:10.3238/arztebl.2009.0123.
13. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1741-1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
14. Cardozo WS, Sobrado CW. Doença inflamatória intestinal. 2^a.ed. São Paulo: Editora Manole; 2015.
15. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2009 Nov 19; 361(21): 2066–2078. doi: 10.1056/NEJMra0804647
16. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, et al. C Reactive Protein. [Updated 2021 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843>.

17. Licata A, Randazzo C, Cappello M, Calvaruso V, Butera G, Florena AM, et al. Fecal calprotectin in clinical practice: a noninvasive screening tool for patients with chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):504-8.
18. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA*. 2013;309(20):2150-2158. doi:10.1001/jama.2013.4466.
19. Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, Lee KH, Shin JI. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019 May;18(5):439-454. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.002.
20. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):465-83; quiz 464, 484. doi: 10.1038/ajg.2008.168.
21. Browning BL, Annese V, Barclay ML, Bingham SA, Brand S, Büning C, et al. Gender-stratified analysis of DLG5 R30Q in 4707 patients with Crohn disease and 4973 controls from 12 Caucasian cohorts. *J Med Genet*. 2008 Jan;45(1):36-42. doi: 10.1136/jmg.2007.050773.
22. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):481-517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
23. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.

24. Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Aug;40(4):338-53. doi: 10.1111/apt.12838.
25. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Nov;38(10):1236-47. doi: 10.1111/apt.12499.
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):711-21. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
27. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
28. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr;8(4):357-63. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.001.
29. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012 Nov 3;380(9853):1590-605. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
30. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun;17 Suppl 2:11-7. doi: 10.1046/j.1365-2036.17.s2.17.x. PMID: 12786607.
31. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD

- (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. original research full report: clinical—alimentary tract| volume 160, issue 5, p1570-1583, April 01, 2021. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>.
32. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov;5(6):463-6. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177. PMID: 20978388; PMCID: PMC3078627.
33. World Health Organization & International Programme on Chemical Safety. (2001). Biomarkers in risk assessment: validity and validation. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42363>
34. Roche Farmacêutica Química [homepage na internet]. Disponível em: <https://www.corporate.roche.pt/pt/inovacao-e-desenvolvimento0/ensaios-clinicos/ensaios-clinicos-para-profissionais-de-saude/o-que-sao-biomarcadores-.html>
35. Revista Newslab [homepage na internet]. Disponível em: <https://newslab.com.br/mais-sobre-biomarcadores-laboratoriais-associados-com-covid-19/>
36. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(12):1805-12. doi: 10.1172/JCI18921. Erratum in: *J Clin Invest*. 2003 Jul;112(2):299.
37. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Aug;11(8):707-12. doi: 10.1097/01.mib.0000173271.18319.53.
38. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res*. 2012 Apr;159(4):313-25. doi: 10.1016/j.trsl.2012.01.001.

39. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Jun;33 Suppl 3:S158-73. doi: 10.1016/S0399-8320(09)73151-3.
40. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1817-1826.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.11.058.
41. Jones J, Loftus EV Jr, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;6(11):1218-24. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.010.
42. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):463-8; quiz e10-1. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.056.
43. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep;15(9):1295-301. doi: 10.1002/ibd.20927.
44. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Dig Dis*. 2021;39(3):190-203. doi: 10.1159/000511641.
45. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol*. 2006 Mar;6(3):173-82. doi: 10.1038/nri1785.
46. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Elsevier; 2016.

47. Kourtzelis I, Mitroulis I, von Renesse J, Hajishengallis G, Chavakis T. From leukocyte recruitment to resolution of inflammation: the cardinal role of integrins. *J Leukoc Biol.* 2017 Sep;102(3):677-683. doi: 10.1189/jlb.3MR0117-024R.
48. Sallusto F, Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nat Immunol.* 2008 Sep;9(9):949-52. doi: 10.1038/ni.f.214.
49. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, Kihara S, Okamoto Y, Funahashi T, et al. Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut.* 2005 Jun;54(6):789-96. doi: 10.1136/gut.2004.046516.
50. Sanz MJ, Kubes P. Neutrophil-active chemokines in in vivo imaging of neutrophil trafficking. *Eur J Immunol.* 2012 Feb;42(2):278-83. doi: 10.1002/eji.201142231.
51. Kulkarni OP, Lichtnekert J, Anders HJ, Mulay SR. The Immune System in Tissue Environments Regaining Homeostasis after Injury: Is "Inflammation" Always Inflammation? *Mediators Inflamm.* 2016;2016:2856213. doi: 10.1155/2016/2856213.
52. Cronkite DA, Strutt TM. The Regulation of Inflammation by Innate and Adaptive Lymphocytes. *J Immunol Res.* 2018 Jun 11;2018:1467538. doi: 10.1155/2018/1467538.
53. Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine inflammation. *FASEB J.* 2017 May;31(5):1787-1791. doi: 10.1096/fj.201601326R.
54. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med.* 2000 Aug 3;343(5):338-44. doi: 10.1056/NEJM200008033430506. PMID: 10922424.

55. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci*. 2014 Aug;59(8):1878-84. doi: 10.1007/s10620-014-3102-x.
56. Souza HSP, Fiocchi C. As doenças inflamatórias intestinais na atualidade mundial: por que e como aparecem? In: Zaltman C, Chebli JMF, Teixeira MG, Albuquerque IC, Souza HSP, editores. *As doenças inflamatórias intestinais na atualidade brasileira*. São Paulo: Office Editora; 2018: p. 29-34.
57. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan;23(1):2-13. doi: 10.1097/MIB.0000000000000955.
58. Kennedy MA. A brief review of the basics of immunology: the innate and adaptive response. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010 May;40(3):369-79. doi: 10.1016/j.cvsm.2010.01.003.
59. Raz E, Mahabaleswar H. Chemokine signaling in embryonic cell migration: a fish-eye view. *Development*. 2009 Apr;136(8):1223-9. doi: 10.1242/dev.022418.
60. Singh UP, Singh NP, Murphy EA, Price RL, Fayad R, Nagarkatti M, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine*. 2016 Jan;77:44-9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.008.
61. Fernandez EJ, Lolis E. Structure, function, and inhibition of chemokines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:469-99. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.42.091901.115838.
62. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:659-702. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145.

63. Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang J. Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease. *Cell Mol Immunol*. 2004 Apr;1(2):95-104.
64. Murphy PM, Baggiolini M, Charo IF, Hébert CA, Horuk R, Matsushima K, Miller LH, Oppenheim JJ, Power CA. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev*. 2000 Mar;52(1):145-76.
65. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Feb;12(2):100-5. doi: 10.1097/01.MIB.0000200345.38837.46.
66. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004 Sep;92(3):347-55. doi: 10.1079/bjn20041213.
67. Leal RF, Coy CS, Velloso LA, Dalal S, Portovedo M, Rodrigues VS, et al. Autophagy is decreased in mesenteric fat tissue but not in intestinal mucosae of patients with Crohn's disease. *Cell Tissue Res*. 2012 Dec;350(3):549-52. doi: 10.1007/s00441-012-1491-8.
68. Peyrin-Biroulet L, Neut C, Colombel JF. Antimycobacterial therapy in Crohn's disease: game over? *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2594-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.027.
69. Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Apr 29;318(1-2):69-78. doi: 10.1016/j.mce.2009.11.011.
70. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett*. 2005 Jan 17;579(2):295-301. doi: 10.1016/j.febslet.2004.11.024.

71. Rodrigues VS, Milanski M, Fagundes JJ, Torsoni AS, Ayrizono ML, Nunez CE, et al. Serum levels and mesenteric fat tissue expression of adiponectin and leptin in patients with Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 2012 Dec;170(3):358-64. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04660.x.
72. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006 Mar;17(1):4-12.
73. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):461S-465S. doi: 10.1093/ajcn/83.2.461S.
74. Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, Carmo MGT. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr*. 2007;20(5):549-559. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732007000500010>.
75. Clarke M, Oxman AD. *Cochrane reviewers' handbook 4.2.1^a*. ed. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2003.
76. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 1^a. ed. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2020.
77. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
78. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Main items to report systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA recommendation. *Epidemiol Health Serv*. 2015; 24:335-42.

79. Bourgonje AR, von Martels JZH, de Vos P, Faber KN, Dijkstra G. Increased fecal calprotectin levels in Crohn's disease correlate with elevated serum Th1- and Th17-associated cytokines. *PLoS One*. 2018 Feb 21;13(2):e0193202. doi: 10.1371/journal.pone.0193202.
80. Christophi GP, Rong R, Holtzaple PG, Massa PT, Landas SK. Immune markers and differential signaling networks in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Dec;18(12):2342-56. doi: 10.1002/ibd.22957.
81. Bourgonje AR, von Martels JZH, Gabriëls RY, Blokzijl T, Buist-Homan M, Heegsma J, et al. A Combined Set of Four Serum Inflammatory Biomarkers Reliably Predicts Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Nov 5;6:251. doi: 10.3389/fmed.2019.00251.
82. Hong SN, Joung JG, Bae JS, Lee CS, Koo JS, Park SJ, et al. RNA-seq Reveals Transcriptomic Differences in Inflamed and Noninflamed Intestinal Mucosa of Crohn's Disease Patients Compared with Normal Mucosa of Healthy Controls. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jul;23(7):1098-1108. doi: 10.1097/MIB.0000000000001066.
83. Leal RF, Planell N, Kajekar R, Lozano JJ, Ordás I, Dotti I, et al. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF α therapy. *Gut*. 2015 Feb;64(2):233-42. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306518.
84. Arsenescu R, Bruno ME, Rogier EW, Stefka AT, McMahan AE, Wright TB, et al. Signature biomarkers in Crohn's disease: toward a molecular classification. *Mucosal Immunol*. 2008 Sep;1(5):399-411. doi: 10.1038/mi.2008.32.
85. Boland BS, Boyle DL, Sandborn WJ, Firestein GS, Levesque BG, Hillman J, et al. Validation of gene expression biomarker analysis for biopsy-based clinical

- trials in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb;21(2):323-30. doi: 10.1097/MIB.0000000000000264.
- 86.Brand S, Hofbauer K, Dambacher J, Schnitzler F, Staudinger T, Pfennig S, et al. Increased expression of the chemokine fractalkine in Crohn's disease and association of the fractalkine receptor T280M polymorphism with a fibrostenosing disease Phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jan;101(1):99-106. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00361.x.
- 87.Bruno ME, Rogier EW, Arsenescu RI, Flomenhoft DR, Kurkjian CJ, Ellis GI, et al. Correlation of Biomarker Expression in Colonic Mucosa with Disease Phenotype in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*. 2015 Oct;60(10):2976-84. doi: 10.1007/s10620-015-3700-2.
- 88.Taha AS, Grant V, Kelly RW. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases. *Postgrad Med J*. 2003 Mar;79(929):159-63. doi: 10.1136/pmj.79.929.159.
- 89.Yarur AJ, Quintero MA, Jain A, Czul F, Barkin JS, Abreu MT. Serum Amyloid A as a Surrogate Marker for Mucosal and Histologic Inflammation in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan;23(1):158-164. doi: 10.1097/MIB.0000000000000991.
- 90.Grip O, Janciauskiene S. Atorvastatin reduces plasma levels of chemokine (CXCL10) in patients with Crohn's disease. *PLoS One*. 2009;4(5):e5263. doi: 10.1371/journal.pone.0005263.
- 91.Kahraman R, Calhan T, Sahin A, Ozdil K, Caliskan Z, Bireller ES, et al. Are adipocytokines inflammatory or metabolic mediators in patients with inflammatory bowel disease? *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Sep 30;13:1295-1301. doi: 10.2147/TCRM.S140618.
- 92.Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Kouroumalis EA. The effect of infliximab on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin in

- patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;19(9):789-94. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282202bca.
- 93.Theocharidou E, Balaska A, Vogiatzis K, Tellis CC, Gossios TD, Athyros VG, et al. Hypertrophic Mesenteric Adipose Tissue May Play a Role in Atherogenesis in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Sep;22(9):2206-12. doi: 10.1097/MIB.0000000000000873.
- 94.Trejo-Vazquez F, Garza-Veloz I, Villela-Ramirez GA, Ortiz-Castro Y, Mauricio-Saucedo P, Cardenas-Vargas E, et al. Positive association between leptin serum levels and disease activity on endoscopy in inflammatory bowel disease: A case-control study. *Exp Ther Med*. 2018 Apr;15(4):3336-3344. doi: 10.3892/etm.2018.5835.
- 95.Yin J, Hou P, Wu Z, Nie Y. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with inflammatory bowel disease. *Med Sci Monit*. 2015 Jan 10;21:118-22. doi: 10.12659/MSM.892081.
- 96.Konrad A, Lehrke M, Schachinger V, Seibold F, Stark R, Ochsenkühn T, et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;19(12):1070-4. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f16251.
- 97.Aldhahi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2003 Aug;3(4):293-8. doi: 10.1007/s11892-003-0020-2.
- 98.Granata R, Ghigo E. Products of the ghrelin gene, the pancreatic β -cell and the adipocyte. *Endocr Dev*. 2013;25:144-56. doi: 10.1159/000346306.
- 99.Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):610-21. doi: 10.1056/NEJMra052723.

9. APÊNDICE

9.1. Artigo publicado no *American Journal of Translational Research*, ISSN: 1943-8141. Fator de Impacto 2020: 4.060

Citação: Mello JDC, Gomes LEM, Silva JF, Siqueira NSN, Pascoal LB, Martinez CAR, Ayrizono MLS, Leal RF. The role of chemokines and adipokines as biomarkers of Crohn's disease activity: a systematic review of the literature. *Am J Transl Res*. 2021 Aug 15;13(8):8561-8574. PMID: 34539979; PMCID: PMC8430066.

Acesso: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430066/>

10. ANEXOS

10.1. Índice de Atividade da Doença de Crohn – IADC.

ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA DE CROHN - IADC	
	Multiplicado por:
Nº de evacuações líquidas na última semana	2
Dor abdominal (nos últimos 7 dias) Nenhuma = 0 Leve = 1 Moderada = 2 Intensa = 3	5
Estado geral (nos últimos 7 dias) Ótimo = 0 Bom = 1 Regular = 2 Ruim = 3 Péssimo = 4	7
Número de complicações (nos últimos 7 dias) Artralgia/Artrite Irite/uveíte Eritema nodoso/pioderma gangrenoso/aftas orais Fissura anal/fístula ou abscesso anal Outras fístulas Febre 37,8°	20 (valor máximo 120)
Consumo de antidiarreico Não= 0 Sim = 1	30
Massa abdominal Ausente = 0 Duvidosa = 2 Bem definida = 5	10
Déficit do hematócrito: Homem: 47 – Htc% Mulher: 42 – Htc%	6
Peso: 1- $\frac{\text{Peso}}{\text{Peso padrão}} \times 100$	1

10.2. Índice de Harvey-Bradshaw

Variável	Descrição	Escore	
1	Bem-estar geral	0 = muito bem	
		1 = levemente comprometido	
		2 = ruim	
		3 = muito ruim	
		4 = péssimo	
2	Dor abdominal	0 = nenhuma	
		1 = leve	
		2 = moderada	
		3 = acentuada	
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação	
4	Massa abdominal	0 = ausente	
		1 = duvidosa	
		2 = definida	
		3 = definida e dolorosa	
5	Complicações	1 por item	
		• Artralgia	
		• Uveíte	
		• Eritema nodoso	
		• Úlceras aftosas	
		• Pioderma gangrenoso	
		• Fissura anal	
		• Nova fístula	
• Abscesso			
Total		Soma dos escores das variáveis de 1 a 5	

10.3 Parecer de dispensa de apresentação de projeto de pesquisa para avaliação do sistema CEP/CONEP SIGAD: Of. CEP nº 040/2021

OF. CEP nº 40/2021



Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 30 de março de 2021.

SIGAD: Of. CEP nº 040/2021

Dra. Juliana Delgado Campos Mello
Pesquisadora Responsável

REF. : DISPENSA DE APRESENTAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA PARA AVALIAÇÃO DO SISTEMA CEP/CONEP.

Prezada Senhora,

Informamos que a pesquisa intitulada "**QUIMIOCINAS E ADIPOCINAS COMO MARCADORES DE ATIVIDADE DA DOENÇA DE CROHN - REVISÃO SISTEMÁTICA**", para fins de Trabalho de Conclusão do Programa de Pós Graduação/Mestrado em Ciências da Cirurgia, trata-se de uma pesquisa de revisão sistemática (RS) que será realizada por meio da busca de estudos publicados nas principais bases de dados regionais e internacionais (PUBMED, PUBMED PM C, BVS- BIREME, SCOPUS, WEB DA CIÊNCIA, EMBASE, COCHRANE, EBSCOHOST, PROQUEST e ENDNOTE WEB) entre 2002 e 2020. Os artigos a serem incluídos serão basicamente os primários que caracterizam a população em doença de Crohn (DC) atividade e doença de Crohn (DC) em remissão através de critérios objetivos (endoscópicos, radiológicos e calprotectina fecal) e que demonstram quimiocinas e/ou adipocinas como marcador relevante expresso na atividade da DC.

Diante destas informações, o referido projeto de pesquisa não necessita tramitar pelo Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo Seres Humanos, tendo em vista que serão utilizados dados de domínio público.

Atenciosamente,

Dra. Renata Maria dos Santos Celeghini
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNICAMP

Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
13083-887 Campinas – SP
<http://www.prp.unicamp.br/cep>

Fone 019) 3521-8836
Fone (019) 3521-7187
cep@unicamp.br

Documento assinado. Verificar autenticidade em sigad.unicamp.br/verifica
Informar código FB4C96E3 A0B2408C 96170F9B 401EF53D

Documento assinado eletronicamente por Renata Maria dos Santos Celeghini, COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP, em 30/03/2021, às 11:14 horas, conforme Art. 10 § 2º da MP 2.200/2001 e Art. 1º da Resolução GR 54/2017.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site:
sigad.unicamp.br/verifica, informando o código verificador:
FB4C96E3 A0B2408C 96170F9B 401EF53D



10.4 Estratégia de busca

Fonte	Estratégia	Nº de Artigos	Data
PUBMED	<p>(((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR ("Crohn Disease"[Title/Abstract] OR "Crohn's Enteritis"[Title/Abstract] OR "Regional Enteritis"[Title/Abstract] OR "Crohn's Disease"[Title/Abstract] OR "Crohns Disease"[Title/Abstract] OR "Inflammatory Bowel Disease 1"[Title/Abstract] OR "Enteritis, Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Enteritis"[Title/Abstract] OR "Enteritis, Regional"[Title/Abstract] OR Ileocolitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Colitis"[Title/Abstract] OR "Ileitis, Terminal"[Title/Abstract] OR "Terminal Ileitis"[Title/Abstract] OR "Ileitis, Regional"[Title/Abstract] OR "Regional Ileitides"[Title/Abstract] OR "Regional Ileitis"[Title/Abstract])) AND ((Biomarkers[MeSH Terms]) OR (Biomarkers[Title/Abstract] OR "Markers, Biological"[Title/Abstract] OR "Biologic Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Biologic"[Title/Abstract] OR "Biologic Marker"[Title/Abstract] OR "Marker, Biologic"[Title/Abstract] OR "Marker, Biological"[Title/Abstract] OR "Biological Marker"[Title/Abstract] OR "Biological Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Laboratory"[Title/Abstract] OR "Laboratory Markers"[Title/Abstract] OR "Laboratory Marker"[Title/Abstract] OR "Marker, Laboratory"[Title/Abstract] OR "Serum Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Serum"[Title/Abstract] OR "Marker, Serum"[Title/Abstract] OR "Serum Marker"[Title/Abstract] OR "Surrogate Endpoints"[Title/Abstract] OR "Endpoints, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Surrogate End Points"[Title/Abstract] OR "End Points, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Surrogate End Point"[Title/Abstract] OR "End Point, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Surrogate Endpoint"[Title/Abstract] OR "Endpoint, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Markers, Clinical"[Title/Abstract] OR "Clinical Markers"[Title/Abstract] OR "Clinical Marker"[Title/Abstract] OR "Marker, Clinical"[Title/Abstract] OR "Biochemical Marker"[Title/Abstract] OR "Biochemical Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Biochemical"[Title/Abstract] OR "Marker, Biochemical"[Title/Abstract] OR "Markers, Immunologic"[Title/Abstract] OR "Immune Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Immune"[Title/Abstract] OR "Marker, Immunologic"[Title/Abstract] OR "Immunologic Markers"[Title/Abstract] OR "Immune Marker"[Title/Abstract] OR "Marker, Immune"[Title/Abstract] OR "Immunologic Marker"[Title/Abstract] OR "Surrogate Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Marker, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Surrogate Marker"[Title/Abstract]))) AND (((Chemokines[MeSH Terms]) OR (Chemokines[Title/Abstract] OR "Cytokines, Chemotactic"[Title/Abstract] OR Interkrines[Title/Abstract] OR "Chemotactic Cytokines"[Title/Abstract])) OR ((Adipokines[MeSH Terms]) OR (Adipokines OR Adipocytokines OR Adipokine[MeSH Terms]))) AND ((Inflammation[MeSH Terms]) OR (Inflammation[Title/Abstract] OR Inflammations[Title/Abstract] OR "Innate Inflammatory Response"[Title/Abstract] OR "Inflammatory Response, Innate"[Title/Abstract] OR "Innate Inflammatory Responses"[Title/Abstract]))</p>	62	28/07/2020

<p style="text-align: center;">PUBMED PMC</p>	<p>(((((Crohn Disease[MeSH Terms]) OR ("Crohn Disease"[Title/Abstract] OR "Crohn's Enteritis"[Title/Abstract] OR "Regional Enteritis"[Title/Abstract] OR "Crohn's Disease"[Title/Abstract] OR "Crohns Disease"[Title/Abstract] OR "Inflammatory Bowel Disease 1"[Title/Abstract] OR "Enteritis, Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Enteritis"[Title/Abstract] OR "Enteritis, Regional"[Title/Abstract] OR Ileocolitis[Title/Abstract] OR "Colitis, Granulomatous"[Title/Abstract] OR "Granulomatous Colitis"[Title/Abstract] OR "Ileitis, Terminal"[Title/Abstract] OR "Terminal Ileitis"[Title/Abstract] OR "Ileitis, Regional"[Title/Abstract] OR "Regional Ileitides"[Title/Abstract] OR "Regional Ileitis"[Title/Abstract])) AND ((Biomarkers[MeSH Terms]) OR (Biomarkers[Title/Abstract] OR "Markers, Biological"[Title/Abstract] OR "Biologic Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Biologic"[Title/Abstract] OR "Biologic Marker"[Title/Abstract] OR "Marker, Biologic"[Title/Abstract] OR "Marker, Biological"[Title/Abstract] OR "Biological Marker"[Title/Abstract] OR "Biological Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Laboratory"[Title/Abstract] OR "Laboratory Markers"[Title/Abstract] OR "Laboratory Marker"[Title/Abstract] OR "Marker, Laboratory"[Title/Abstract] OR "Serum Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Serum"[Title/Abstract] OR "Marker, Serum"[Title/Abstract] OR "Serum Marker"[Title/Abstract] OR "Surrogate Endpoints"[Title/Abstract] OR "Endpoints, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Surrogate End Points"[Title/Abstract] OR "End Points, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Surrogate End Point"[Title/Abstract] OR "End Point, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Surrogate Endpoint"[Title/Abstract] OR "Endpoint, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Markers, Clinical"[Title/Abstract] OR "Clinical Markers"[Title/Abstract] OR "Clinical Marker"[Title/Abstract] OR "Marker, Clinical"[Title/Abstract] OR "Biochemical Marker"[Title/Abstract] OR "Biochemical Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Biochemical"[Title/Abstract] OR "Marker, Biochemical"[Title/Abstract] OR "Markers, Immunologic"[Title/Abstract] OR "Immune Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Immune"[Title/Abstract] OR "Marker, Immunologic"[Title/Abstract] OR "Immunologic Markers"[Title/Abstract] OR "Immune Marker"[Title/Abstract] OR "Marker, Immune"[Title/Abstract] OR "Immunologic Marker"[Title/Abstract] OR "Surrogate Markers"[Title/Abstract] OR "Markers, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Marker, Surrogate"[Title/Abstract] OR "Surrogate Marker"[Title/Abstract]))) AND (((Chemokines[MeSH Terms]) OR (Chemokines[Title/Abstract] OR "Cytokines, Chemotactic"[Title/Abstract] OR Intercrines[Title/Abstract] OR "Chemotactic Cytokines"[Title/Abstract])) OR ((Adipokines[MeSH Terms]) OR (Adipokines OR Adipocytokines OR Adipokine[MeSH Terms]))) AND ((Inflammation[MeSH Terms]) OR (Inflammation[Title/Abstract] OR Inflammations[Title/Abstract] OR "Innate Inflammatory Response"[Title/Abstract] OR "Inflammatory Response, Innate"[Title/Abstract] OR "Innate Inflammatory Responses"[Title/Abstract]))))</p>
<p style="text-align: center;">BVS / BIREME MEDLINE (31)</p>	<p>tw:((tw:("Crohn Disease" OR "Enfermedad de Crohn" OR "Doença de Crohn")) AND (tw:(biomarkers OR biomarcadores OR biomarcadores)) AND (tw:(chemokines OR quimiocinas OR quimiocinas OR adipocinas OR adipocinas)) AND (tw:(inflammation OR inflamación OR inflamação)))</p>
<p style="text-align: center;">EBSCOHOST (102 ARTIGOS RECUPERADOS, A PLATAFORMA EXCLUÍ AS DUPLICIDADES ENTRE AS BASES DE DADOS)</p> <p style="text-align: center;">MEDLINE (38) MEDLINE Complete (38) Academic Search Premier (9) Academic Search Ultimate (9) CAPES FSTA Full Text Collection (3)</p>	<p>("Crohn Disease" OR "Cohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Cohn's Disease" OR "Cohn's Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR Ileocolitis OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis") AND (Biomarkers OR "Markers, Biological" OR "Biologic Markers" OR "Markers, Biologic" OR "Biologic Marker" OR "Marker, Biologic" OR "Marker, Biological" OR "Biological Marker" OR "Biological Markers" OR "Markers, Laboratory" OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker" OR "Marker, Laboratory" OR "Serum Markers" OR "Markers, Serum" OR "Marker, Serum" OR "Serum Marker" OR "Surrogate Endpoints" OR "Endpoints, Surrogate" OR "Surrogate End Points" OR "End Points, Surrogate" OR "Surrogate End Point" OR "End Point, Surrogate" OR "Surrogate Endpoint" OR "Endpoint, Surrogate" OR "Markers, Clinical" OR "Clinical Markers" OR "Clinical Marker" OR "Marker, Clinical" OR "Biochemical Marker" OR "Biochemical Markers" OR "Markers, Biochemical" OR "Marker, Biochemical" OR "Markers, Immunologic" OR "Immune Markers" OR "Markers, Immune" OR "Marker, Immunologic" OR "Immunologic Markers" OR "Immune Marker" OR "Marker, Immune" OR "Immunologic Marker" OR "Surrogate Markers" OR "Markers, Surrogate" OR "Marker, Surrogate" OR "Surrogate Marker") AND ((Chemokines OR "Cytokines, Chemotactic" OR Intercrines OR "Chemotactic Cytokines") OR (Adipocytokines OR Adipokine)) AND (Inflammation OR Inflammations OR "Innate Inflammatory Response" OR "Inflammatory Response, Innate" OR "Innate Inflammatory Responses"))</p>

<p>SCOPUS</p>	<p>(TITLE-ABS-KEY ("Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohns Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR ileocolitis OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis")) AND (TITLE-ABS-KEY (biomarkers OR "Markers, Biological" OR "Biologic Markers" OR "Markers, Biologic" OR "Biologic Marker" OR "Marker, Biologic" OR "Marker, Biological" OR "Biological Marker" OR "Biological Markers" OR "Markers, Laboratory" OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker" OR "Marker, Laboratory" OR "Serum Markers" OR "Markers, Serum" OR "Marker, Serum" OR "Serum Marker" OR "Surrogate Endpoints" OR "Endpoints, Surrogate" OR "Surrogate End Points" OR "End Points, Surrogate" OR "Surrogate End Point" OR "End Point, Surrogate" OR "Surrogate Endpoint" OR "Endpoint, Surrogate" OR "Markers, Clinical" OR "Clinical Markers" OR "Clinical Marker" OR "Marker, Clinical" OR "Biochemical Marker" OR "Biochemical Markers" OR "Markers, Biochemical" OR "Marker, Biochemical" OR "Markers, Immunologic" OR "Immune Markers" OR "Markers, Immune" OR "Marker, Immunologic" OR "Immunologic Markers" OR "Immune Marker" OR "Marker, Immune" OR "Immunologic Marker" OR "Surrogate Markers" OR "Markers, Surrogate" OR "Marker, Surrogate" OR "Surrogate Marker")) AND ((TITLE-ABS-KEY (chemokines OR "Cytokines, Chemotactic" OR intercrines OR "Chemotactic Cytokines") OR TITLE-ABS-KEY (adipokines OR adipocytokines OR adipokine))) AND (TITLE-ABS-KEY (inflammation OR inflammations OR "Innate Inflammatory Response" OR "Inflammatory Response, Innate" OR "Innate Inflammatory Responses")))</p>	<p>68</p>	<p>28/07/2020</p>
<p>WEB OF SCIENCE</p>	<p>TÓPICO: ("Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohns Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR Ileocolitis OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos AND TÓPICO: (Biomarkers OR "Markers, Biological" OR "Biologic Markers" OR "Markers, Biologic" OR "Biologic Marker" OR "Marker, Biologic" OR "Marker, Biological" OR "Biological Marker" OR "Biological Markers" OR "Markers, Laboratory" OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker" OR "Marker, Laboratory" OR "Serum Markers" OR "Markers, Serum" OR "Marker, Serum" OR "Serum Marker" OR "Surrogate Endpoints" OR "Endpoints, Surrogate" OR "Surrogate End Points" OR "End Points, Surrogate" OR "Surrogate End Point" OR "End Point, Surrogate" OR "Surrogate Endpoint" OR "Endpoint, Surrogate" OR "Markers, Clinical" OR "Clinical Markers" OR "Clinical Marker" OR "Marker, Clinical" OR "Biochemical Marker" OR "Biochemical Markers" OR "Markers, Biochemical" OR "Marker, Biochemical" OR "Markers, Immunologic" OR "Immune Markers" OR "Markers, Immune" OR "Marker, Immunologic" OR "Immunologic Markers" OR "Immune Marker" OR "Marker, Immune" OR "Immunologic Marker" OR "Surrogate Markers" OR "Markers, Surrogate" OR "Marker, Surrogate" OR "Surrogate Marker") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos AND TÓPICO: (Chemokines OR "Cytokines, Chemotactic" OR Intercrines OR "Chemotactic Cytokines") OR TÓPICO: (Adipokines OR Adipocytokines OR Adipokine) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos AND TÓPICO: (Inflammation OR Inflammations OR "Innate Inflammatory Response" OR "Inflammatory Response, Innate" OR "Innate Inflammatory Responses") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos</p>	<p>10</p>	<p>28/07/2020</p>
<p>EMBASE</p>	<p>('crohn disease'/exp OR 'crohn disease'/syn) AND ('biological marker'/exp OR 'biological marker'/syn) AND ('inflammation'/exp OR 'inflammation'/syn) AND ('chemokine'/exp OR 'chemokine'/syn OR 'adipocytokine'/exp OR 'adipocytokine'/syn)</p>	<p>207</p>	<p>28/07/2020</p>

COCHRANE LIBRARY

MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees OR ("Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohn's Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR Ileocolitis OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis"):ti,ab,kw AND MeSH descriptor: [Biomarkers] explode all trees OR (Biomarkers OR "Markers, Biological" OR "Biologic Markers" OR "Markers, Biologic" OR "Biologic Marker" OR "Marker, Biologic" OR "Marker, Biological" OR "Biological Marker" OR "Biological Markers" OR "Markers, Laboratory" OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker" OR "Marker, Laboratory" OR "Serum Markers" OR "Markers, Serum" OR "Marker, Serum" OR "Serum Marker" OR "Surrogate Endpoints" OR "Endpoints, Surrogate" OR "Surrogate End Points" OR "End Points, Surrogate" OR "Surrogate End Point" OR "End Point, Surrogate" OR "Surrogate Endpoint" OR "Endpoint, Surrogate" OR "Markers, Clinical" OR "Clinical Markers" OR "Clinical Marker" OR "Marker, Clinical" OR "Biochemical Marker" OR "Biochemical Markers" OR "Markers, Biochemical" OR "Marker, Biochemical" OR "Markers, Immunologic" OR "Immune Markers" OR "Markers, Immune" OR "Marker, Immunologic" OR "Immunologic Markers" OR "Immune Marker" OR "Marker, Immune" OR "Immunologic Marker" OR "Surrogate Markers" OR "Markers, Surrogate" OR "Marker, Surrogate" OR "Surrogate Marker"):ti,ab,kw AND MeSH descriptor: [Chemokines] explode all trees OR (Chemokines OR "Cytokines, Chemotactic" OR Interkrines OR "Chemotactic Cytokines"):ti,ab,kw OR (Chemokines OR "Cytokines, Chemotactic" OR Interkrines OR "Chemotactic Cytokines"):ti,ab,kw OR Adipokines OR Adipocytokines OR Adipokine):ti,ab,kw AND Adipokines OR Adipocytokines OR Adipokine):ti,ab,kw OR Inflammation OR Inflammations OR "Innate Inflammatory Response" OR "Inflammatory Response, Innate" OR "Innate Inflammatory Responses"):ti,ab,kw

PROQUEST	("Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohns Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR Ileocolitis OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis") AND (Biomarkers OR "Markers, Biological" OR "Biologic Markers" OR "Markers, Biologic" OR "Biologic Marker" OR "Marker, Biologic" OR "Marker, Biological" OR "Biological Marker" OR "Biological Markers" OR "Markers, Laboratory" OR "Laboratory Markers" OR "Laboratory Marker" OR "Marker, Laboratory" OR "Serum Markers" OR "Markers, Serum" OR "Marker, Serum" OR "Serum Marker" OR "Surrogate Endpoints" OR "Endpoints, Surrogate" OR "Surrogate End Points" OR "End Points, Surrogate" OR "Surrogate End Point" OR "End Point, Surrogate" OR "Surrogate Endpoint" OR "Endpoint, Surrogate" OR "Markers, Clinical" OR "Clinical Markers" OR "Clinical Marker" OR "Marker, Clinical" OR "Biochemical Marker" OR "Biochemical Markers" OR "Markers, Biochemical" OR "Marker, Biochemical" OR "Markers, Immunologic" OR "Immune Markers" OR "Markers, Immune" OR "Marker, Immunologic" OR "Immunologic Markers" OR "Immune Marker" OR "Marker, Immune" OR "Immunologic Marker" OR "Surrogate Markers" OR "Markers, Surrogate" OR "Marker, Surrogate" OR "Surrogate Marker") AND ((Chemokines OR "Cytokines, Chemotactic" OR Interkrines OR "Chemotactic Cytokines") OR (Adipokines OR Adipocytokines OR Adipokine)) AND (Inflammation OR Inflammations OR "Innate Inflammatory Response" OR "Inflammatory Response, Innate" OR "Innate Inflammatory Responses")	73	18/07/2020
TOTAL		495	
TOTAL DE REFERÊNCIAS EM DUPLICIDADE	149 ARTIGOS EXCLUIDOS POR DUPLICIDADE NO ENDNOTE WEB: 02 ARTIGOS EXCLUIDOS POR DUPLICIDADE NO RAYYAN	149+2 151	
TOTAL APÓS EXCLUSÃO DE DUPLICIDADE		344	