

Doença de Crohn e Cognição: A Interface do Eixo Intestino-Cérebro. Uma Revisão Narrativa

Andreza Maia Pereira¹, Bruno dos Santos Farnetano¹, Raquel Vasques da Rocha¹, Carlos Eduardo Brandão Mello², Marcia Lyrio Sindorf², Yolanda Faia Manhães Tolentino², Márcia Maria Amendola Pires², Ana Carolyn da Silva³, Julia Dias Guimarães Silva³, Sergio Luis Schmidt¹

Resumo

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica associada a manifestações extraintestinais e alterações cognitivas, inclusive durante a remissão clínica. O eixo intestino-cérebro (IC) constitui modelo integrativo relevante, envolvendo comunicação bidirecional entre sistema nervoso central e entérico, modulada por vias neurais, inflamatórias e microbianas. Este artigo apresenta uma revisão narrativa baseada em discussão crítica de estudos relevantes sobre DC, eixo intestino-cérebro e cognição. No eixo IC, a via vagal integra sinais aferentes relacionados à inflamação e modula respostas imunes locais. Pacientes com DC apresentam pior desempenho cognitivo global, especialmente em velocidade de processamento e funções executivas. Instrumentos como *Trail Making Test* e *Symbol Digit Modalities Test* demonstram maior sensibilidade para detectar déficits sutis comparados a triagens globais (MMSE, MoCA). O teste Computadorized Visual Attention (CVAT) representa uma ferramenta específica para avaliação objetiva da atenção sustentada e variabilidade do desempenho, domínios ainda sub-representados na literatura sobre DC. A DC associa-se a alterações cognitivas e o eixo IC oferece base para integrar inflamação e comunicação vagal aos desfechos neurocognitivos. Pesquisas futuras devem incorporar instrumentos específicos como o CVAT para caracterização mais precisa da disfunção cognitiva na DC.

Palavras-chave: doença de Crohn, cognição, avaliação neuropsicológica, eixo intestino-cérebro.

Crohn's Disease and Cognition: The Gut-Brain Axis Interface. A Narrative Review

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease associated with extraintestinal manifestations and cognitive alterations, including during clinical remission. The gut-brain (GB) axis constitutes a relevant integrative model, involving bidirectional communication between the central and enteric nervous systems, modulated by neural, inflammatory, and microbial pathways. This article presents a narrative review based on a critical discussion of key studies on CD, the GB axis, and cognition. Within the GB axis, the vagal pathway integrates afferent signals related to inflammation and modulates local immune responses. Patients with CD show poorer global cognitive performance, particularly in processing speed and executive functions. Instruments such as the Trail Making Test and the Symbol Digit Modalities Test demonstrate greater sensitivity for detecting subtle deficits compared with global screening tools (MMSE, MoCA). The Computadorized Visual Attention Test (CVAT) represents a specific tool for the objective assessment of sustained attention and performance variability, domains that remain underrepresented in the literature on CD. CD is associated with cognitive alterations, and the GB axis provides a framework for integrating inflammation and vagal communication with neurocognitive outcomes. Future research should incorporate

Correspondência

Sergio Luis Schmidt
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Rua Mariz e Barros, 775 - Tijuca
20.270-004 - Rio de Janeiro/RJ - Brasil
E-mail: sergio.schmidt@unirio.br

¹Programa de Pós-Graduação em Neurologia (PPGNEURO), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ²Departamento de Gastroenterologia, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ³Iniciação Científica, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

specific instruments such as the CVAT to allow a more precise characterization of cognitive dysfunction in CD.

Keywords: crohn's disease, cognition, neuropsychological assessment, gut–brain axis.

1. Introdução

A DC é uma das principais entidades dentro do espectro das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), que se caracteriza por um processo inflamatório crônico, não infeccioso, podendo acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal (IG), desde a cavidade oral até o ânus¹. Acredita-se que a patogênese da doença envolva uma complexa interação entre predisposição genética, gatilhos ambientais e desregulação imunológica². Evidências crescentes indicam que a DC está diretamente associada a alterações cognitivas^{3,4}.

A inflamação intestinal crônica ocasiona a liberação persistente de citocinas pró-inflamatórias que se associam a alterações funcionais e metabólicas em regiões corticais frontais e em grandes redes cerebrais envolvidas na cognição^{5,6}. O eixo IC constitui um sistema de comunicação bidirecional complexo que integra mecanismos neurais, imunológicos, endócrinos e metabólicos, permitindo a interação contínua entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central⁷. Estudos demonstraram que indivíduos portadores de DC apresentam desempenho inferior em comparação a controles saudáveis em diversos domínios cognitivos, com destaque para a velocidade de processamento, memória de trabalho e funções executivas^{4,8}. Os déficits ocorrem não apenas durante a fase ativa da inflamação, mas também durante a remissão da doença^{3,8,9}.

Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre a relação entre a DC e a cognição, descrevendo e discutindo o estado atual das pesquisas que investigam o funcionamento cognitivo nesta população.

2. Metodologia

O presente estudo adotou a abordagem metodológica de revisão narrativa da literatura, que também é classificada como um "estudo da arte" que permite a análise crítica e interpretativa do conhecimento disponível. Para a fundamentação e condução da pesquisa, foram consultadas as bases de dados multidisciplinares da área da saúde PubMed e SciELO. A estratégia de busca baseou-se na utilização de descritores e palavras-chave nos idiomas português e inglês, combinando termos como "Doença de Crohn", "Eixo intestino-cérebro", "Cognição", "Atenção" e "Microbiota".

A seleção dos materiais obedeceu a critérios de elegibilidade específicos, com destaque para o recorte temporal estabelecido entre os anos de 2005 e 2025. Foram incluídos no corpo de análise artigos originais, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas publicados integralmente na língua portuguesa ou inglesa, priorizando aqueles que abordassem a fisiopatologia da inflamação na DC e suas repercussões neuropsicológicas. Adicionalmente, foi consultada referência clássica da avaliação neuropsicológica, em livro, para embasar a escolha de testes.

Para organizar a apresentação dos resultados e facilitar a compreensão, o desenvolvimento do texto foi estruturado em três eixos: 3.1. A Doença de Crohn em artigos que a definem. 3.2. Eixo intestino cérebro

onde explora-se esse funcionamento. 3.3. Cognição na Doença de Crohn e os instrumentos neuropsicológicos utilizados para sua avaliação.

3. Desenvolvimento

3.1. A doença de Crohn

A DC pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal, mais comumente o íleo terminal e o cólon proximal, de forma descontínua, irregular, segmentar e transmural. Devido à natureza transmural da DC, fístulas, abscessos e estenoses frequentemente complicam o curso da doença. Manifestações extraintestinais, mais comumente articulares, cutâneas e oculares, podem estar presentes em até 50% dos pacientes^{11,12}.

A doença tem causa multifatorial: fatores ambientais, especialmente o microbioma intestinal, podem desencadear ativação inadequada do sistema imune da mucosa em pessoas geneticamente suscetíveis. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) já identificaram mais de 260 loci de risco. Mutações em NOD2 (CARD15) e alterações em vias como autofagia e estresse do retículo endoplasmático sugerem que a desregulação da imunidade inata frente a estímulos luminiais é central no início da doença. A barreira epitelial intestinal, que separa o lúmen do sistema imune, é fundamental; sua disfunção é reconhecida como fator patogênico importante. A inflamação caracteriza-se por resposta Th1/Th17, com aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12 e IL-23) e redução da atividade de células T reguladoras^{3,12}. O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica, como na presença de diarreia crônica, dor abdominal, perda de peso e fadiga em um adulto jovem¹³, associada a exame complementar, sendo a endoscopia e a análise histopatológica do material coletado consideradas o padrão ouro¹⁴.

O tratamento farmacológico na DC varia de acordo com o fenótipo da doença. As tiopurinas são importantes na terapia de manutenção que diminui a dose acumulada de esteroides, enquanto os agentes que inibem a ação dos fatores de necrose tumoral (anti-TNF) desempenham um papel fundamental, especialmente na doença fistulizante. A resposta clínica inadequada pode exigir a utilização de outras terapias imunossupressoras e biológicas, e a intervenção cirúrgica pode ser necessária em uma parcela dos pacientes¹⁵.

Apesar de tratar-se de uma doença do trato gastrointestinal, a DC tem grande impacto psicológico: cerca de 35% dos pacientes apresentam sintomas de ansiedade e 22% sintomas depressivos¹⁶. Evidências recentes destacam o eixo intestino-cérebro como um fator-chave na patogênese da DC, mas os mecanismos regulatórios bidirecionais entre comorbidades psicológicas e inflamação intestinal precisam de mais estudos¹⁷.

3.2. O eixo intestino-cérebro

A DC envolve alterações anatômicas e funcionais extraintestinais, com impacto na estrutura neuronal. Estudos de neuroimagem realizados em pacientes com DII, incluindo a DC, revelaram alterações na subs-

tância cinzenta em áreas relacionadas ao processamento de informações e à memória, que incluíam o córtex cingulado e o córtex parahipocampal¹⁸.

O eixo intestino-cérebro é um complexo sistema de comunicação bidirecional entre Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Entérico (SNE), que envolve sinais neurais, imunológicos, metabólicos, hormonais e microbianos. Alterações nessa comunicação, como ocorre na DC, podem levar à disbiose e ao desenvolvimento de sintomas cognitivos^{19,20}.

Para compreender o funcionamento do eixo IC é importante ressaltar que o trato gastrointestinal (GI) é o único órgão que evoluiu com um sistema nervoso próprio e independente, o SNE^{19,21}. Este é composto por uma rede de aproximadamente 400 a 600 milhões de neurônios²². O SNE é o responsável por coordenar as funções sensoriais locais, secretoras e motoras no GI. Além disso, o SNE mantém comunicação constante com o SNC, sobretudo por meio do nervo vago, integrando sinais periféricos e centrais.

A via vagal constitui a principal rota neural do eixo intestino-cérebro²¹. Suas fibras aferentes transmitem ao SNC informações sobre o estado inflamatório da mucosa, os estímulos sensoriais relacionados à distensão intestinal e a atividade microbiana. Já as fibras eferentes modulam motilidade, secreção, permeabilidade intestinal e resposta imune local. Essa modulação ocorre tanto por ação direta sobre o SNE quanto por mecanismos indiretos, como a ativação da chamada via colinérgica anti-inflamatória, pela qual a estimulação vagal inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α ^{19,23}.

Nesse contexto, a microbiota intestinal modula o eixo intestino-cérebro por meio de sua interação com o nervo vago. Ela influencia a sinalização vagal aferente por vias imunológicas e enteroendócrinas. Metabólitos intestinais, citocinas e hormônios ativam ou modulam essa via, afetando a comunicação com o SNC¹¹. Alterações nessa interação comprometem o tônus vagal basal, associado à regulação emocional, ao controle autonômico e à resposta ao estresse. A baixa atividade vagal está relacionada a estados inflamatórios crônicos e evidências sugerem que a estimulação elétrica do nervo vago pode diminuir a resposta inflamatória presente na DC^{24,25}.

A compreensão da relação do eixo intestino-cérebro com a DC representa, portanto, um avanço conceitual recente e de grande relevância para a compreensão das DII. Nesse sentido, torna-se imprescindível uma maior integração entre as neurociências e a gastroenterologia, com o objetivo de reduzir as lacunas existentes na compreensão dos sintomas extraintestinais da doença.

3.3. Cognição na doença de Crohn

O comprometimento cognitivo associado à DC vem sendo estudado por meio de diferentes instrumentos de avaliação, refletindo tanto a complexidade do constructo cognitivo quanto a ausência de padronização metodológica na área^{3,4}. Observa-se o uso de rastreio cognitivo como o Mini-Mental State Examination

(MMSE), bem como testes clássicos voltados à velocidade de processamento e funções executivas, incluindo o *Trail Making Test* (TMT A e B), o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e o *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), além de medidas complementares de memória. Esses instrumentos apresentam sensibilidade variável para a detecção de alterações cognitivas sutis².

Embora o MoCA seja amplamente utilizado em função de sua facilidade de aplicação e abrangência, evidências sugerem que esse instrumento capta predominantemente alterações cognitivas globais, não permitindo discriminar com precisão domínios específicos, como os subdomínios da atenção^{2,26}. Apesar das limitações metodológicas observadas, os estudos revisados apontam, de modo consistente, pior desempenho cognitivo global em pacientes com DC quando comparados a controles.

Em investigação com pacientes com DC em remissão clínica utilizando o MMSE e o TMT (A e B) observou-se que, enquanto o MMSE apresentou baixa sensibilidade para detectar diferenças entre os grupos, o TMT evidenciou aumento significativo no tempo de execução nos pacientes, indicando prejuízos da velocidade de processamento e funções executivas. Esses achados reforçam as limitações dos instrumentos de triagem cognitiva global para a identificação de alterações cognitivas mais sutis nessa população³.

Em revisão sistemática⁴ foram apresentadas evidências de múltiplos estudos que empregaram uma ampla variedade de instrumentos neuropsicológicos para avaliar a cognição em pacientes com DC. Descreveu-se o uso de testes voltados à memória, funções executivas e velocidade de processamento, além de escalas destinadas à avaliação de fadiga e sintomas emocionais. O estudo enfatiza a heterogeneidade dos instrumentos utilizados e a ausência de consenso quanto às medidas mais sensíveis para caracterizar o perfil cognitivo da doença. Essa diversidade metodológica foi pontuada como dificultadora da comparação entre estudos e a definição de um padrão cognitivo específico.

4. Conclusão

A presente revisão mostra que a relação entre a DC e a cognição tem sido amplamente investigada na literatura, com crescente interesse na compreensão dos mecanismos que extrapolam o trato gastrointestinal. O eixo IC emerge como um modelo explicativo central, no qual os processos imunológicos, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a comunicação vagal bidirecional constituem elos fundamentais para compreender os efeitos das doenças inflamatórias intestinais sobre o funcionamento cognitivo.

A análise dos estudos revisados demonstra que, embora diversos instrumentos neuropsicológicos sejam empregados para avaliar cognição na DC, a maioria deles concentra-se predominantemente na velocidade de processamento, nas funções executivas ou no desempenho cognitivo global. Observou-se, entretanto, uma lacuna importante no que se refere à avaliação objetiva dos subdomínios atencionais. A literatura neu-

ropsicológica descreve a atenção como um construto multidimensional, composto por subdomínios como atenção focada, atenção sustentada, controle inibitório e velocidade de processamento²⁷. Contudo, esses componentes raramente são avaliados de forma objetiva e usando um único teste.

Adicionalmente, os resultados observados em tarefas como o Trail Making Test A e B sugerem que o comprometimento cognitivo associado à DC provavelmente não se restringe à velocidade de processamento, envolvendo também outros componentes atencionais e executivos. Dessa forma, investigações futuras que

incorporem instrumentos mais específicos e sensíveis para a avaliação da atenção poderão contribuir de maneira significativa para a compreensão mais precisa da disfunção cognitiva nessa população.

Entre os instrumentos objetivos para a avaliação da atenção destaca-se o CVAT (Computerized Visual Attention Test), amplamente utilizado em contextos clínicos. Dentre as versões disponíveis do teste, a versão ultrabreve apresenta potencial para a avaliação de grandes contingentes populacionais e de indivíduos com ampla variação etária, favorecendo estudos em larga escala²⁸⁻³⁰.

Referências

- Torres J, Mehandru S, Colombel JF. Crohn's disease: an update. *Medicine (Abingdon)*. 2024;52(2):107-115.
- Sârb OF, Iacobescu M, Soporan AM, Mureşan XM, Sârb AD, Stănculescu R, et al. Brain-Gut Interplay: Cognitive Performance and Biomarker Correlations in IBD Patients. *J Clin Med*. 2025;14(7):2293.
- Al Balakosy AM, Askar S, Naguib RM, Ayman S, Mubarak H. Quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease have potential effect on cognitive function. *Egypt J Intern Med*. 2024;36:41.
- Lastretti M, D'Aleo E, Pica R, De Nitto D, Carta MG, Faa G. Emotional Disturbances and Crohn's Disease. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2025;21:e17450179410096.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56.
- Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci*. 2006;9(7):971-978.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-712.
- Bonhomme B, Nandi N, Berera S, Lee H, Leung G, Tse CS, et al. Greater fatigue and reduced neurocognitive speed with symptomatic Crohn's disease. *Crohns Colitis* 360. 2024;7(1):otae069.
- van Langenberg DR, Yelland GW, Robinson SR, Gibson PR. Cognitive impairment in Crohn's disease is associated with systemic inflammation, symptom burden and sleep disturbance. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(4):579-587.
- Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paul Enferm*. 2007;20(2):v-vi.
- Duda-Madej A, Stecko J, Szymańska N, Miętkiewicz A, Szandruk-Bender M. Amyloid, Crohn's disease, and Alzheimer's disease - are they linked? *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1393809.
- Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet*. 2024;403(10432):1177-1191.
- Nóbrega VG, Silva INN, Brito BS, Silva J, da Silva MCM, Santana GO. The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(3):290-295.
- Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-164. doi:10.1093/ecco-jcc/jyy113.
- Cockburn E, Kamal S, Chan A, Rao V, Liu T, Huang JY, et al. Crohn's disease: an update. *Clin Med (Lond)*. 2023;23(6):549-557.
- Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Psychosom Res*. 2016;87:70-80.
- Yin Y, Ma M, Liu H, Liu J. Brain-Gut Communication in Crohn's Disease: Insights From MRI Into Psychological Problems. *J Magn Reson Imaging*. 2026;63(1):22-38.
- Hopkins CWP, Powell N, Norton C, Dumbrell JL, Hayee B, Moulton CD. Cognitive impairment in adult inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2021;62(4):387-403.
- Günther C, Rothhammer V, Karow M, Neurath M, Winner B. The gut-brain axis in inflammatory bowel disease-current and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8870.
- Lee CH, Han K, Lee HJ, et al. Migraine is associated with the development of inflammatory bowel disease in adult patients: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2024;14:1157.
- Spencer NJ, Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(6):338-351.
- Fleming MA 2nd, Ehsan L, Moore SR, Levin DE. The Enteric Nervous System and Its Emerging Role as a Therapeutic Target. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:8024171.
- Jarret A, Jackson R, Duizer C, Healy ME, Zhao J, Rone JM, et al. Enteric nervous system-derived IL-18 orchestrates mucosal barrier immunity. *Cell*. 2020;180(1):50-63.e12.
- Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2018;12:49.
- Youssef A, Ur Rehman A, Elebasy M, Roper J, Sheikh SZ, Karsausen J, Yang W, Ulloa L. Galgal stimulation ameliorates murine colitis by regulating SUMOylation. *Sci Transl Med*. 2024 Nov 20;16(774):eadl2184. doi:10.1126/scitranslmed.adl2184.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
- Schmidt J, Cruz M, Tolentino J, Carmo A, Paes M, de Lacerda G, Gjørup A, Schmidt S. COVID-19 Patients with Early Gastrointestinal Symptoms Show Persistent Deficits in Specific Attention Subdomains. *J Clin Med* 2023;12.
- Schmidt GJ, Boechat YEM, van Duinkerken E, Schmidt JJ, Moreira TB, Nicaretta DH, Schmidt SL, Tales A. Detection of Cognitive Dysfunction in Elderly with a Low Educational Level Using a Reaction-Time Attention Task. *Journal of Alzheimer's Disease* 2020;78:1197-205.
- Filho AdC, Fakoury MK, Schmidt GJ, Taboada Gjørup AL, Marques AC, Tolentino Junior JC, Schmidt JJ, Maia A, van Duinkerken E, Lewandrowski K-U, Blum K, Schmidt SL. Long-COVID-19 and Cognition: Persistent attention deficits after hospital discharge. *Journal of Psychiatric Research* 2025;189:277-9.