

Benefícios da Medicina Hiperbárica e Epigenética na Síndrome de Crohn. Caso clínico.

Benefits of Hyperbaric Medicine and Epigenetics in Crohn's Syndrome. Clinical case.

Marcel Simonetti¹

Mariana Benítez²

RESUMO:

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica transmural e autoimune do trato digestivo de etiologia desconhecida, influenciada por fatores genéticos e ambientais. A epigenética, ou seja, alterações na expressão gênica sem modificar o DNA, desempenha um papel fundamental, já que a inflamação crônica altera a metilação do DNA, causando alterações próinflamatórias persistentes nas células-tronco e tecidos. Há pontos-chave sobre epigenética e doença de Crohn. A inflamação contínua no trato digestivo altera as marcas epigenéticas, contribuindo para a cronicidade e gravidade da doença. Os efeitos anti-inflamatórios, juntamente com a estimulação da cicatrização e reparação dos tecidos produzidos pelo tratamento de oxigenação hiperbárica (TOHB), são muito benéficos para pacientes com essa doença e/ou colite ulcerativa. Evidências desses resultados clínicos levaram à introdução cada vez maior da medicina hiperbárica nos protocolos de tratamento para doenças inflamatórias intestinais.

Palavras-chave: Transmural, doença de Crohn, epigenética, metilação, oxigenação hiperbárica (OHB).

¹Cirurgião Maxilar - Mestre em Medicina Hiperbárica, Epigenética.

²Cirurgiã Maxilar - Mestre em Medicina Hiperbárica, Epigenética.

ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic transmural and autoimmune inflammatory disease of the digestive tract of unknown etiology, influenced by genetic and environmental factors. Epigenetics — that is, changes in gene expression without modifying DNA — plays a fundamental role, as chronic inflammation alters DNA methylation, causing persistent pro-inflammatory changes in stem cells and tissues. There are key points regarding epigenetics and Crohn's disease. Continuous inflammation in the digestive tract alters epigenetic marks, contributing to the chronicity and severity of the disease. The anti-inflammatory effects, together with the stimulation of healing and tissue repair produced by hyperbaric oxygen therapy (HBOT), are highly beneficial for patients with this disease and/or ulcerative colitis. Evidence of these clinical outcomes has led to the increasing introduction of hyperbaric medicine into treatment protocols for inflammatory bowel diseases.

Keywords: Transmural; Crohn's disease; epigenetics; methylation; hyperbaric oxygenation (HBO).

1 OXIGENOTERAPIA E EPIGENÉTICA NA SÍNDROME DE CROHN.

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica transmural e autoimune do trato digestivo de etiologia desconhecida, influenciada por fatores genéticos e ambientais. Estudos mostraram que a inflamação crônica modifica células-tronco mesenquimal do tecido adiposo do paciente. Essas células mantêm o comportamento pró-inflamatório mesmo durante a remissão clínica. Diferentes padrões de metilação do DNA também foram identificados em pessoas com a doença em comparação com pessoas saudáveis, sugerindo que a epigenética ajuda a explicar a variabilidade na gravidade e progressão da doença. Existe uma interação GENE-Ambiente, ou seja, ela atua como uma ponte entre a predisposição genética e fatores ambientais (dieta, estresse, microbiota), sendo responsáveis pela resposta imune anormal. A pesquisa nessa área busca entender essas modificações para desenvolver tratamentos mais personalizados e melhorar o manejo da inflamação. A doença de Crohn é epigenética? "A genética e o sistema imunológico provavelmente influenciam a doença de Crohn, mas esses fatores sozinhos não explicam a grande variabilidade no início, gravidade e progressão da doença", disse o Dr. Peter W Laird. "Há algo mais que afeta o risco de sofrer com a doença e temos evidências que sugerem que pode ser epigenética. Ela desempenha um papel fundamental na doença de Crohn (DC), atuando

como a ponte entre a predisposição genética do indivíduo e fatores ambientais (dieta, tabagismo, microbiota, sono, estresse), que desencadeiam ou perpetuam essa doença inflamatória intestinal. Ao contrário das mudanças genéticas, as modificações epigenéticas são reversíveis e regulam a expressão gênica sem alterar a sequência do DNA, sendo fundamentais para entender a alta variabilidade e o desenvolvimento da doença. O teste de Otimização Epigenética nos fornece dados sobre deficiências nutricionais que nos permitiriam fazer mudanças em nossa dieta aumentando a qualidade de vida desses pacientes, além de fornecer dados sobre poluição ambiental, estresse e qualidade do sono. Tudo isso impacta a qualidade de vida do paciente com S.Crohn. Isso reduziria a diarreia ao eliminar refeições pró-inflamatórias, alívio sintomas, melhorando a absorção Intestinais dos elementos nutricionais e enriquecendo os probióticos e prebióticos que se perdem com as fezes crônicas que essa doença implica. Geralmente afeta o íleo distal e o cólon e não possui tratamento específico. É caracterizada por inflamação irregular que afeta vários segmentos do trato gastrointestinal, como o íleo terminal, ceco e cólon, mas pode se manifestar com inflamação irregular que afeta qualquer região do trato gastrointestinal em um padrão não contínuo. Um terço dos pacientes apresenta envolvimento perianal, caracterizado por físsuras, fístulas, abscessos, dor e induração perineal, anal, bexiga e/ou vaginal, conhecida como doença de Crohn perianal (DBS). A DBS frequentemente é refratária aos tratamentos médicos convencionais (antibióticos, corticosteroides, imunossupressores) e cirúrgicos (ressecções) e afeta significativamente a qualidade de vida do paciente. Isquemia e infecção anaeróbica secundária parecem desempenhar um papel importante em sua patogênese. Seus principais sintomas incluem dor abdominal, diarreia, febre, perda de peso, sangramento retal, etc. Portanto, uma dieta equilibrada é um elemento-chave no curso e evolução da doença, para não agravar ainda mais os sintomas no nível intestinal, *Fig. 1*.

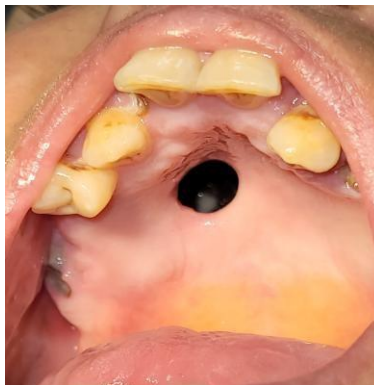
Fig. 1: Dieta equilibrada.



Essa doença pode afetar da boca até o ânus, assim como manifestações fora do ap. digestivo ,assim como nas articulações, pele, fígado, olhos, etc. Os sintomas dependem da localização anatômica e da gravidade da inflamação. O prognóstico geralmente está relacionado ao período de evolução da doença desde o diagnóstico, à extensão da doença, à gravidade das crises, à existência ou ausência de complicações e ao histórico de tratamento cirúrgico. A boca é um dos locais onde essa doença pode afetar, sendo frequentemente o primeiro sinal de problemas intestinais visíveis antes de apresentarem, manifestando-se inicialmente como estomatite aftosa.

No nível perianal, fistulas e abscessos são observados em 25-33% dos casos.

Fig. 2: Comunicação oral-nasal.



2 CASO CLÍNICO:

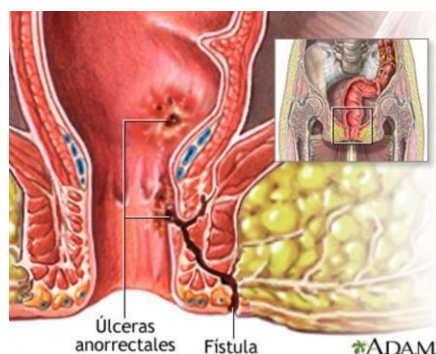
Uma paciente de 39 anos diagnosticada com doença de Crohn desde os 23 anos, apresenta comunicação oral e nasal, restos radiculares com focos infecciosos e hábitos de fumo. No nível perianal, ele possui múltiplas fistulas. Quanto ao envolvimento da cavidade oral, deve-se notar

que, quando a comunicação oral-nasal é estabelecida, isso afeta seriamente a fonação como câmara de ressonância, o que torna muito difícil de entender. A deglutição de alimentos que escapam para a cavidade nasal também é afetada; e devido à falta de dentes, isso também afeta a formação correta do bolus alimentar, assim como a estética. A alteração dessas funções importantes do sistema digestivo e fonatório somado a las fistulas agravam ainda mais o caso do ponto de vista psicológico do paciente, limitando profundamente a relação com sua vida social. Isquemia e infecção anaeróbica secundária resultam na conseqüente fistulização observada nas Figuras 3 e no diagrama da fístula perianal na Figura.4.

Fig. 3: Fístula perianal crónica.



Fig. 4: Esquema da fístula perianal.



3 EFEITOS DA MEDICINA HIPERBÁRICA EM PACIENTES COM E. CROHN.

Os efeitos anti-inflamatórios, juntamente com a estimulação da cicatrização e a reparação tecidual produzidos pelo tratamento em câmara hiperbárica, são muito benéficos para pacientes

com essa doença e/ou colite ulcerativa. As evidências desses resultados clínicos levaram à introdução cada vez mais frequente da medicina hiperbárica nos protocolos de tratamento de doenças inflamatórias intestinais Fig. 5.

Fig. 5: Câmara Hiperbárica de assento único.



O resultado é a melhora dos sintomas dos pacientes e da qualidade de vida deles, já que isso até ajuda na cicatrização das fístulas.

A oxigenação hiperbárica (HBO) é um método terapêutico que envolve a respiração de oxigênio a pressões superiores à da atmosférica dentro de uma câmara hermeticamente selada. Os efeitos terapêuticos da HBO são dados por fenômenos físicos (mudanças de pressão às quais o sujeito é exposto na câmara hiperbárica) e fenômenos fisiológicos (mudanças na pressão do oxigênio respirado). Portanto, a TOHB possui a maior ação antihipóxica conhecida e pode aumentar a proliferação de fibroblastos, formação de fibras de colágeno, neovascularização ativa e defesas antimicrobianas, antifúngicas e antivirais. Dependendo da dose de pressão, a TOBH pode exercer um efeito imunomodulador ou imunossupressor. Todo esse efeito aprimorado se deve ao maior transporte de oxigênio, alcançado não apenas pelo hematócrito, mas também pelo plasma sanguíneo, transportando assim 100% do oxigênio para as células dos tecidos. O uso da medicina hiperbárica juntamente com tratamentos farmacológicos convencionais (corticosteroides, antibióticos, etc.) é um bom adjuvante no tratamento da CD (doença de Crohn).

4 REABILITAÇÃO E FECHAMENTO COMUNICAÇÃO MECÂNICA ORAL-NASAL DO CASO CLÍNICO.

Devido à impossibilidade de realizar fechamento cirúrgico devido à grande perda óssea na abóbada palatina e no seio maxilar, decidiu-se reabilitar o paciente por meio de um sistema protético obturador. Consiste em uma prótese que fecha a comunicação entre o palato e a cavidade nasal, reabilitando assim o aparelho mastigatório e retornando os dentes para esmagar os alimentos. Quanto à fonação, o fechamento mecânico da comunicação com a cavidade nasal é alcançado e evita a passagem de alimento para as vias aéreas, alcançando assim a emissão correta dos fonemas. Por último, mas não menos importante, foram alcançados a deglutição e a melhoria estética.

Fig. 6: Prévia da cavidade oral antes da reabilitação.



Fig. 7: Prótese obturadora palatal para fechamento mecânico de comunicação oral e nasal.



Fig.8: Reabilitação oral protética das funções mastigatórias, fonatórias, de deglutição e estéticas.



BIBLIOGRAFIA

ABRAHAM, C.; CHO, J. H. Enfermedad inflamatoria intestinal. **New England Journal of Medicine**, v. 361, p. 2066-2078, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804647>.

AGUILAR MARTÍNEZ, Francisco; ÁGUILA MARTÍNEZ, José; LLANES DÍAZ, Guillermo; GARCÍA DELGADO, Boris Luis; SANTANA PORBÉN, Sergio. La oxigenación hiperbárica como tratamiento coadyuvante en la colitis ulcerativa. **Revista Mexicana de Coloproctología**, v. 11, n. 1, p. 40-46, ene./abr. 2005.

DAI, Z.; RAMISH, V.; LOCASALE, J. W. The evolving metabolic landscape of chromatin biology and epigenetics. **Nature Reviews Genetics**, v. 21, p. 737-753, 2020.

DULAI, P. S.; BUCKEY, J. C. Jr.; RAFFALS, L. E. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy is well tolerated and effective for ulcerative colitis patients hospitalized for moderate-severe flares: a phase 2A pilot multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled trial. **American Journal of Gastroenterology**, v. 113, n. 10, p. 1516-1523, 2018.

FIorentino, J.; TORRES-PADILLA, M. A.; SCIALDONE, A. Measuring and modeling single-cell heterogeneity and fate decision in mouse embryo. **Annual Review of Genetics**, v. 54, p. 167-187, 2020.

JAIN, K. K. Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. *In*: JAIN, K. K.; NEUBAUER, R.; CORREA, J. G.; CAMPORESI, E. M. (ed.). **Textbook of hyperbaric medicine**. Seattle: Hogrefe & Huber, 1996. p. 11-26.

KHOR, B.; GARDET, A.; XAVIER, R. J. Genética y patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. **Nature**, v. 474, p. 307-317, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10209>.

MA, C. *et al.* Ten-eleven translocation proteins (TETs): tumor suppressors or tumor enhancers? **Frontiers in Bioscience**, v. 26, p. 895-915, 2021.

MEIER, K.; RECILLAS-TARGA, F. New insights on the role of DNA methylation from a global view. **Frontiers in Bioscience**, v. 22, p. 644-668, 2017.

ORIANI, G.; MICHAEL, M.; MARRONI, A.; LONGONI, C. Physiology and physiopathology of hyperbaric oxygen. *In*: ORIANI, G.; MARRONI, A.; WATTEL, F. (ed.). **Handbook on hyperbaric medicine**. Milán: Springer, 1996. p. 1-34.

SZABO, Q.; BANTIGNIES, F.; CAVALLI, G. Principles of genome folding into topologically associating domains. **Science Advances**, v. 5, eaaw1668, 2019.

TERAPIA con oxigenación hiperbárica: conceptos básicos. **Gaceta Médica de México**, v. 136, n. 1, p. 23-30, 2000.

YAMAMOTO, S.; MA, X. Función de Nod2 en el desarrollo de la enfermedad de Crohn. **Microbes and Infection**, v. 11, p. 912-918, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.06.005>.