

# As Doenças Inflamatórias Intestinais na Atualidade Brasileira

**Curso de atualização do  
GEDIIB na SBAD 2018**

**GEDIIB**

**Novembro de 2018  
São Paulo**

## **Editores**

Cyrla Zaltman

Julio Maria Fonseca Chebli

Magaly Gêmio Teixeira

Idblan Carvalho de Albuquerque

Heitor Siffert Pereira de Souza

# **As Doenças Inflamatórias Intestinais na Atualidade Brasileira**

**Curso de atualização do GEDIIB na SBAD 2018**



**Grupo de Estudos da Doença  
Inflamatória Intestinal do Brasil**

XVII SEMANA BRASILEIRA DO APARELHO DIGESTIVO

**São Paulo, SP • 2018**

Copyright© 2018 GEDIIB - Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil  
Todos os Direitos Reservados ao GEDIIB.

**Editores Responsáveis**

Cyrila Zaltman  
Julio Maria Fonseca Chebli  
Magaly Gêmio Teixeira  
Idblan Carvalho de Albuquerque  
Heitor Siffert Pereira de Souza

**Coordenação editorial e gráfica**

Fátima Lombardi

**Apoio Institucional**

Takeda

**Edição e produção**

Office Publicações Científicas Ltda • Rua Cel. Meireles, 406, Sala 1  
CEP 03612-000 - São Paulo - SP • Tels.: (11) 3901-6931/2684-6197  
www.officeeditora.com.br

**Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil**

Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391 • 10º andar  
CEP 01452-000 - São Paulo - SP  
www.gediib.org.br • contato@gediib.org.br

É expressamente proibida a reprodução desta obra, no todo ou em partes, sem a autorização do GEDIIB.  
Este livro é subsídio científico exclusivamente para médicos.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

As Doenças inflamatórias intestinais na atualidade brasileira :  
curso de atualização do GEDIIB na SBAD 2018 /  
editores Cyrila Zaltman...[et al.]. -- São Paulo : Office Editora, 2018.

“GEDIIB-Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil”  
Demais editores: Julio Maria Fonseca Chebli, Magaly Gêmio Teixeira,  
Idblan Carvalho de Albuquerque, Heitor Siffert Pereira de Souza.

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-87181-46-6

1. Doenças inflamatórias intestinais 2. Gastroenterologia - Congressos 3.  
Semana Brasileira do Aparelho Digestivo (17. : 2018 : São Paulo, SP) I.  
Zaltman, Cyrila. II. Chebli, Julio Maria Fonseca. III. Teixeira, Magaly Gêmio.  
IV. Albuquerque, Idblan Carvalho de. V. Souza, Heitor Siffert Pereira de.

18-21946

CDD-616.34  
NLM-WI 522

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Doenças inflamatórias intestinais : Medicina  
616.34

# Sumário

<b>Prefácio .....</b>	<b>5</b>
<b>Diretoria .....</b>	<b>7</b>
<b>Comissões.....</b>	<b>8</b>
<b>Autores .....</b>	<b>11</b>
<b>Capítulo 1 - Discutindo o diagnóstico da doença inflamatória intestinal .....</b>	<b>17</b>
Dra. Andrea Vieira	
Dra. Carla Lima	
Dr. Claudio L. Yoiti Hashimoto	
Dra. Genoile Oliveira Santana	
Dr. Heinrich Bender Kohnert Seidler	
<b>Capítulo 2 - As doenças inflamatórias intestinais na atualidade mundial: por que e como aparecem?.....</b>	<b>29</b>
Dr. Heitor S. P. de Souza	
Dr. Claudio Fiocchi	
<b>Capítulo 3 - Abordagem multidisciplinar da DII: discussão baseada em caso clínico .....</b>	<b>35</b>
Dra. Cristina Flores	
Dr. Marco Antônio Zerôncio	
Dra. Maria Cecília da Matta Rivitti Machado	
<b>Capítulo 4 - Dúvidas frequentes na condução das doenças inflamatórias intestinais .....</b>	<b>45</b>
Dra. Eloá Marussi Morsoletto	
Dra. Marcia Henriques de Magalhães Costa	
Dra. Flavia de Alvarenga Netto	
Dr. Dario Tíferes	
<b>Capítulo 5 - Cirurgia na doença de Crohn: manejo das estenoses .....</b>	<b>63</b>
Dr. Rogério Serafim Parra	
<b>Capítulo 6 - O tratamento das doenças inflamatórias intestinais na era dos biológicos, na vigência de doenças endêmicas.....</b>	<b>75</b>
Dr. Carlos Brito	
Cecília Brito	
Marina Brito	
Dra. Liliana Andrade Chebli	
Dr. Orlando Ambrogini Jr.	



## Prefácio

### **Prezados colegas,**

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) representam um campo fértil da medicina, que se encontra em constante mudança, sendo sempre um grande desafio para os profissionais de saúde que atuam nessa área. O aprofundamento dos mecanismos etiopatogênicos, a aquisição de novos métodos diagnósticos, a integração do conhecimento de várias áreas (multidisciplinaridade) e a introdução de novos medicamentos têm nos permitido realizar diagnósticos mais precoces e precisos, assim como tratamentos mais eficazes.

O pré-congresso do GEDIIB na SBAD 2018 visa ampliar a discussão de temas emergentes controversos ou daqueles já bem estabelecidos em nossa prática diária. Este livro, capitaneado pelo GEDIIB, é composto por capítulos escritos por autores e colaboradores atuantes na área de DIIs e tem como objetivo abordar questões sob a ótica multidisciplinar, que serão discutidas durante o pré-congresso, visando auxiliar o melhor manejo do paciente.

O formato deste livro possibilita embasar a discussão existente sobre assuntos relacionados ao diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico de forma simples e direta. Diante da nova realidade socioeconômica em nosso país, com o recrudescimento de doenças infecciosas endêmicas, incluimos um capítulo específico sobre o tema e seu impacto na condução do paciente com DII, que acreditamos será de grande valia.

Este livro é o produto de um esforço conjunto para compartilhar o conhecimento nas DIIs com especialistas e não especialistas da doença, de tal forma que possamos abordá-la sob a ótica inter e multidisciplinar, realizando a investigação diagnóstica e a abordagem terapêutica mais precoces, de tal forma que auxilie, favoravelmente, na mudança da história natural das DIIs.

Agradecemos ao laboratório Takeda pelo apoio institucional.

**Cyrla Zaltman**

Presidente

**Julio Maria Fonseca Chebli**

Coordenador da Comissão Científica

## **Diretoria 2017-2018**

### **Presidente**

Cyrla Zaltman

### **Vice-Presidente**

Idblan Carvalho de Albuquerque

### **Secretário Geral**

Marco Antônio Zerôncio

### **Secretária Adjunta**

Cristina Flores

### **Tesoureira**

Andrea Vieira

### **Tesoureiro Adjunto**

Harry Kleinubing Júnior

### **Conselho Fiscal**

#### **Titulares**

Orlando Ambrogini Júnior

Luis Felipe de Campos Lobato

Hélio Rzetelna

#### **Suplentes**

Wilson Roberto Catapani

Deborah Nadir Ferreira Botelho

Antônio Lacerda Filho



## **1.Comissão de ética**

*Coordenador:* Mickaell Alexandre Gouveia Faria

Jozelda Lemos Duarte

Carlos Walter Sobrado Júnior

Renata de Sá Brito Fróes

## **2.Comissão de assuntos internacionais e interinstitucionais**

*Coordenador:* Paulo Gustavo Kotze

Antonio Carlos da Silva Moraes

Carlos Fernando de M. Francesconi

Marta Brenner Machado

Maria Cristina Sartor

Maria Ligia Lyra Pereira

Columbano Junqueira Neto

Mauro Bafutto

## **3.Comissão de estatuto e relação com associado**

*Coordenador:* Adérson Omar Mourão Cintra Damião

José Miguel Luz Parente

Rosane Lousada Machado

Ana Teresa Pugas Carvalho

#### **4.Comissão do cadastro nacional de paciente**

*Coordenadora:* Heda Maria Barska dos Santos Amarante

Ligia Yukie Sasaki

Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Marco Antonio Zerôncio

Mikaell Alexandre Gouvea Faria

Rodrigo Bremer Nones

#### **5.Comissão científica e pesquisa**

##### **Revista**

*Editor:* Sender Jankiel Miszputen

*Editora:* Cyrla Zaltman

André da Luz Moreira

##### **Site**

*Coordenadora:* Márcia Henriques de Magalhães Costa

Marjorie Costa Argollo

Liliana Andrade Chebli

Rodrigo G. Gasparini

##### **GEDIIB jovem**

*Coordenador:* Eduardo Garcia Vilela

Genoile Oliveira Santana

Cristina Flores

Maraci Rodrigues

Rogério Serafim Parra

Raquel Franco Leal

Cristina Fajardo Diestel

##### **Workshop/Jovem pesquisador**

*Coordenador:* Julio Maria Fonseca Chebli

Claudio Saddy Rodrigues Coy

Magaly Gêmio Teixeira

Heitor Siffert Pereira de Souza

Lorete Maria da Silva Kotze

Raquel Franco Leal

## **6.Comissão de IBD leadin change**

*Coordenadora:* Cyrla Zaltman

### **Centro de Excelência**

*Coordenador:* Marco Antônio Zerôncio

Carmen Lobo, Jozelda Duarte, Rogério Saad-Hossne, Luís Felipe Lobato, Carlos Frederico P. Porto Alegre Rosa, Juliano Ludvig

### **Grupo de Enfermagem**

*Coordenador:* Rogério Saad-Hossne

### **Grupo de Gastropediatria**

*Coordenadora:* Vera Lúcia Sdepanian

### **Grupo de Endoscopia**

*Coordenadora:* Eloá Marussi Morsoletto

Maria Cristina Sartor

### **Grupo de Radiologia**

*Coordenador:* Idblan Carvalho de Albuquerque

### **Grupo de Nutrição**

*Coordenadora:* Flávia de Alvarenga Netto

### **Grupo de Patologia**

*Coordenadora:* Marcia Henriques de Magalhães Costa

### **Comissão de Medicamentos e Dispensação**

*Coordenadora:* Maria Ligia Lyra Pereira

Idblan Carvalho de Albuquerque, Adérson Omar Mourão Cintra Damião, Sender Jankiel Miszputen, Fabio Vieira Teixeira, Marcos Antônio Zerôncio, Mikael Alexandre Gouvea Faria, Columbano Junqueira Neto e Adriana Ribas Andrade

## Autores

### **Andrea Vieira**

**CRM-SP 97.843**

Professora Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Chefe da Clínica de Gastroenterologia da Santa Casa de São Paulo. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG.

### **Carla Andrade Lima**

**CRM-BA 17.809**

Mestre em Medicina e Saúde na Universidade Federal da Bahia - UFBA. Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG.

### **Carlos Brito**

**CRM-PE 10.107**

Doutor em Saúde Pública pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Professor Adjunto da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.

### **Cecília Brito**

Doutoranda da Universidade de Pernambuco - UPE.

### **Claudio Fiocchi**

**CRM-SP 13.883**

*Department of Inflammation and Immunity, Lerner Research Institute. Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Digestive Disease Institute Cleveland Clinic, Cleveland, Estados Unidos.*

## **Cláudio L. Hashimoto**

**CRM-SP 77.848**

Coordenador Médico no Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP. Doutorado em Gastroenterologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. MBA em Gestão de Clínicas e Hospitais na Faculdade Getúlio Vargas - SP. Coordenador da Comissão de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED. Membro do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED.

## **Cristina Flores**

**CRM-RS 19.295**

Médica Gastroenterologista. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB. Doutora em Gastroenterologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. Coordenadora do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## **Dario Tiferes**

**CRM-SP 77.412**

Graduação em Medicina, Residência Médica em Radiologia Clínica e Doutorado pela Universidade Federal de São Paulo.

## **Eloá Marussi Morsoletto**

**CRM-PR 5.634**

Chefe do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital São Vicente de Curitiba. Membro Fundadora do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB. Membro e Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED/PR. Presidente da Sociedade Paranaense de Gastroenterologia e Nutrição.

**Flavia de Alvarenga Netto****CRM-RJ 52.56944-8**

Especialista em Clínica Médica com Residência Médica na Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ. Especialista em Nutrologia pelo Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Especialista em Nutrição Enteral e Parenteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral - SBNPE. Título de Especialista em Nutrologia pela Associação Brasileira de Nutrologia - ABRAN. Médica da Equipe de Terapia Nutricional do Hospital Samaritano - RJ.

**Genoile Oliveira Santana****CRM-BA 8.259**

Professora Adjunta do Departamento de Ciências da Vida na Universidade do Estado da Bahia - UNEB. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB, da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG e da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED.

**Heinrich Bender Kohnert Seidler****CRM-DF 10.620**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Santa Catarina. Doutorado em Patologia pela *Tokyo Medical and Dental University*.

**Heitor S. P. de Souza****CRM-RJ 52.49233-0**

Serviço de Gastroenterologia e Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR).

**Liliana Andrade Chebli****CRM-MG 33.879**

Professora Adjunta da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF.

### **Marcia Henriques de Magalhães Costa**

**CRM-RJ 52. 610.877**

Professora Assistente de Gastroenterologia, Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB, da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG e da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED.

### **Marco Antônio Zerôncio**

**CRM-RN 3.754**

Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia, do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED. Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da Universidade Potiguar.

### **Maria Cecília da Matta Rivitti Machado**

**CRM-SP 57.299**

Mestre em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Responsável pelos Ambulatórios de Dermatologia Pediátrica e de Acne, Distúrbios Pigmentares e Tricoses da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP.

### **Marina Brito**

Acadêmica da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.

### **Orlando Ambrogini Jr.**

**CRM-SP 47.467**

Professor Associado da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo.

**Rogério Serafim Parra****CRM-SP 108.608**

Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Doutor em Cirurgia pela Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto. Responsável pelo Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais (ADII) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - HCFMRP-USP. Membro do *European Crohn and Colitis Organization* (ECCO) e do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB.





# Discutindo o diagnóstico da doença inflamatória intestinal

**Dra. Andrea Vieira • Dra. Carla Lima • Dr. Claudio L. Yoiti Hashimoto  
Dra. Genoile Oliveira Santana • Dr. Heinrich Bender Kohnert Seidler**

## Diagnóstico clínico

O diagnóstico da doença inflamatória intestinal (DII) é feito com base na avaliação clínica e na combinação de achados em exames laboratoriais, endoscópicos, radiológicos e histológicos.<sup>1</sup>

Uma história clínica detalhada é fundamental na avaliação de uma possível DII e também no direcionamento do diagnóstico diferencial e deve incluir início dos sintomas, viagens recentes, uso de medicações (sobretudo antibióticos e anti-inflamatórios), intolerâncias alimentares e passado de apendicectomia. Detalhes devem ser questionados, como frequência das fezes, consistência, urgência fecal, sintomas noturnos, sangramento retal, dor abdominal, febre e perda ponderal.<sup>1,2</sup>

Alguns fatores de risco também devem ser pesquisados, como história familiar e tabagismo. Além disso, é necessário investigar a presença de sinais e sintomas característicos de manifestações extraintestinais, como artrite, artralgia, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, espondilite anquilosante, episclerite e uveíte, entre outros.<sup>3,4</sup>

Os sintomas mais frequentes são diarreia, dor abdominal e perda ponderal. A diarreia crônica (> 6 semanas)

com sangue e muco nas fezes é o sintoma mais comum.<sup>2,5</sup> Embora as colites infecciosas possam causar diarreia, geralmente esta ocorre de forma autolimitada.

Dor abdominal é o segundo sintoma mais frequente e sua localização vai depender da região intestinal inflamada. Tenesmo também pode ocorrer nos casos de proctite.<sup>5</sup>

O exame físico é importante e deve avaliar o estado geral, peso e altura (para calcular o índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, temperatura, dor abdominal e distensão, e, sobretudo, na suspeita de doença de Crohn (DC), avaliar a região perianal e ânus quanto à presença de fissuras, fistulas ou ulcerações.<sup>2</sup>

### Diagnóstico diferencial

Infecções parasitárias e bacterianas do trato gastrointestinal podem simular DII. Algumas infecções podem causar inflamação ileal crônica, como infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, *Entamoeba histolytica* e *Actinomyces species*.<sup>5</sup> Neoplasias do intestino delgado não são frequentes, porém adenocarcinoma, linfoma e tumor carcinoide podem ocorrer. O linfoma pode, sobretudo, causar espessamento da mucosa e ulcerações assemelhando-se à DC. Os tumores de cólon podem cursar com diarreia, associados à perda ponderal e anemia, semelhante à DII.

Algumas medicações, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), anti-hipertensivos, digoxina e contraceptivos podem causar úlceras e estenoses ou isquemia intestinal, que podem se confundir com DII.<sup>5,6</sup>

Nos casos de proctite, o diagnóstico diferencial deve ser feito com doenças sexualmente transmissíveis, como herpes, gonorreia, clamídia e sífilis. Prolapso retal também deve ser investigado quando a inflamação for mais distal. Aftas recorrentes e graves podem ocorrer na DC, mas também em casos de infecção por HIV e na doença de Behçet.<sup>5</sup>

## Exames laboratoriais

Alterações nos exames laboratoriais podem ajudar a distinguir alterações funcionais de infecção intestinal ou DII. Anemia e trombocitose são os principais achados no hemograma em pacientes com DII. As provas inflamatórias, como proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação indicam fase aguda da resposta inflamatória. Avaliações da função hepática e renal devem ser solicitadas. Já os marcadores fecais, como calprotectina e lactoferrina demonstram inflamação intestinal ativa. Estudo fecal é importante para excluir infecção por patógenos comuns e pelo *Clostridium difficile*. É importante atentar para processos infecciosos que podem apresentar quadro clínico semelhante à DII, como por exemplo tuberculose intestinal, Aids, entre outros, e investigação direcionada para estabelecer esses diagnósticos diferenciais muitas vezes se faz necessária.<sup>2,5</sup>

## Exames endoscópicos

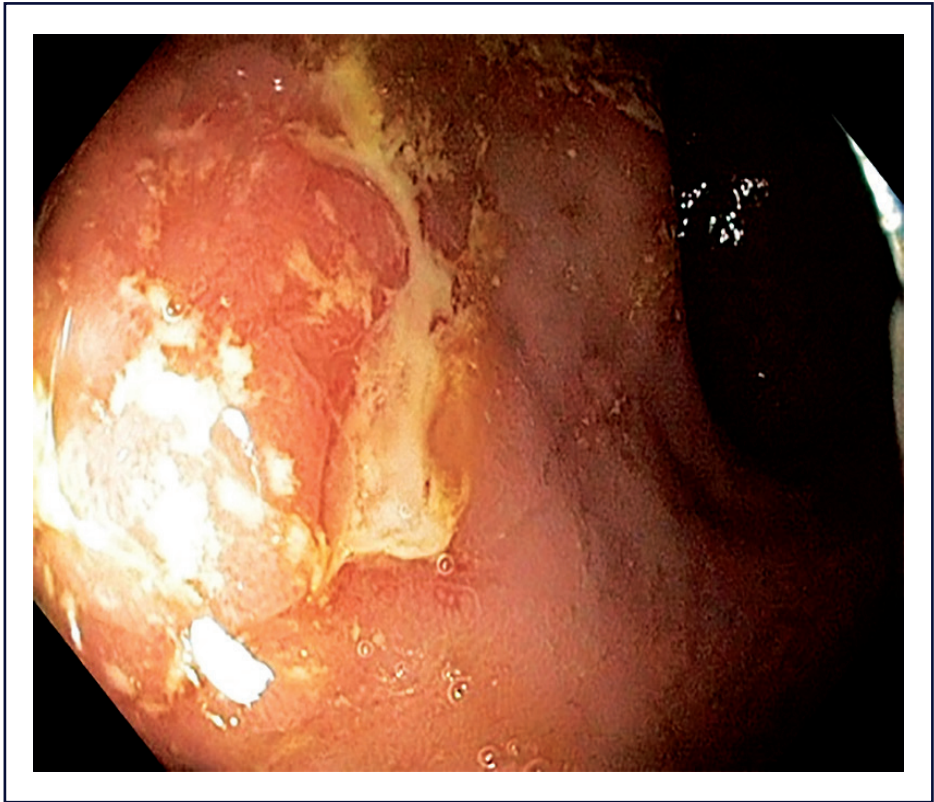
A ileocolonoscopia mostra-se extremamente importante no diagnóstico da DII, pois além do aspecto endoscópico, é possível promover a coleta de material (biópsias) para análise microscópica. As principais indicações da colonoscopia na DII são avaliação da extensão da doença, diagnóstico diferencial, acompanhamento evolutivo.<sup>2</sup>

É sempre importante destacar ao médico colonoscopista a sua colaboração em auxiliar no diagnóstico e conduta do paciente referenciado para o exame. A avaliação cuidadosa do motivo do exame e os achados do exame físico, como fissuras, fístulas e úlceras genitais são indicativos de alta probabilidade de alterações orgânicas, como DII ou infecção. Logo, cabe ao colonoscopista cuidado desde a orientação de um preparo de cólon que possibilite avaliação pormenorizada da mucosa de íleo terminal, cólons, reto e região perianal.<sup>2</sup>

A DC caracteriza-se por apresentar áreas de mucosa normal entremeadas por mucosa comprometida, acarretando um padrão dito salteado, sendo de forma contínua ou segmentar. Habitualmente, as lesões mais características

da DC são representadas por úlceras aftoides e/ou úlceras maiores, que podem se confluir e/ou se apresentar no sentido longitudinal da luz do órgão, denominadas úlceras lineares (Figura 1).<sup>2</sup>

**Figura 1. Doença de Crohn**



As doenças infecciosas, como tuberculose intestinal, citomegalovírus, fungos, HIV, sífilis, devem sempre ser lembradas como diagnósticos diferenciais.<sup>6-9</sup> As alterações endoscópicas mais comuns são úlceras em íleo terminal, ceco, cólon ascendente e apêndice, entremeadas por áreas normais (*skip lesions*). Podem formar alterações tipo “*cobblestones*”.<sup>10</sup> A biópsia é fundamental no diagnóstico diferencial. Na infecção por citomegalovírus, os achados endoscópicos mais comuns são úlceras em cólon, que podem ser rasas, profundas, únicas ou múltiplas, entremeadas por mucosa inflamada e

podem formar pseudopólipos.<sup>6</sup> Alterações causadas pelo *Treponema pallidum* mais frequentes são úlceras em região anorretal e friabilidade mucosa.<sup>11</sup>

Outras afecções que eventualmente podem causar úlceras colônicas e retais são: síndrome da úlcera retal solitária: presença de úlcera retal associada a prolapso retal, pólipos ou colite cística profunda, doenças vasculares agudas, como, por exemplo, colite isquêmica, colite por drogas (cocaína, anti-concepcionais e anti-inflamatórios), que apresentam evolução clínica aguda e breve, colite actínica que pode cursar com úlceras, estenoses e atrofia de mucosa intestinal.<sup>12</sup>

As vasculites como doença de Behçet (DB): doença de pequenos vasos do trato gastrointestinal, clinicamente caracterizada por úlceras orais, genitais, eritema nodoso, uveíte e tromboflebite também são diagnósticos diferenciais que, embora a manifestação no trato gastrointestinal não seja frequente (3% a 20% dos casos),<sup>9</sup> podem ocorrer.

Na DB, os locais do trato gastrointestinal mais acometidos são o íleo terminal e cólon direito. O envolvimento difuso do cólon é raro; entretanto, ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com envolvimento gastrointestinal. Lesões salteadas no cólon podem estar presentes tanto na DB como na DC. Os achados endoscópicos da DB intestinal são descritos como ulcerações únicas ou poucas, grandes, discretas e arredondadas ou ovais na região ileocecal. No entanto, essas lesões podem variar de pequenas ulcerações aftosas a múltiplas ulcerações irregulares.<sup>9,13</sup>

Estudos envolvendo o diagnóstico diferencial da DC mostraram que úlceras redondas ou ovais e de margens bem delimitadas são mais comuns na tuberculose intestinal ( $p < 0,05$ ), enquanto as úlceras longitudinais foram mais vistas na DC ( $p < 0,05$ ). Além disso, pacientes com DB intestinal têm úlceras  $> 2$  cm e com margens mais discretas em comparação aos pacientes com DC ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, aparência de paralelepípedos, estreitamento e estenose intestinal, além de envolvimento anorretal foram mais frequentes em pacientes com DC do que em pacientes com DB intestinal ( $p < 0,05$ ). Para outros parâmetros, incluindo deformidade da válvula ileocecal e lesões aftosas, não se observou diferença significativa entre esses dois grupos.<sup>13,14</sup>

A endoscopia digestiva alta com biópsias é útil, especialmente em pacientes pediátricos e em adultos com sintomas gastrointestinais altos para descartar acometimento da DC nesta topografia.<sup>2</sup>

Outras modalidades endoscópicas descritas são: a cápsula endoscópica, que é recomendada para auxiliar no diagnóstico de pacientes com elevada suspeita de DC com ileocolonosopia, endoscopia digestiva alta e exames de imagem inconclusivos, e a enteroscopia, que deve ser realizada quando existem anormalidades em áreas onde as biópsias não estejam ao alcance dos procedimentos tradicionais.<sup>2</sup>

## Radiologia

Exames radiológicos são importantes para definição da localização e extensão da DII. Além disso, é possível identificar estenoses e lesões penetrantes como fistulas e abscessos.<sup>2,3</sup>

Os principais exames para avaliação do intestino delgado são a enterografia por tomografia e a enterografia por ressonância nuclear magnética (RNM). As duas técnicas permitem avaliação da parede intestinal, presença de edema, ulcerações e de complicações da DC, como estenose. A enterotomografia apresenta maior disponibilidade em nosso meio e é realizada em menor tempo. Entretanto, expõe o paciente a radiação ionizante, limitando seu uso.<sup>2,15</sup>

Para avaliação de doença perianal, o exame proctológico sob anestesia é o padrão ouro. A RNM de pelve também consegue identificar e classificar o trajeto fistuloso com acurácia de até 100%.<sup>16</sup>

## Histologia

O processo de raciocínio diagnóstico histológico das DIIs se dá em três etapas: a primeira consiste em definir se existe doença inflamatória; a segunda em identificar indícios de lesão inflamatória crônica da mucosa - caracterizando a assim chamada colite crônica ou enterite crônica; e a terceira etapa consiste no diagnóstico histológico específico da DII, em DC ou retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI).<sup>17</sup>

Doença inflamatória é conceituada como lesão tecidual pela resposta inflamatória. A caracterização de lesão tecidual é fundamental para o diagnóstico, porque o simples infiltrado inflamatório na mucosa não representa doença. De fato, a mucosa intestinal normal apresenta infiltrado mononuclear fisiológico (composto por linfócitos, plasmócitos, macrófagos, células dendríticas) que participa ativamente do processo de controle da microbiota.<sup>18</sup>

As alterações morfológicas da mucosa que traduzem lesão inflamatória envolvem aumento do infiltrado inflamatório e modificação da sua composição, associado a lesão do epitélio.<sup>19</sup> Essa lesão pode ser identificada pela visualização direta da perda da integridade do revestimento epitelial - como úlcera, erosão, ruptura de criptas - ou por inferência, pela reação tecidual, como depleção de mucina, distorção da arquitetura, metaplasia, atrofia. Uma vez definida a lesão inflamatória, a próxima etapa consiste em determinar se existe lesão inflamatória crônica, favorecendo assim o diagnóstico de DII.<sup>18</sup>

A identificação de lesão inflamatória crônica representa a base do processo diagnóstico de DII; morfológicamente ela se manifesta com duas alterações principais: distorção da arquitetura epitelial e plasmocitose basal.<sup>17,20</sup>

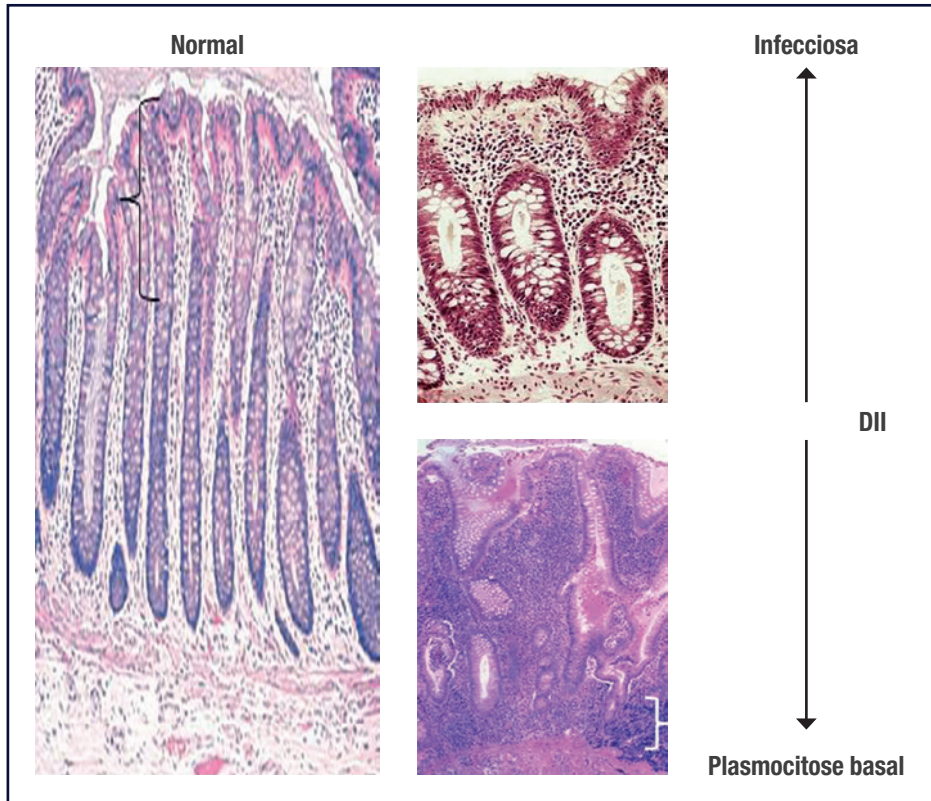
Outras manifestações menores - como metaplasia pseudopilórica, metaplasia de células de Paneth, formação de folículos linfóides, formação de granulomas (Crohn) e depleção de mucina - podem ocorrer, mas são menos constantes e específicas, não tendo o mesmo valor discriminatório.<sup>17,20</sup> A identificação dessas alterações é importante também na diferenciação de processos inflamatórios agudos, como nas colites infecciosas autolimitadas (Figura 2).

Distorção da arquitetura epitelial consiste em irregularidade da superfície mucosa e das criptas, com variação no calibre e distribuição, tortuosidade, ramificação e perda do paralelismo das criptas.<sup>19</sup> Na atrofia ocorre diminuição da densidade e afastamento da base das criptas da muscular da mucosa.<sup>19</sup>

As alterações arquiteturais na inflamação crônica não são absolutas, podendo ocorrer em intensidade e extensão variável, influenciadas pela intensidade e duração da lesão. Elas refletem que o epitélio esteve sob lesão persistente, independente da causa; por isso é fundamental avaliar a distorção da arquitetura sob o contexto do infiltrado inflamatório.



**Figura 2. Características morfológicas da mucosa**



O infiltrado inflamatório na DII apresenta aumento da densidade de células mononucleares na lâmina própria, exibindo distribuição difusa pelo eixo vertical da mucosa e acúmulo de linfócitos e plasmócitos entre a muscular da mucosa e base das criptas, caracterizando a plasmocitose basal.<sup>19,20</sup> Esta constitui o principal marcador de lesão inflamatória crônica, sendo a alteração mais precoce e específica, embora não exclusiva, para DII. É importante lembrar que as alterações morfológicas, por serem crônicas, levam tempo para se estabelecer (até quatro meses do início das manifestações clínicas).

Outro ponto importante que deve ser avaliado na histologia é a atividade inflamatória que é baseada no infiltrado neutrofílico.<sup>17</sup> A ideia é definir se o infiltrado inflamatório está associado a lesão tecidual, caracterizando doença inflamatória. Outras células inflamatórias estão associadas à lesão tecidual,

como linfócito citotóxico e células *natural killer*; no entanto, estas apresentam morfologia indistinta de outros linfócitos, enquanto os neutrófilos apresentam morfologia distinta, de fácil identificação. Além disso, neutrófilo não é uma célula normalmente presente no tecido periférico (na mucosa) e ele apresenta vida curta no tecido (até dois dias), significando que essa célula foi ativamente recrutada e que o processo inflamatório é recente (não necessariamente agudo).

Alguns termos merecem ser caracterizados: criptite significa infiltrado neutrofilico no epitélio da cripta; abscesso de cripta significa infiltrado neutrofilico no lúmen da cripta. Não são eventos exclusivos da DII; apenas significam atividade inflamatória. A intensidade da atividade é baseada na frequência de criptite (e de abscessos) e na presença de erosão (necrose da parede limitada à mucosa) ou úlcera (necrose da parede que ultrapassa a mucosa). Existem vários critérios que utilizam como base proporções diferentes dessas lesões inflamatórias. A avaliação da intensidade da atividade na DC deve ser interpretada com cautela, uma vez que a própria natureza dessa doença envolve inflamação heterogênea, de modo que o tecido amostrado pode não ser o de maior intensidade. Uma série de outras condições, no entanto, pode mimetizar as alterações morfológicas das DIIs (Quadro 1).<sup>17</sup>

### Quadro 1. Diagnóstico diferencial de DII

Aspecto histológico similar	Infecções	Outros
Doença diverticular	Tuberculose	Radiação
Proctocolite de exclusão	<i>Yersinia</i>	Isquemia
Sífilis/linfogranuloma venéreo/HIV	Colite por ameba	Massa submucosa
		Doença do enxerto contra o hospedeiro
		Doença de Behçet
		Enteropatia autoimune
		Colite microscópica

Desse modo, é fundamental a contextualização clínica e endoscópica dos achados histológicos, bem como o patologista ter informações clínicas que ajudem no processo diagnóstico, incluindo: achados endoscópicos; idade; duração da doença; duração e tipo de tratamento; comorbidades; uso de medicamentos; história de viagem.<sup>17</sup>

Ao fazer as biópsias é importante ter em mente que as amostras do tecido devem ser representativas do estado da mucosa, que os diversos segmentos do intestino são histologicamente similares; que pode haver variação na intensidade do infiltrado inflamatório fisiológico e da organização arquitetural entre segmentos do intestino; e que uma mucosa endoscopicamente normal pode apresentar alterações histológicas importantes para o diagnóstico.

Desse modo, recomenda-se enviar as amostras do seguinte modo: amostras de pelo menos cinco segmentos, caso um mesmo segmento apresente áreas endoscopicamente heterogêneas, o ideal é separar as diferentes áreas em frascos separados; ao menos duas amostras por segmento (amostragem mínima, quanto maior o número de fragmentos, maior a probabilidade de identificação de alterações representativas da doença); amostras de íleo e reto (além do cólon), mesmo que endoscopicamente normais; diferenciar ceco do cólon ascendente, para avaliação do cecal *patch*; fixar o tecido imediatamente em formalina tamponada; acondicionar em frascos separados, propriamente identificados.<sup>17</sup>

## Referências

1. Mowat C, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571-607.
2. Gomollón F, 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;3:25.
3. Gionchetti P, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017;135-149.
4. Harbord M, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;239-254.
5. Sands, BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 2004;126:1518-1532.
6. Cardozo WS, Sobrado, CW. Doença inflamatória intestinal: Diagnóstico diferencial na doença inflamatória intestinal. 2ª ed. Barueri, SP: Manole; 2015.
7. Lamps LW. Mycobacterial infections. In: Diagnostic pathology GI endoscopic correlation. Yantiss RK, Panarelli NC, Lamps LW. Elsevier. 2015;3:102-107.
8. Lamps LW. Fungal infections of the stomach and intestines. In: Diagnostic pathology GI endoscopic correlation. Yantiss RK, Panarelli NC, Lamps LW. Elsevier. 2015;3:132-139.
9. Panarelli NC. Ischemic enterocolitis/vasculitis. In: Diagnostic pathology GI endoscopic correlation. Yantiss RK, Panarelli NC, Lamps LW. Elsevier. 2015;3:66-71.
10. Yantiss RK. Crohn disease. Fungal infections of the stomach and intestines. In Diagnostic Pathology GI Endoscopic Correlation. Yantiss RK, Panarelli NC, Lamps LW. Elsevier. 2015;3:152-159.
11. Lamps LW, et al. Syphilis. In: Diagnostic pathology GI endoscopic correlation. Yantiss RK, Panarelli NC, Lamps LW. Elsevier. 2015;3:122-123.
12. Panarelli NC, Lamps LW. Solitary rectal ulcer syndrome/mucosal prolapse. In: Diagnostic pathology GI endoscopic correlation. Yantiss RK, Panarelli NC, Lamps LW. Elsevier. 2015;3:30-33.
13. Valenti S, et al. Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(33):2-8.
14. Yazisiz V. Similarities and differences between Behçet's disease and Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(3):228-238.
15. Greenup AJ, et al. Medical imaging in small bowel Crohn's disease-computer tomography enterography, magnetic resonance enterography, and ultrasound: "which one is the best for what?" *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1246-1261.
16. Panes J, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556-585.
17. Feakins RM. British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol*. 2013;66(12):1005-26.
18. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):298-306.
19. Noffsinger A. Fenoglio-Preiser's Gastrointestinal Pathology, 4th ed. 2017.
20. Magro F, et al. European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51.



# As doenças inflamatórias intestinais na atualidade mundial: por que e como aparecem?

Dr. Heitor S. P. de Souza

Dr. Claudio Fiocchi

## Epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais (DIIs)

**T**rês tipos básicos de doenças acometem grande parte da humanidade nos tempos atuais: infecções, câncer e transtornos inflamatórios crônicos/autoimunes. Estas últimas tendem a se manifestar em órgãos ou sistemas específicos, tais como pele (psoríase), articulações (artrite reumatoide), pulmões (asma), sistema nervoso (esclerose múltipla) e trato gastrointestinal (doenças inflamatórias intestinais - DIIs).

A incidência e a prevalência de todas essas condições mediadas imunologicamente estão aumentando no mundo inteiro, paralelamente com as significativas mudanças socioeconômicas e ecológicas que estão em curso na maioria dos países.<sup>1</sup> Tal fenômeno sugere fortemente que todas as amplas modificações introduzidas pelo ser humano são, em grande medida, responsáveis pelo aparecimento dos transtornos inflamatórios crônicos/autoimunes. Tal conclusão parece lógica, mas apoia-se basicamente em evidências circunstanciais, porque os mecanismos associados às modificações ambientais com entidades nosológicas específicas são complexos e difíceis de investigar.

Nesta breve revisão, discutiremos e avaliaremos quais modificações ambientais podem estar relacionadas com o surgimento e o aumento da incidência das duas formas principais de DIIs: a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU).

### **Expossoma**

Enquanto a causa e os mecanismos específicos das DIIs continuam indefinidos, existe um consenso geral de que é a combinação de fatores ambientais, genéticos, microbianos e imunitários que leva ao desenvolvimento da DC e da RCU.

Desses quatro componentes, os genes sofrem mutações apenas após longos períodos de tempo e, portanto, não podem ser diretamente responsabilizados pelo rápido e recente aumento das DIIs observado no último século, embora eles provavelmente constituam importantes fatores permissivos.

Os fatores imunitários são aqueles responsáveis por intermediar o processo inflamatório, constituindo, portanto, fatores causais secundários, e não primários.

Os fatores microbianos são parte do ambiente como um todo, representando o ambiente corporal “interno”, tal como os inúmeros fatores ambientais “externos”.

Dessa maneira, tanto os fatores internos como os externos são considerados em conjunto, e a terminologia moderna que os define é o “expossoma”, uma palavra abrangente não somente em termos de quantidade e qualidade, mas também de tempo, já que indivíduos saudáveis e doentes de qualquer idade são continuamente expostos a fatores ambientais desde a sua vida intrauterina até o momento de sua morte.<sup>2</sup>

Considerando esse longo período de tempo, e a observação de que as DIIs podem ocorrer desde muito cedo na vida (tal como o observado em crianças com início muito precoce de doença) até a senilidade, as questões que se impõem são: quais fatores do expossoma devem precipitar as DIIs e quais são os subsequentes mecanismos de inflamação?

## Interações gene-exossoma

A conclusão a respeito da questão colocada no parágrafo anterior logicamente requer a investigação da interação entre genes e o exossoma. O primeiro componente dessa interação, notadamente, os genes, parecem representar a parte fácil, já que mais de 200 associações genéticas com DIIs, DC e RCU, fortes e fracas, têm sido relatadas, mas apenas parcialmente avaliadas. O segundo componente, os fatores ambientais, ao contrário, implicam grande desafio, tanto por conta de seu número como pela diversidade de ação. Eles variam desde fatores fetais, maternos e da gravidez, até a alimentação precoce, dieta, interações sociais, *status* psicológico, financeiro, escolaridade, atividade física, micro-organismos, infecções, tabagismo, poluentes industriais, e até mesmo geografia, condições climáticas e o tempo. O número e a diversidade desses fatores é surpreendente e resulta na questão sobre quantas maneiras eles devem afetar a expressão e a função gênica, uma questão composta pelas individualidades genéticas, comportamentais e sociais de cada indivíduo saudável ou com DII.

## Epigenética e alterações epigenéticas

Uma abordagem para o entendimento mecanístico da interação gene-exossoma está no “estudo da epigenética, definida como a investigação das alterações da função gênica que podem ser herdadas, e não implicam alteração na sequência do DNA.”<sup>3</sup> Essas alterações na função gênica são definidas como “alterações epigenéticas” e muitas delas existem mais na dependência do fator desencadeante do que no genótipo do indivíduo.

Em princípio, todos os fatores ambientais poderiam induzir modificações epigenéticas que afetem a estrutura e a função da cromatina, e alguns dos processos epigenéticos mais estudados e mais conhecidos que têm sido associados com inflamação incluem a *metilação do DNA*, *modificações de histonas*, e *RNAs não codificantes*. As modificações epigenéticas resultantes podem afetar qualquer tipo de célula, incluindo aquelas do sistema imunitário, tais como macrófagos-monócitos, linfócitos T e B, células NK, etc., bem como outros



tipos de células, tais como células epiteliais e mesenquimais. As consequências funcionais dessas modificações são múltiplas e variáveis, e possivelmente levam a uma resposta imunitária e tecidual desregulada, que se traduz em processo inflamatório ou outros processos capazes de mediar doença.<sup>4</sup>

### **Expossoma e alterações epigenéticas**

Uma questão fundamental que se impõe é que fatores no expossoma devem ser ou sabidamente são capazes de induzir alterações epigenéticas associadas à patogênese da DC e da RCU. Uma ligação direta e uma explicação do tipo causa e efeito relacionando fatores específicos e a patogênese das DIIs ainda não estão estabelecidas, mas diversos fatores do expossoma têm sido ligados epidemiologicamente às DIIs ou são capazes de induzir alterações epigenéticas relevantes, tal como o indicado nos seguintes exemplos selecionados relatados na literatura.

O ambiente intrauterino contribui para a metilação diferencial do DNA do neonato dependendo do genótipo,<sup>5</sup> e existem evidências sugestivas de programação perinatal dos transtornos inflamatórios intestinais pela microbiota através de mecanismos epigenéticos.<sup>6</sup> Na vida adulta, os micro-organismos onipresentes e a microbiota intestinal em particular regulam epigeneticamente a função de linfócitos T efetores e o equilíbrio entre células Th17 e Treg.<sup>7</sup>

A dieta tem recebido atenção considerável como um fator fundamental na epigenética, já que as interações dieta-microbiota medeiam alterações epigenéticas globais em múltiplos tecidos.<sup>8</sup> A lista de fatores com potencial para induzir modificações epigenéticas é essencialmente interminável, incluindo onde, quando e com quem se vive, uma vez que os genes e o ambiente social modulam um ao outro.<sup>9</sup>

### **Conclusões**

Da pequena lista de cenários epigenéticos acima, torna-se evidente que o número de fatores do expossoma potencialmente relevantes para DC e RCU, e a variedade e complexidade dos mecanismos epigenéticos induzíveis que

eles podem desencadear estão aquém da nossa capacidade atual de investigação,<sup>10,11</sup> isso sem mencionar a singularidade biológica associada a cada paciente com DII, individualmente. Bioinformática e ferramentas de super-computadores para examinar e integrar um número imenso de dados epidemiológicos, ambientais, genéticos, epigenéticos, microbianos, e sociais, bem como outros tipos de dados, já estão teoricamente disponíveis.

Infelizmente, pelo menos por enquanto, seu uso é extremamente limitado, não somente pelo custo, mas principalmente pela falta de conhecimento dos pesquisadores de DIIs sobre como utilizá-los, bem como a relutância da comunidade de DIIs em aceitar a incrível complexidade dessas doenças, que vai muito além dos genes, dos micro-organismos, e da abordagem terapêutica limitada com anti-inflamatórios. Com o tempo, tal panorama deve mudar lentamente, e o por que e o como as DIIs nos afetam deverão se tornar evidentes.

## Referências

1. Ng SC, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390:2769-2778.
2. Kanherkar RR, et al. Epigenetics across the human lifespan. *Front Cell Dev Biol*. 2014;2:49.
3. Wu C, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*. 2001;293:1103-1105.
4. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*. 2010;28:1057-1068.
5. Teh AL, et al. The effect of genotype and in utero environment on interindividual variation in neonate DNA methylomes. *Genome Res*. 2014;24:1064-1074.
6. Ley D, et al. Early-life origin of intestinal inflammatory disorders. *Nutr Rev*. 2017;75:175-187.
7. Luo A, et al. The microbiota and epigenetic regulation of T helper 17/regulatory T cells: in search of a balanced immune system. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:417.
8. Krautkramer KA, et al. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues. *Mol Cell*. 2016;64:982-992.
9. Reiss D, et al. How genes and the social environment moderate each other. *American Journal of Public Health*. 2013;103 Suppl 1:S111-121.
10. Dabritz J, Menheniott TR. Linking immunity, epigenetics, and cancer in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1638-1654.
11. Aleksandrova K, et al. Diet, gut microbiome and epigenetics: emerging links with inflammatory bowel diseases and prospects for management and prevention. *Nutrients*. 2017;9:962.

## Abordagem multidisciplinar da DII: discussão baseada em caso clínico

**Dra. Cristina Flores • Dr. Marco Antônio Zerôncio**

**Dra. Maria Cecília da Matta Rivitti Machado**

**A**s doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são representadas principalmente por seus dois fenótipos, a retocolite ulcerativa (RU) e a doença de Crohn (DC). Em sua imunopatogênese, estão incluídos fatores genéticos (mutações ligadas a uma má regulação do sistema imunológico intestinal), microbiota intestinal e fatores ambientais, os quais determinariam em conjunto uma resposta inflamatória intestinal inadequada a seus componentes intraluminais. A inflamação, por conseguinte, assume caráter crônico com perda da capacidade de sua autorregulação, causando danos intestinais progressivos, com todas as suas consequências clínicas e suas complicações (diarreia crônica, dor abdominal, desnutrição, anemia, estenoses, fístulas e abscessos, entre outras).

As DIIs podem ser consideradas doenças sistêmicas, uma vez que a reatividade inflamatória aumentada de seus portadores pode ir além do trato gastrointestinal, originando manifestações extraintestinais (MEI). Aproximadamente 50% dos pacientes com DII podem apresentar MEI até 30 anos após o diagnóstico da inflamação intestinal. Em um quarto dos casos, as MEI precedem o diagnóstico da DII. As MEI impactam negativamente na qualidade de vida dos pacientes e algumas põem em risco

a vida (colangite esclerosante primária e tromboembolismo) ou podem deixar sequelas graves (uveíte).

A prevalência de MEI aumenta com o passar dos anos após o diagnóstico da DII, principalmente nos casos em que uma MEI já foi diagnosticada. As MEI são mais comuns na DC do que na RU, principalmente na DC colônica. Algumas MEI (irite/uveíte) são mais frequentes em mulheres, enquanto outras são mais frequentes em homens (espondilite anquilosante e colangite). O quadro inflamatório nas MEI pode ter curso paralelo, variável ou ocorrer independentemente da inflamação intestinal (Tabela 1).

**Tabela 1. Manifestações extraintestinais e sua correlação com atividade inflamatória intestinal nas DIIs**

Manifestação extraintestinal	Relação com atividade da doença	Sem relação com atividade da doença	Relação variável com atividade da doença
Artropatia axial		✓	
Artropatia periférica	Tipo 1 ✓	Tipo 2 ✓	
Eritema nodoso	✓		
Pioderma gangrenoso			✓
Síndrome de Sweet	✓		
Úlceras orais	✓		
Episclerite	✓		
Uveíte		✓	
Colangite esclerosante primária		✓	

Na sequência serão apresentados os principais aspectos das MEI reumatológicas e dermatológicas, as mais frequentes na DII.

### Manifestações articulares

As MEI mais prevalentes nos pacientes com DII são as manifestações articulares. Existem relatos de que 35% a 50% dos pacientes com DII possuem MEI reumatológicas. Uma meta-análise recente avaliou a prevalência e incidência de espondiloartrite periférica e axial em pacientes com

DII, totalizando 27.524 pacientes. Embora os critérios diagnósticos utilizados nos diversos estudos nem sempre fossem uniformes, a prevalência da sacroileíte foi de 10% (IC 8%-12%) e a de artrite periférica foi de 13% (IC 12%-15%). A prevalência das manifestações articulares foi maior na DC do que na RU. Não podemos esquecer de que em até 30% dos pacientes as manifestações articulares podem preceder as manifestações intestinais em pacientes com DII.

Existem algumas hipóteses que tentam explicar a existência de MEI articulares na DII e vice-versa. A princípio, nota-se uma coexistência de múltiplos polimorfismos genéticos entre as DII e as espondiloartropatias soronegativas. Há evidências de que ocorra uma migração de linfócitos T ativados do trato gastrointestinal para as articulações, com produção de fator de necrose tumoral (TNF) e outras citocinas nas artrites reativas.

Pode haver também reação cruzada da imunidade adquirida a semelhantes epitopos bacterianos e celulares em articulações e pele. Pacientes com espondiloartropatias têm reatividade sorológica aumentada a antígenos bacterianos com maior positividade de ASCA e Omp-C.

As manifestações articulares das espondiloartrites podem ter envolvimento axial e/ou periférico. O periférico pode cursar com ou sem sinais inflamatórios envolvendo menos de cinco articulações periféricas de médio e de grande porte (tipo I) ou mais de cinco articulações periféricas pequenas como as interfalangeanas e metacarpofalangeanas (tipo II). Outras manifestações, como dactilites e entesopatias, embora mais raras, devem chamar atenção para a presença de espondiloartrites.

Todas essas manifestações devem ser indagadas aos pacientes durante as consultas, pois muitas vezes eles não relatam seus sintomas espontaneamente, por não perceberem relação entre suas dores articulares e seus sintomas intestinais. A artropatia periférica tipo I acompanha a atividade inflamatória intestinal. Assim, o próprio tratamento da DII soluciona as manifestações articulares e, inclusive, sua persistência pode ser utilizada como marcador de atividade luminal.

Por outro lado, a espondiloartrite axial e a artropatia tipo II não guardam correlação com a presença de atividade inflamatória intestinal e devem ser

avaliadas para tratamento específico, mesmo que a doença intestinal esteja bem controlada. Nestes casos, o trabalho conjunto com gastroenterologista e reumatologista torna-se muito importante, pois existem medicações que podem auxiliar no tratamento de ambas as doenças (sulfassalazina, metotrexato, anti-TNF), enquanto outras podem até piorar ou causar agudização da DII (etanercepte), sendo necessária a discussão interdisciplinar.

O consenso da Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) sugere que pacientes com menos de 40 anos e dor lombar com características inflamatórias, com duração maior do que três meses, devem ser investigados para espondiloartrite. Caso a radiografia simples da região lombar e das articulações sacroilíacas seja normal, está indicada a realização de ressonância magnética com técnica de STIR.

O tratamento do envolvimento axial da espondiloartrite é baseado na combinação entre exercícios e anti-inflamatórios não esteroides (AINE). Aqui se encontra um problema a que temos que estar atentos, pois uma descompensação da DII pode ocorrer com o uso de AINE. Neste cenário, a recomendação é de que, quando muito necessários, sejam prescritos os AINE seletivos para COX-2 e por um tempo limitado (preferencialmente apenas para um alívio imediato dos sintomas, e não por mais de cinco a sete dias). Esta recomendação, inclusive, é respaldada pelo atual consenso da ECCO.

A sulfassalazina, que possui pouca ou nenhuma eficácia na DC, é altamente eficaz em induzir e manter remissão na RU leve a moderada. Ela pode ser utilizada na espondiloartrite periférica com alguma eficácia. Tiopurinas e o metotrexato não possuem nenhum papel na espondiloartrite axial. No entanto, o metotrexato pode auxiliar na artrite periférica. A maioria dos agentes anti-TNF é eficaz em ambas as doenças (DII e espondiloartropatias). O etanercepte não é uma opção para o tratamento das DII. O uestequinumabe, um anticorpo monoclonal que se liga à fração p40 (comum à IL-12 e à IL-23), é eficaz na artrite psoriásica, porém ainda faltam dados conclusivos na espondiloartrite axial. O anticorpo monoclonal anti-integrina (vedolizumabe), com mecanismo de ação específico para o intestino, pode ter um papel na artrite tipo I, com a melhora da inflamação intestinal e consequentemente das manifestações articulares.

## Manifestações dermatológicas

O comprometimento da pele na DII pode ser agrupado em quatro categorias: lesões específicas, quadros reativos, condições associadas e complicações.

### Lesões específicas

São assim denominadas as lesões da pele ou mucosa adjacente ao trato digestivo, como lábios, cavidade bucal e região anogenital. Usualmente são mais encontradas nos portadores da DC.

a. *Abscessos, fistulas e fissuras*: encontrados na região perineal/perianal em cerca de metade dos casos dos portadores de DC. Nestes quadros, é importante o diagnóstico diferencial com a hidradenite supurativa, tuberculose cutânea, donovanose e linfogranuloma venéreo.

b. *Edema de grandes lábios, escroto, pênis*.

c. *Lesões da boca e região peribucal*: edema da mucosa ou dos lábios, aspecto em pedras de calçamento ou *cobblestone*, lesões aftoides e úlceras lineares.

d. *Apêndices ou tags anais*.

O tratamento destas afecções é semelhante ao da doença de base. Lesões isoladas da boca podem responder à dapsona ou ciclina e a corticoide sistêmico.

e. *Lesões em outras localizações (Crohn metastático)*: apresentam-se como nódulos e úlceras de difícil cicatrização, com quadro histológico semelhante ao da DC, composto por granulomas não caseosos de células gigantes multinucleadas, com infiltrado linfoplasmocitário e eosinófilos. São mais encontradas em mulheres com doença estabelecida. As lesões podem ocorrer na região genital, mais comumente na infância, ou extragenital. Estas podem acometer qualquer região do corpo (membros inferiores e superiores, face, lábios, regiões intertriginosas). A evolução e a resposta ao tratamento geralmente independem da doença de base. São empregados no tratamento a dapsona, tetraciclina e seus derivados, metronidazol, corticoide sistêmico e imunossuppressores como a azatioprina ou a ciclosporina. Lesões ulceradas podem responder a tacrolimo tópico ou a corticoide tópico de alta potência,



como clobetasol ou à infiltração de triancinolona, medidas que podem ser associadas ao tratamento sistêmico.

### Quadros reativos

Os mais frequentes compreendem dermatoses neutrofilicas: o eritema nodoso, o pioderma gangrenoso e a dermatose aguda neutrofilica febril (síndrome de Sweet). Esses quadros têm em comum leucocitose com neutrofilia, elevação das provas de atividade inflamatória inespecíficas e infiltração neutrofilica da pele. O pioderma é mais relacionado à RU e o eritema nodoso à DC.

*a. Eritema nodoso:* caracteriza-se por placas ou nódulos eritematosos, quentes, dolorosos, de diâmetro variando de 2-7 cm. A localização mais frequente é nos membros inferiores, mas podem ocorrer no tronco ou membros superiores em significativa porcentagem dos casos.

Na histologia, o comprometimento inflamatório predomina nos septos da hipoderme, com infiltrado linfo-histiocitário com neutrófilos ocasionais. Pode haver formação de granulomas e não há vasculite.

Outras causas de eritema nodoso são as infecções estreptocócicas, as micobacterioses (particularmente a tuberculose e a hanseníase), a sarcoidose, os medicamentos e a gravidez.

*b. Pioderma gangrenoso (ou piodermite gangrenosa):* inicia-se com pápula ou pústula espontânea ou relacionada a pequeno traumatismo que progride para úlcera dolorosa, alargando-se progressivamente. O fundo costuma ser vermelho vivo e granuloso e, em geral, encontra-se recoberto por exsudato purulento ou necrótico. A borda da lesão é caracteristicamente subminada. As lesões podem ser únicas ou múltiplas, podendo atingir vários centímetros de diâmetro, superficiais ou profundas.

São descritas as seguintes variantes clínicas: pustulosa, bolhosa, vegetante, superficial, periostomal e a pioestomatite/piodermatite vegetante. A pioestomatite vegetante manifesta-se com pústulas e lesões vegetantes na mucosa bucal, lábios e por vezes áreas adjacentes. Quando compromete a pele, é chamada de piodermatite vegetante, podendo ocorrer isoladas ou concomitantes. Associam-se a todo espectro da DII e particularmente à colangite esclerosante.

Na histologia observa-se intenso infiltrado neutrofílico nas lesões recentes ou nas bordas, frequentemente no folículo piloso. No fundo da úlcera há infiltrado misto.

Numerosos esquemas terapêuticos são descritos para o tratamento das diferentes formas de pioderma gangrenoso. Os principais são corticoterapia, isolada ou em associação com dapsona ou com ciclosporina. Drogas anti-TNF alfa têm sido empregadas com sucesso, principalmente em casos refratários.

*c. Dermatose neutrofílica aguda febril:* cursa com placas eritematosas, edematosas, brilhantes, de tamanhos variados, isoladas ou confluentes, de distribuição preferencial nos membros, ombros e face. São acompanhadas de febre, mialgia, artralgia ou artrite e sensação de queimação. À histologia encontra-se intenso infiltrado neutrofílico com vasculite.

No tratamento dos quadros reativos, empregam-se corticoides sistêmicos como a prednisona, que é retirada gradualmente. Nos casos recorrentes, pode-se associar a dapsona, ciclinas, ciclosporina ou azatioprina.

### **Condições associadas**

A hidradenite supurativa e a psoríase são as mais relevantes. Diversas outras dermatoses de patogenia imune são ocasionalmente relatadas como dermatoses bolhosas autoimunes, líquen plano, vitiligo, dermatite atópica e alopecia areata.

*a. Hidradenite supurativa:* caracteriza-se por lesões abscesso-símiles, nódulos e túneis, além da presença de pseudocomedões. As lesões comprometem áreas típicas como as axilas, região inframamária, região inguinal, região perineal, região perianal, escroto, grandes lábios e nádegas e evoluem com surtos de inflamação (dois ou mais em seis meses). Inicia-se na adolescência, tem evolução prolongada, é extremamente debilitante e associa-se ao tabagismo, obesidade e predisposição genética. Ocorre na DC em até um quarto dos casos, segundo alguns estudos. O diagnóstico da hidradenite é essencialmente clínico, baseado no achado de lesões típicas, distribuição característica e padrão de recidivas.

*b. Psoríase:* caracteriza-se por placas eritematosas com descamação prateada. Na psoríase vulgar, há comprometimento dos cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região sacral. Há formas disseminadas, formas palmoplantares e pode haver comprometimento ungueal. Quadros pustulosos disseminados agudos ou palmoplantares crônicos são descritos.

Protocolos ou diretrizes de tratamento das condições associadas mencionadas estão estabelecidos.

### Complicações

*a. Lesões cutâneas relacionadas aos estados carenciais:* alopecia, alteração da cor dos cabelos, língua despapilada, pelagra (deficiência de vitamina B3 ou ácido nicotínico), acrodermatite enteropática (deficiência de zinco) e fragilidade das unhas.

*b. Complicações relacionadas ao tratamento:* compreendem infecções, reações de hipersensibilidade e reações paradoxais. Citam-se alguns exemplos:

Tiopurinas: infecções, zóster e reações de hipersensibilidade.

Metotrexato: ulcerações mucosas, exantemas e infecções.

Sulfassalazina: dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

Corticoterapia: infecções bacterianas, virais e micóticas.

Vedolizumabe: exantema, prurido, reações infusionais e acne.

Anti-TNF: infecções, psoríase, lúpus induzido, alopecia areata, hidradenite supurativa e eczema.

### Conclusão

A possibilidade de acometimento de outros órgãos além do trato gastrointestinal no contexto das DII impõe a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no seguimento de seus pacientes, a fim de se promover uma avaliação clínica mais adequada e completa, notadamente nos pacientes com MEI de maior complexidade.

## Literatura recomendada

1. Harbord M, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
2. Vavricka SR, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-9.
3. Ott C, et al. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(10):585-95.
4. Pouillon L, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:1363-1374.
5. Gionchetti P, et al. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies. *J Rheumatol Suppl*. 2015;93:21-3.
6. Karreman MC, et al. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11:631-642.
7. Magro F, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:649-670.
8. Ward MM, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:282-98.
9. Isene R, Bernklev T, Hoie O, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:300-5.
10. Marzano AV, et al. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:213-27.
11. Plumptre I, et al. Pyoderma gangrenosum: a review for the gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis*. 2018. Epub ahead of print
12. Hagen JW, et al. Cutaneous manifestations of Crohn disease. *Dermatol Clin*. 2015;33:417-31.



# Dúvidas frequentes na condução das doenças inflamatórias intestinais

**Dra. Eloá Marussi Morsoletto • Dra. Marcia Henriques de Magalhães Costa  
Dra. Flavia de Alvarenga Netto • Dr. Dario Tiferes**

## Introdução

Com o aumento mundial da prevalência das doenças inflamatórias intestinais (DII) e o avanço terapêutico, torna-se cada vez mais importante o diagnóstico correto e precoce da doença. A abordagem terapêutica multidisciplinar, com um olhar mais global do paciente e a interação entre os diversos profissionais da equipe permitem uma troca de informações que é fundamental para o sucesso do tratamento.

Neste capítulo vamos abordar algumas das principais dúvidas da prática clínica diária em relação à nutrição do paciente com DII e ao auxílio que a endoscopia e radiologia podem nos dar, não apenas no diagnóstico, como também no acompanhamento deste grupo de pacientes.

## Nutricionais

### Como tratar a anemia por deficiência de ferro nos pacientes com DII?

A doença inflamatória intestinal (DII) é caracterizada por um estado inflamatório crônico da mucosa intestinal e, como tal, a grande maioria dos pacientes pode apresentar

anemia ferropriva. Na verdade, a anemia é a mais frequente manifestação extraintestinal da DII.

A deficiência de ferro é a causa mais comum de anemia; entretanto, podemos também observar, na DII, anemia secundária a doença crônica.

O mecanismo fisiopatológico da anemia ferropriva é complexo, mas geralmente estão envolvidas a perda crônica de sangue nas fezes, a anemia relacionada a doença crônica e ainda a baixa ingestão alimentar de ferro. A anemia da doença crônica é secundária ao próprio processo inflamatório. Geralmente observamos a associação desses dois mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento da anemia. Ainda podemos ter a deficiência de vitaminas envolvidas na patogênese da anemia, especificamente a vitamina B12 e o ácido fólico, que não será abordada neste capítulo.

O tratamento da anemia ferropriva deve ser recomendado em todos os pacientes com DII, pois ela tem um impacto importante na qualidade de vida desses indivíduos.

Na verdade, a escolha da via de reposição de ferro deve ser baseada na gravidade da anemia, na atividade de doença e na capacidade de tolerância do indivíduo ao tratamento proposto. Existem várias formas de apresentação e vias de infusão de ferro. A reposição de ferro por via oral tem baixa eficácia terapêutica, pela dificuldade de absorção deste mineral pelo intestino delgado.

O desafio da reposição de ferro oral não está apenas relacionado à baixa capacidade de absorção de ferro, mas também à possibilidade de exacerbação da atividade inflamatória e lesão da mucosa pelo ferro não absorvido, relatadas em estudos experimentais.

A recomendação de ferro oral se restringe a pacientes com anemia leve e que não estejam em atividade de doença ou ainda naqueles que já fizeram uso de ferro oral sem maiores eventos adversos gastrointestinais. No entanto, sabemos que determinar, com segurança, quem está sem atividade inflamatória é difícil, uma vez que a própria existência de anemia pode ser um indicador de atividade de doença.

A reposição através de ferro dietético é mais um dos desafios no tratamento da anemia. O ferro dietético é composto de ferro heme derivado exclusivamente de origem animal (carne animal) ou de ferro não heme

encontrado em alimentos de origem animal e vegetal. Dietas ocidentais têm em média 10% de ferro heme em sua composição, sendo este mais facilmente absorvido pelo intestino delgado. Este percentual representa uma ingestão de 10 a 15 mg de ferro total. No entanto, apenas 1 a 2 mg são absorvidos. Esta absorção pelo intestino delgado geralmente aumenta quando há uma anemia ferropriva. Em contrapartida, não observamos este aumento quando há atividade inflamatória na mucosa intestinal ou em outras doenças inflamatórias associadas.

O consumo de alimentos ricos em ferro, principalmente ferro de origem animal, deve ser estimulado nos pacientes com DII. Infelizmente, a grande maioria dos pacientes, principalmente os que estão em atividade de doença, apresenta exacerbação dos sintomas gastrointestinais quando elevam o consumo de alimentos ricos em ferro, tanto de origem animal quanto vegetal.

Existem ainda outras situações que podem contribuir para redução da absorção de ferro não heme: (1) a perda de acidez gástrica, muito observada em usuários crônicos de bloqueadores de bomba de prótons; (2) consumo de café; (3) cálcio; (4) fitato. Em contrapartida, o consumo de vitamina C associado ao ferro aumenta a sua absorção pelo intestino. Atualmente, o aumento de indivíduos vegetarianos ou veganos dificulta ainda mais a correção da deficiência de ferro por via alimentar em portadores de DII.

As formulações parenterais são mais efetivas, mais bem toleradas e com melhor resposta dos níveis séricos de ferro e conseqüentemente de hemoglobina. Existem no mercado várias formas de apresentação de ferro oral, que diferem entre si segundo a concentração, o sal, a forma química (ferroso ou férrico) e ainda quanto a forma de liberação rápida ou prolongada. O objetivo do tratamento da anemia é a correção dos níveis séricos de hemoglobina e de ferro e seu estoque através da dosagem de ferritina. Os níveis de ferritina só devem ser medidos após oito semanas da reposição parenteral de ferro, para que níveis elevados de ferritina não sejam interpretados de forma equivocada. Portanto, em particular, na DII a infusão de ferro por via parenteral deve ser considerada a primeira linha de tratamento.

Existem várias formulações de ferro parenteral. No passado, o uso da formulação de ferro dextran (alto peso molecular) foi responsável por uma série



de eventos adversos, principalmente episódios de anafilaxia, e, portanto, foi retirado do mercado. Provavelmente esses episódios de eventos adversos do passado trouxeram um desafio maior na proposta de tratamento da anemia dos portadores de DII.

Na atualidade, a diferença entre as formulações está no peso molecular e na dose de infusão permitida para uso. No Brasil, temos apenas a formulação com sacarato de hidróxido férrico e mais recentemente a carboximaltose férrica.

Os indivíduos tratados para anemia ferropriva devem ser monitorados para recorrência de deficiência de ferro a cada 3 meses por pelo menos um ano após a correção da anemia e entre 6 e 12 meses nos anos subsequentes, visto que a probabilidade de recorrência da anemia é usualmente elevada, em torno de 50% no primeiro ano. A análise da dinâmica de ferro com dosagem de ferro, ferritina, índice de saturação de transferrina e a proteína C-reativa (PCR) são fundamentais para diagnóstico e monitorização da resposta terapêutica.

Quando o nível sérico de ferritina atinge valores mais elevados após o tratamento, a rapidez da recorrência da anemia é menor. Níveis de ferritina sérica acima de 400 µg/L previnem a recorrência de anemia dentro de 1-5 anos melhor do que qualquer nível abaixo desse valor. Após o tratamento bem-sucedido pela reposição de ferro, deve-se reiniciar o tratamento com ferro venoso assim que os níveis de ferritina caírem abaixo de 100 µg/L ou a hemoglobina reduzir-se abaixo de 12 ou 13 g/dl. Esta estratégia contrasta com a tradicional estratégia de “observar e esperar”. Esse conceito é cada vez mais reforçado, uma vez que os custos médios com cuidados de saúde anuais são mais do que o dobro para pacientes com DII e anemia quando comparados com aqueles de pacientes com DII sem anemia.

A presença de deficiência de ferro sem anemia também deve receber atenção dos profissionais especializados. Sabe-se que a presença de baixos níveis séricos de ferritina pode estar relacionada a fadiga, um dos sintomas mais desafiadores na prática clínica. O impacto negativo na qualidade de vida e na capacidade laboral dos pacientes com deficiência de ferro e/ou anemia deveria tornar o tratamento desta anormalidade uma prioridade. Portanto, a prevenção da anemia com medidas dietéticas e com reposição

parenteral de ferro deve ser recomendada quando níveis de ferritina caem abaixo de 100 mg/dl, estando o paciente anêmico ou não.

### **O consumo de glúten deve ser excluído no paciente com DII?**

O glúten é uma proteína presente no trigo, cevada e centeio. Estes produtos devem ser retirados da dieta de indivíduos portadores de doença celíaca (doença autoimune) e ainda em indivíduos portadores de sensibilidade ao glúten, não celíacos. A doença celíaca pode cursar com diarreia, dor abdominal, flatulência e perda de peso. Muitos dos sintomas observados são similares aos dos portadores de DII. Na verdade, a associação de doença celíaca com doença de Crohn é rara, mas pode existir, e portanto, em caso de suspeita deve-se investigar a coexistência das duas doenças.

Em um estudo americano envolvendo 1.647 portadores de DII, apenas 0,6% eram portadores de doença celíaca; no entanto, 4,9% tinham sensibilidade ao glúten não celíaca. Nesse estudo, 19,1% dos pacientes tentaram uma dieta com exclusão de glúten e desse grupo 65,6% apresentaram melhora de pelo menos 1 sintoma gastrointestinal, 38,3% referiram menos episódios de reatividade inflamatória e 23,6% necessitaram de menos medicações durante o período com a restrição dietética de glúten.

Apesar de algumas evidências, ainda precisamos de estudos randomizados e não temos nenhum estudo que correlacione diretamente o consumo de glúten com a atividade inflamatória das DIIs.

### **Deve-se eliminar leite e derivados da dieta dos pacientes com DII?**

No início dos anos 1970, a possibilidade de existência de níveis reduzidos da enzima lactase em portadores de colite ulcerativa foi sugerida por médicos e pelos próprios pacientes, que passaram, naquela época, a adotar uma dieta com restrição de alimentos com leite e derivados.

Em meados do século 20, a alergia à proteína do leite foi considerada como uma possível causa de colite ulcerativa. A má absorção da lactose é determinada pela etnia na maioria dos portadores de DII.

A prevalência de intolerância à lactose entre portadores de DII não é diferente da encontrada na população geral; portanto, não há indicação de eliminação do consumo de leite e derivados.

Muitos portadores de DII referem dificuldade de tolerar o consumo de leites e derivados. Ao lado disso, há também a difusão de conceitos na mídia e entre grupos sociais de que esses produtos poderiam aumentar a atividade inflamatória da doença e, portanto, deflagrar o aparecimento de sintomas gastrointestinais. O que sabemos na literatura médica é que a menos que o paciente com DII tenha verdadeiramente uma alergia ao leite, não há nenhum risco de piora da inflamação com o consumo deste alimento e seus derivados.

É importante lembrar que muitos pacientes apresentam intolerância a leite por deficiência de produção da enzima (lactase) responsável pela sua absorção no intestino delgado, e quando isto acontece, eles passam a ter maior incidência de flatulência, diarreia e cólicas abdominais, não havendo nenhuma relação com a piora da inflamação existente na doença.

Muito interessante ainda é que quando um indivíduo está com a doença em atividade, muitas vezes ele pode apresentar deficiência de lactase transitória, podendo tornar-se novamente tolerante quando há melhora da inflamação. Portanto, não se deve fazer restrição de leite e derivados em todos os pacientes com DII. Esta é uma importante fonte de proteína, de cálcio e de vitamina D, elementos fundamentais para a nutrição adequada dos indivíduos portadores de DII.

### **Dieta FODMAP deve ser utilizada?**

A dieta FODMAP (exclusão de carboidratos fermentáveis: oligossacarídeo, dissacarídeo, monossacarídeo e polióis) foi inicialmente definida e proposta pelo grupo do Dr. Peter Gibson, da Universidade Australiana (Monash), para tratamento da síndrome do intestino irritável (SII) em 2004.

A exclusão desse grupo de alimentos, por tempo determinado, mostrou-se eficaz na melhoria dos sintomas gastrointestinais característicos da maioria dos portadores desta síndrome. Com base neste fato, e na possibilidade de existência de SII em portadores de DII, a utilização dessa dieta tem sido proposta por alguns autores e pacientes propriamente ditos.

Um estudo randomizado e cruzado comparando dieta australiana com dieta FODMAP mostrou redução dos sintomas gastrointestinais em geral e especialmente redução de eliminação de gases e diarreia no grupo com dieta FODMAP. A presença de sintomas sugestivos de SII, segundo alguns autores, pode chegar a 57% em portadores de doença de Crohn e a 33% em portadores de retocolite ulcerativa.

Halpin e colaboradores, em uma revisão sistemática, constataram que a prevalência de SII em portadores de DII é de 39%, o que poderia justificar a melhora dos sintomas relacionados a SII e consequentemente a qualidade de vida desses indivíduos quando em uma dieta restritiva.

Ainda, Prince e colaboradores mostraram, após seis semanas de uso de dieta FODMAP, melhora dos sintomas funcionais em 78% dos pacientes portadores de DII quando comparados com o grupo controle.

Apesar de muitos trabalhos comprovarem que há redução dos sintomas funcionais, Halmos e colaboradores não observaram uma redução dos níveis de calprotectina fecal no grupo que utilizou a dieta FODMAP, confirmando, portanto, no seu trabalho, que não há mudança na atividade inflamatória da mucosa intestinal. Além disso, a grande preocupação quando se propõe essa dieta tão restritiva está relacionada ao risco de desenvolvimento ou piora de deficiências nutricionais muito prevalente nesses pacientes e ainda ao aumento do risco de disbiose.

Nos pacientes com SII, o uso desta dieta induziu a redução da concentração luminal de bifidobactéria spp e de *Faecalium praunitzii* e, portanto, deve-se preconizá-la, como dito anteriormente, apenas em casos específicos e por tempo determinado, não maior do que oito semanas.

## Observações

A anemia em portadores de DII deve ser diagnosticada e tratada de forma adequada, visto que esta alteração pode, na maioria das vezes, representar atividade da doença e ainda por si só impactar de forma importante a qualidade de vida dos pacientes. A forma de reposição de ferro em pacientes com DII em atividade inflamatória moderada a grave mais segura e eficaz é a reposição por via venosa e só deverá ser interrompida quando se atingem

níveis adequados de hemoglobina e ferritina séricas. A partir da correção, os pacientes deverão ser monitorizados de forma rotineira para avaliação de recorrência da anemia.

As dietas restritivas, na maioria das vezes, têm pequeno ou nenhum impacto na atividade inflamatória e, portanto, devem ser usadas de forma individualizada.

O uso de dietas restritivas por longos períodos aumenta em muito o risco de desnutrição proteico-calórica e deficiências de micronutrientes já muito prevalentes nesta população. Além disso, essas restrições induzem a um desequilíbrio da microbiota intestinal que poderá interferir diretamente na evolução natural da doença.

Sabemos que nos dias atuais os pacientes têm acesso a um número enorme de informações médicas ou não médicas através da internet, na maior parte das vezes trazendo mais confusão e contradições. Assim, cabe aos profissionais envolvidos no tratamento desta complexa doença formular a orientação nutricional e sugerir as recomendações adequadas e que irão beneficiar estas intervenções.

### Endoscópicas

A endoscopia desempenha um papel fundamental no diagnóstico, manejo e tratamento da DII.

Colonoscopia, sigmoidoscopia flexível e a esofagogastroduodenoscopia têm sido utilizadas há muito tempo em pacientes com DII. A endoscopia fornece uma avaliação direta das lesões da mucosa, permitindo a descrição das lesões elementares, a avaliação da extensão da superfície acometida e a sua gravidade.

À medida que as tecnologias endoscópicas progrediram, ferramentas como a ultrassonografia endoscópica, cápsula endoscópica e enteroscopia assistida por balão têm expandido o papel da endoscopia na DII. Além disso, a cromoendoscopia aumentou nossa capacidade de detectar displasia na DII.

A endoscopia é essencial na exclusão de outras patologias, estabelecendo diagnósticos, diferenciando doença de Crohn de retocolite ulcerativa,

monitorando atividade inflamatória da doença e a resposta ao tratamento, além de poder avaliar e tratar complicações.

Vamos discorrer brevemente sobre algumas dúvidas no uso e interpretação destes exames na DII, com a intenção de esclarecimento e melhor uso dos mesmos.

### **Qual o papel da endoscopia digestiva no diagnóstico da DII?**

Em pacientes com apresentação clínica sugestiva de DII, é essencial uma avaliação inicial com ileocolonoscopia, com especial atenção na intubação do íleo terminal com insistência em exame da maior extensão possível e detalhes na descrição.

É importante obter-se fragmentos de mucosa para exame histológico. As biópsias devem ser feitas nas áreas afetadas e também na mucosa com aspecto normal. Os espécimes de diferentes locais devem ser rotulados e enviados separadamente.

A combinação de características endoscópicas e histológicas auxilia no diagnóstico de DII, na diferenciação de doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), bem como na exclusão de outras entidades de doença com apresentações semelhantes (colite induzida por drogas, colite infecciosa, colite isquêmica e colite segmentar associada à diverticulose).

A ileocolonoscopia é um procedimento invasivo, porém seguro, com uma taxa muito baixa de complicações em pacientes com DII. Porém, está relativamente contraindicada em pacientes com colite grave e megacólon tóxico.

Os achados endoscópicos clássicos na RCU incluem edema, perda da trama vascular, eritema, granularidade da mucosa e friabilidade, erosões e úlceras, assim como pseudopólipos. Em pacientes sem tratamento prévio, estes achados, tipicamente, se iniciam no reto e se estendem proximalmente de forma contínua, muitas vezes sendo possível a visão da transição para a mucosa de aspecto normal. É importante notar que os pacientes com RCU em tratamento podem ter inflamação irregular e preservação retal. Além disso, aproximadamente 5% dos pacientes apresentam uma área de inflamação periapendicular isolada, comumente conhecida como “fragmento cecal”, que não tem nenhuma correlação com a atividade da doença ou com o curso clínico.

Embora a sensibilidade da inflamação periapendicular, no diagnóstico da RCU não seja alta, ela apresenta uma especificidade e taxa de concordância para este diagnóstico. Em particular, quando as características desta inflamação, combinadas com a proctite, são notadas, os pacientes podem ser diagnosticados como RCU. Assim, a identificação desta alteração endoscópica pode ajudar a identificar a RCU mais facilmente entre outras doenças.

Apesar dos achados clássicos da RCU também poderem ser vistos na DC, três principais achados endoscópicos podem ajudar a distinguir a DC da RCU: presença de úlceras aftoides, aspecto em “calçada de paralelepípedo” e lesões descontínuas ou “salteadas”.

Embora o envolvimento isolado do íleo terminal seja altamente sugestivo de DC, “ileíte de refluxo” pode ocorrer na RCU no quadro de pancolite. Porém, será um aspecto de mucosa inflamada, por poucos centímetros e nunca com úlceras profundas. Alguns estudos sugerem que este achado relaciona-se ao aumento do risco de câncer colorretal (CCR).

Biópsias da mucosa com exame histológico, endoscopia digestiva alta e/ou do intestino delgado, imagens do intestino delgado e marcadores sorológicos podem ajudar no esclarecimento do diagnóstico definitivo.

No cenário da DC colônica, o reto está poupado em mais de 50% dos pacientes e frequentemente é mais grave no ceco e cólon ascendente.

### **Toda ileíte ulcerada é doença de Crohn?**

Ileíte, ou inflamação do íleo, é frequentemente causada por DC. Contudo, uma grande variedade de doenças pode estar associada com ileíte. Incluindo doenças infecciosas, espondiloartropatias, vasculites, neoplasias, algumas drogas, doenças infiltrativas e muitas outras condições. O diagnóstico correto da causa específica da ileíte é de suma importância, pois um diagnóstico incorreto pode resultar em demora ou erros no manejo do paciente. Em certas ocasiões, apenas a evolução com observação poderá definir se este achado de úlceras pequenas, mesmo que com aspecto aftoide, é de DC. Defendemos ter cautela ao rotular esses pacientes como DC na apresentação inicial, em especial como achado endoscópico, sem clínica sugestiva e/ou alterações de exames laboratoriais, pois isso

pode ter sequelas psicológicas e econômicas adversas para esses pacientes, e a ileíte pode se resolver em uma proporção significativa de pacientes ao longo do tempo.

### **Endoscopia digestiva alta (EDA): quando realizar?**

A doença de Crohn pode estar presente em qualquer região do trato gastrointestinal. Ileocolonosopia realizada por endoscopista experiente permite diagnóstico acurado de doença de Crohn em mais de 90% dos casos. Embora o trato gastrointestinal alto possa estar envolvido em 16% dos pacientes com DC, a EDA não é recomendada como rotina em indivíduos adultos com suspeita de DC. No entanto, é frequentemente incluída na avaliação diagnóstica de suspeita de DII secundária à sobreposição dos sintomas da DII, como dor abdominal, perda de peso, náusea e vômito.

Além disso, em adultos com DII não classificada, a EDA pode auxiliar no diagnóstico de DC se for encontrado envolvimento do trato gastrointestinal superior. Pelo menos duas biópsias devem ser feitas no esôfago, estômago e duodeno durante a EDA na suspeita de DII do trato superior, no intuito de detectar granulomas na histologia, mesmo com aspecto normal de mucosa, além de possíveis achados endoscópicos como úlceras aftoides, estenoses, fístulas e eritema. A doença do trato gastrointestinal superior pode se apresentar simultaneamente com a doença distal ou mais tardiamente no curso da doença.

Na população pediátrica, a DC do trato superior isolada ocorre mais comumente que em adultos. Assim, a EDA é recomendada como parte da avaliação inicial de crianças com suspeita de DII, independentemente dos sintomas do trato gastrointestinal superior.

A EDA também é útil na avaliação da doença celíaca, que pode ter uma apresentação semelhante à DII nas populações adulta e pediátrica.

### **Qual a importância da endoscopia no manejo da DII?**

A endoscopia permite a avaliação visual e confirmação histológica da resposta ao tratamento, desempenhando papel crítico no manejo da DII. Ensaios clínicos demonstraram que a cicatrização da mucosa tem sido associada com melhores resultados, incluindo remissão sustentada, menor taxa



de hospitalizações e menor necessidade de cirurgia. Portanto, os resultados endoscópicos, tais como cicatrização da mucosa, são agora os objetivos do tratamento na prática clínica. Um grupo de consenso internacional recomenda que a atividade da doença seja reavaliada endoscopicamente, em 6 a 9 meses na DC e em 3 a 6 meses na RCU, após o início da terapia. É imperativo que os endoscopistas usem os escores endoscópicos para haver uma uniformização de dados, assim como uma real análise evolutiva.

No paciente em remissão clínica e laboratorial, o exame endoscópico tem duas grandes finalidades: a vigilância do carcinoma colorretal (oito anos de doença), na vigência de colangite esclerosante primária (imediate) e no diagnóstico e manejo das complicações, como nas dilatações de estenoses, na hemostasia de lesões sangrantes, nas polipectomias e nas mucosectomias de lesões suspeitas. Repetir o exame endoscópico sem objetivo específico é grosseiro erro médico, inclusive por tratar-se de procedimento invasivo e de alto custo.

### **Como deve ser realizado o rastreamento de CCR nos pacientes com DII?**

O risco de carcinoma colorretal (CCR) na DII aumenta ao longo do tempo, embora as estimativas de risco variem na literatura. Uma meta-análise de estudos mais antigos estimou um aumento no risco ao longo do tempo, com um risco cumulativo de CCR de 2% aos 10 anos, 8% aos 20 anos e 18% após 30 anos de colite.

Estudos populacionais mais recentes demonstraram um menor risco geral, de 2,5% aos 20 anos, para 7,6% aos 30 anos e 10,8% aos 40 anos. A maioria das diretrizes das sociedades americanas e europeias recomenda iniciar a vigilância 8 a 10 anos após o início da doença; algumas recomendam considerar fatores de risco para uma vigilância mais precoce.

Inflamação ativa intensa, persistente; displasia prévia e estenoses são universalmente aceitas como características endoscópicas de alto risco. Colangite esclerosante primária; história familiar positiva de CCR esporádico, estão associadas também com risco aumentado de CCR. Características endoscópicas que têm sido preditivas de maior probabilidade de displasia incluem a presença de pseudopólipos e estenoses colônicas. Embora os pseudopólipos, per se, não sejam pré-malignos, eles indicam um grau mais elevado de

inflamação colônica anterior. Na presença de pseudopólipos muito numerosos para biópsias ou que obscurecem áreas substanciais da mucosa, um exame de vigilância pode ser impossível. Os pacientes devem ser informados da reduzida confiabilidade da vigilância colonoscópica nesta situação.

### **Como manejar a displasia colônica em pacientes com DII?**

O manejo da displasia na DII é baseado na probabilidade para malignidade subjacente e o risco de progressão futura para malignidade. Quando os pacientes têm biópsias mostrando displasia de alto grau (HGD), seu risco de doença maligna invasiva é alto (> 40%) e há pouco debate sobre a gravidade desta situação. No entanto, em pacientes com displasia de baixo grau (LGD), o risco de HGD ou câncer é mais variável, entre 10% a 50%. Com relação ao valor preditivo da displasia em pacientes com DC, em comparação com RCU, a diferença é mínima. Displasia sincrônica em pacientes com DC com CCR é muito frequente. No entanto, em pacientes com DC sem CCR, apenas 2% dos espécimes de colectomia mostraram displasia.

Lesões que são endoscopicamente visíveis e bem delimitadas, independentemente da sua localização e grau de displasia ou se existe ou não envolvimento por colite, devem ser ressecadas endoscopicamente por endoscopista experiente e biópsias devem ser tomadas da mucosa circunjacente.

Diretriz da ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) recomenda tatuagem do local e documentação fotográfica das lesões ressecadas. A possibilidade de uma colectomia deve ser discutida com o paciente se a lesão excisada exibir displasia de alto grau (HGD). Se a ressecção for completa e confirmada por histologia, sem displasia na mucosa adjacente ou em outros lugares no cólon, a indicação é de acompanhamento endoscópico próximo. Se as condições descritas não forem encontradas, o tratamento recomendado é a colectomia total.

Displasia, não endoscopicamente visível, encontrada em biópsias randomizadas da mucosa colorretal, deve ser confirmada por um segundo patologista, após cromoendoscopia realizada por endoscopista especialista, experiente. Se confirmado, o manejo dependerá do grau de displasia. Com relação a este manejo, a qualidade das evidências nas recomendações é muito baixa.

As diretrizes do ECCO, ASGE e SCENIC Consenso indicam: repetir a colonoscopia com cromoscopia, independentemente do grau de displasia, para confirmar que não existe lesão endoscopicamente visível e realização de biópsias aleatórias para descartar a ocorrência de displasia sincrônica. Se uma lesão endoscopicamente visível for detectada com este outro exame, sem displasia em outros lugares, a ressecção endoscópica está recomendada.

Displasia de alto grau, não visível endoscopicamente, tem indicação de colectomia. O manejo de displasia invisível de baixo grau deve ser acordado de forma multidisciplinar, com o paciente, sendo a colectomia ou o seguimento endoscópico, possíveis opções.

No caso da HDG ou adenocarcinoma serem detectados sem lesão visível, a cirurgia é recomendada. Para displasia de baixo grau (sem lesão visível), detectada na segunda cromoendoscopia, realizada por especialista, o grau de concordância entre as diretrizes é menor, uma decisão multidisciplinar deve ser discutida com o paciente. A colectomia é recomendável se a displasia de baixo grau for multifocal, enquanto recomendações mais conservadoras são adotadas para displasia de baixo grau, unifocal, quando o acompanhamento endoscópico anual pode ser oferecido.

Existe consenso no manejo de lesões displásicas, detectadas em áreas de mucosa não afetada por colite: deve ser igual ao adenoma esporádico. Quanto às lesões localizadas em áreas de inflamação ativa (atual ou anterior), ressecadas endoscopicamente e sem displasia da mucosa circunjacente, o seguimento deve ser próximo. ECCO recomenda colonoscopia em três meses, e se não há displasia, alterar para endoscopia anual, de preferência com cromoendoscopia. ASGE recomenda exame inicial entre um a seis meses e depois monitoramento anual.

O Consenso SCENIC distingue entre lesões polipoides e não polipoides. Para lesões polipoides, sésseis, grandes e retiradas fragmentadas, seguimento de três a seis meses, depois anualmente. Em pólipos menores, excisados em bloco, acompanhamento anual. Para lesões displásicas não polipoides, monitoramento de três a seis meses (o risco de CCR é maior e é mais difícil garantir que a excisão tenha sido completa).

## Radiológicas

A enterografia por tomografia computadorizada (ETC) e enterografia por ressonância magnética (ERM) são atualmente os métodos de imagem mais eficazes para a avaliação do intestino delgado em pacientes com doença de Crohn. São úteis para o diagnóstico da doença, determinação do fenótipo, da distribuição, detecção de complicações e para monitorar a resposta terapêutica.

Essas técnicas seccionais complementam a ileocolonosopia e podem visualizar inflamação intramural ou comprometimento intestinal proximal em cerca de 50% dos pacientes com Crohn com exames endoscópicos normais. Comparadas ao trânsito intestinal convencional (RX contrastado) apresentam sensibilidade e especificidade muito superiores para o diagnóstico da doença de Crohn, permitem a avaliação de todas as camadas do intestino delgado e das alterações mesentéricas circunjacentes, como alterações inflamatórias, fístulas e abscessos.

## Literatura recomendada

1. Murawska N, et al. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1198-1208.
2. Kaitha S, et al. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *WJGP.* 2015;15(6):3.
3. Stein J, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7:599-610.
4. Gisbert JP, Gomollon F. Common misconception in the diagnosis and management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1299-307.
5. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica* 2010;95(2):175-178.
6. Vijverman A, et al. Evolution of the prevalence and characteristics of anemia in inflammatory bowel diseases between 1993 e 2003. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006;69:1-4.
7. Dignass AU, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9:211-22.
8. Oustamanolakis P, et al. Measurement of reticulocyte and red blood cell indices in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease. *J Chrons Colitis.* 2011;5:295-300.
9. De Silva AD, et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1097-105.
10. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4659-65.
11. Larson DS, Coyne DW. Update on intravenous iron choices. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(2):186-91.
12. Prince AC, et al. Fermentable carbohydrate restriction (Low FODMAP Diet) in clinical practice improves functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:1129-36.
13. Halmos EP, et al. Consistent prebiotic effect on gut microbiota with altered FODMAP intake in patients with crohn's disease: a randomised, controlled cross-over trial of well-defined diets. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e164.
14. Halmos EP, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75.e5.
15. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1474-82.
16. Herfarth HH, et al. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(7):1194-7.
17. Jason K. Hou. Elimination diets for inflammatory bowel disease. In: *Nutritional management of inflammatory bowel diseases: a comprehensive guide.* Springer International Publishing Switzerland 2016. Ed. Ashwin N. Ananthakrishnan 117-130 Harvard Medical School Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.
18. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:657-666.
19. Appleyard CB, Hernández G, Rios-Bedoya CF. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:106-111 [PMID:15168809].
20. Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2144-12160.
21. Staudacher HM, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *The Journal of Nutrition.* 2012;142:1510-8.
22. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1399-409.
23. Szilagyí A, et al. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. *Nutrition Journal.* 2016;15:67.

24. Allez M, Lemmann. Role of endoscopy in predicting the disease in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(21):2626-2632.
25. Lee CD, et al. Isolated terminal ileal ulcerations. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010;72(6):1226-1233.
26. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):4014-4020.
27. Zhan DQ, et al. Diagnostic evaluation of appendiceal orifice inflammation in ulcerative colitis; *Gastroenterol.* 2016;27:444-9.
28. Desai D, Desai N. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: A critical analysis. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(11):541-548.
29. Farraye FA, et al. AGA Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol.* 2010; 138(2):738-745.
30. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):501-523.
31. Simpson P, Papadakis KA. Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1287-1297.
32. Shergill AK, Farraye FA. Toward a consensus on endoscopic surveillance of patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2014;24:469-481.
33. Panes J, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013;7:556-585.
34. Samuel S, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1253-1259.
35. Fletcher JG, et al. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1795-1806.
36. Rimola J, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut.* 2009;58:1113-1120.



## Cirurgia na doença de Crohn: manejo das estenoses

**Dr. Rogério Serafim Parra**

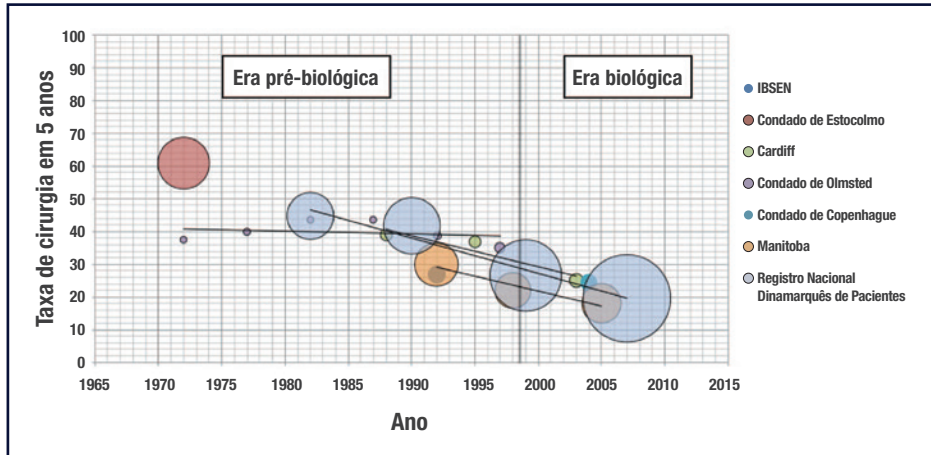
**A**proximadamente 80% dos pacientes com doença de Crohn (DC) precisarão de alguma forma de tratamento cirúrgico ao longo de suas vidas, desde drenagem de fistulas e abscessos perianais até complexas ressecções intestinais e estomias. Apesar do grande avanço nos últimos anos no tratamento clínico e nas formas menos invasivas de tratamento da DC, tais como dilatação endoscópica ou tratamento guiado por técnicas de imagem, a cirurgia ainda desempenha papel fundamental na abordagem desses pacientes.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, houve uma tendência de redução nas taxas de cirurgias abdominais ligadas à DC (Figura 1). O respeito à janela de oportunidades (início precoce de terapia biológica nos casos mais graves), além de uso de monitoramento mais rigoroso da recorrência pós-operatória, pode justificar esta tendência de queda nas taxas de cirurgia. Além disso, o uso de novas técnicas endoscópicas para dilatação de estenoses e punção de coleções intra-abdominais contribuiu para a redução na taxa de cirurgias.<sup>2</sup>

Apesar dessa tendência, o risco de cirurgia em pacientes portadores de DC forma estenosante ainda é alto (16,3%, 33,5% e 46,6% em 1, 5 e 10 anos, respectivamente, após o diagnóstico).<sup>3</sup>



**Figura 1.** Tendência cirúrgica na doença de Crohn baseada em estudos populacionais. O tamanho das bolhas representa o número de pacientes em cada coorte.<sup>2</sup>



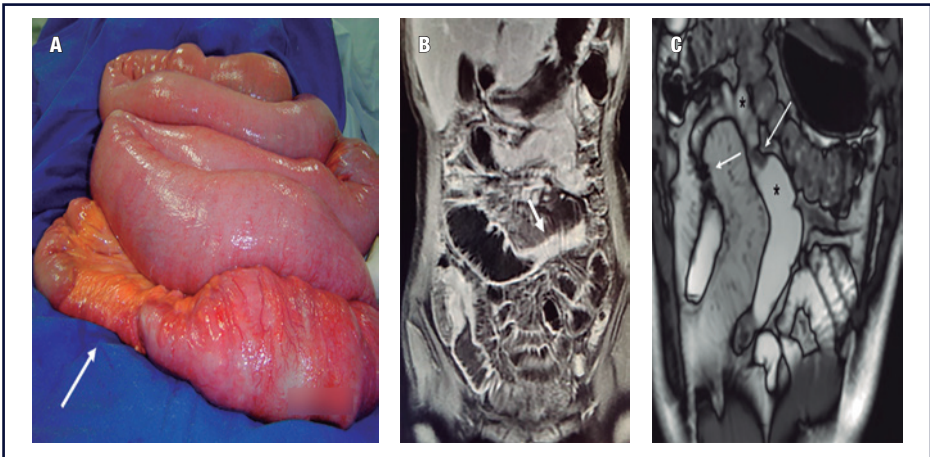
Dados recentes de uma coorte australiana<sup>9</sup> revelaram taxas similares de cirurgias maiores abdominais em pacientes com 5 (31,7%) e 10 anos (43,3%). Aproximadamente um quarto dos pacientes com DC que são operados uma vez necessita de uma segunda cirurgia e a maioria ocorre em cinco anos dentro da primeira abordagem. Além dos riscos de morbidade pós-operatória, trombose venosa profunda, sepse, estomias, mortalidade, múltiplas cirurgias fazem com que aumente o risco da síndrome do intestino curto.<sup>1</sup>

As principais indicações de cirurgia abdominal na DC são a intratabilidade clínica e complicações da doença. As complicações podem ser agudas (perfuração intestinal, abscesso, obstrução intestinal aguda) ou crônicas (fistulas internas, enterocutâneas, retardo de crescimento, manifestações extraintestinais e neoplasias). A intratabilidade clínica acaba sendo a indicação mais comum de tratamento cirúrgico na DC. Existem evidências de que aproximadamente 30% a 40% dos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento medicamentoso.

A intratabilidade é definida da seguinte forma: dificuldade de controle dos sintomas mesmo com doses ótimas de medicação, eventos adversos ou efeitos colaterais ao manejo clínico e crises de agudização mesmo com tratamento clínico otimizado.<sup>4</sup>

As estenoses intestinais são complicações comuns na DC, ocorrendo em cerca de 30% dos casos. Resultam de inflamações de repetição, com consequente fibrose no local acometido. Podem ocorrer em segmentos não operados previamente ou em anastomoses intestinais prévias. Podem ainda, de acordo com seu número e comprimento, ser classificadas em únicas ou múltiplas; curtas ou longas. Geralmente apresentam dilatação intestinal a montante, aspecto facilmente identificável nos exames contrastados de trânsito intestinal ou tomografia de abdome (Figura 2). Podem ser assintomáticas, e em graus mais avançados podem ocasionar cólicas abdominais recorrentes e até fistulizações secundárias para outros órgãos ou para a pele.<sup>4</sup>

**Figura 2. Estenose com dilatação a montante na doença de Crohn (setas).** A: Peça cirúrgica (Divisão de Coloproctologia, HCFMRP-USP). B: Ressonância magnética (Cortesia Dr. Harry Kleinubing Jr). C: Ressonância magnética (Patel KV, et al.).<sup>4</sup>



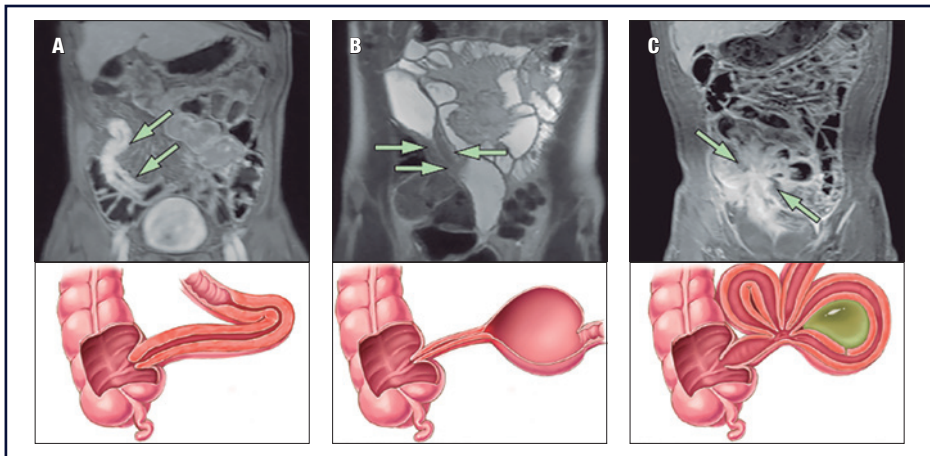
A DC fibroestenossante é definida por estreitamento persistente do lúmen intestinal associado a sintomas obstrutivos.<sup>1</sup> Estenose e fístula (comportamento estenosante e penetrante) com frequência coexistem no mesmo paciente.<sup>4,5</sup> O diagnóstico durante a infância, a localização jejunoileal, o componente estenosante são fatores de risco independentes não só para cirurgia, mas também para recorrência.<sup>5,6</sup> Sabe-se igualmente que na dependência da

localização da doença, algumas indicações de cirurgia se sobrepõem a outras. Nos pacientes com doença de intestino delgado, por exemplo, há maior possibilidade de estenoses por inflamação de repetição, fistulas internas e enterocutâneas, assim como abscessos abdominais. Além disso, há maior incidência da DC no íleo terminal, o que torna as indicações de tratamento cirúrgico relativamente frequentes no intestino delgado.<sup>4</sup>

O manejo das estenoses associadas à DC depende de uma série de fatores, tais como: localização da estenose, extensão da estenose, grau de inflamação concomitante, presença de abscesso, flegmão ou até mesmo displasia.<sup>4</sup> Por isto é fundamental estadiamento completo do paciente com sintomas obstrutivos (sintomas, provas de atividade inflamatória, endoscopia e exame de imagem) para definir a melhor conduta, caso a caso.

É fundamental um bom exame de imagem para mostrar com mais clareza a anatomia (localização da estenose, extensão, número de segmentos comprometidos, acometimento de outros órgãos, morfologia das estenoses, complicações tais como fistulas entéricas, abscessos) (Figura 3).<sup>1,7</sup>

**Figura 3.** Fenótipos da doença de Crohn. A: Inflamatório; B: Estenosante; C: Penetrante.



Fonte: Torres J, et al.<sup>7</sup>

Nos pacientes com indicação de cirurgia, o ideal é seguir um passo a passo para minimizar o risco de complicações perioperatórias. Devemos ter

em mente que cada caso deve ser analisado individualmente, na tentativa de escolha do momento ideal e do procedimento mais apropriado para o paciente.

Alguns pontos importantes devem ser colocados:

1. Cirurgia faz parte do tratamento da DC (nem sempre significa falha). Idealmente, pacientes com DII devem ser operados por cirurgiões capacitados ou especialistas em DII ou centros de referência em DII;

2. A história natural da doença mostra que muitos pacientes necessitarão de um segundo procedimento cirúrgico e, desta forma, a cirurgia deve ser econômica, no sentido de evitar a síndrome do intestino curto;

3. Muitos pacientes se apresentam no momento da indicação da intervenção cirúrgica em vigência de esteroides, tabagismo, desnutrição, anemia, terapia biológica, infecção ou abscesso abdominal ou em caráter de urgência. Todos estes parâmetros devem ser minuciosamente avaliados para definir qual a melhor abordagem e técnica cirúrgica a ser empregada em cada uma destas situações.<sup>8-12</sup>

Retardar em demasia uma cirurgia aumenta as possibilidades de piora do estado nutricional e anemia e conseqüentemente o risco de complicações como sepse e infecção e estomias (Figuras 4 e 5). Entretanto, operar um paciente desnutrido e/ou anêmico e/ou em vigência de infecção sem otimização das condições clínicas aumenta o risco de complicações pós-operatórias, incluindo a deiscência de anastomose e estomias.

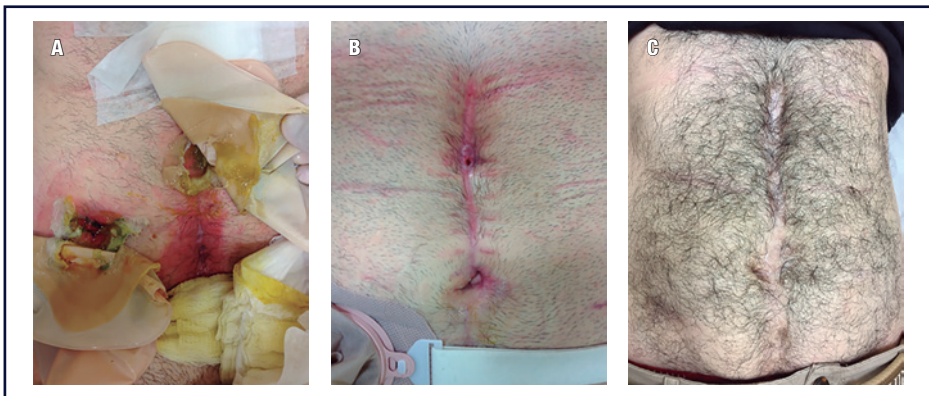
Desta forma, recomenda-se, nas abordagens eletivas/semieletivas, seguir o algoritmo recomendado (Figura 6). A otimização pré-operatória e o desmame dos corticoides é capaz de melhorar os parâmetros laboratoriais (aumento da hemoglobina e albumina, queda nos níveis de PCR) e conseqüentemente reduz de forma significativa as taxas de complicações pós-operatórias, tempo de internação e necessidade de estomias.<sup>8</sup>

Estudo observacional demonstrou que quanto maior o tempo entre o diagnóstico e a indicação cirúrgica, maiores as taxas de complicações pós-operatórias, quando comparados com pacientes com menor tempo de doença.<sup>7</sup> Sabe-se que quanto maior o tempo de doença, maior a taxa de complicações e menor a eficácia da terapia medicamentosa.<sup>8,9</sup> Isto ocorre, provavelmente, pela maior proporção de pacientes (em longo prazo) com doença penetrante, doença perianal (fenótipos mais agressivos da doença).

**Figura 4.** A e B: 16 anos, sexo feminino, com amenorreia, anemia (Hb 10,4 g/dL), desnutrição grave (IMC 11,6 kg/m<sup>2</sup>). Abordagem perioperatória: internação hospitalar, desmame do corticoide, suporte nutricional com equipe multidisciplinar, correção da anemia com ferro endovenoso e cirurgia semieletiva, após 8 semanas. C e D: dois meses após a cirurgia, demonstrando correção da anemia (Hb 13,2 g/dL) e ganho de 8 kg. Imagens: Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais (HCFMRP-USP).

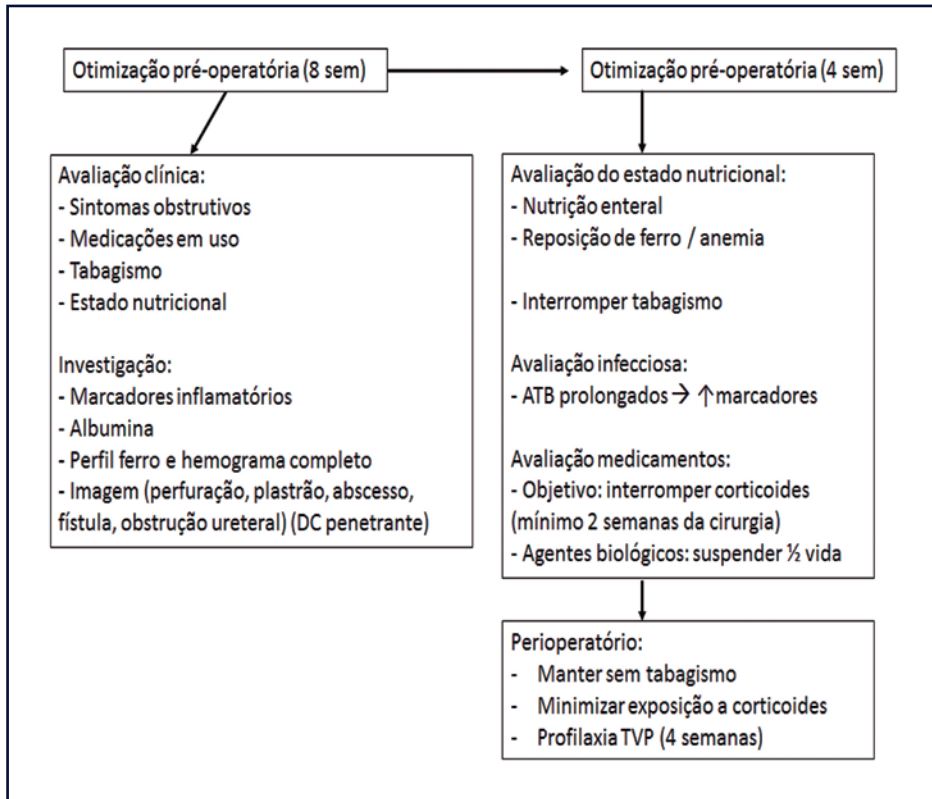


**Figura 5.** 33 anos, sexo masculino, doença estenosante e fístulas enterocutâneas. Abordagem em etapas: corrigir os fatores modificáveis (tabagismo, infecção, desnutrição, anemia e uso de esteroides) no perioperatório (4-8 semanas) reduz risco de complicações e o tempo de internação hospitalar.



Imagens: arquivo pessoal Dr. Rogério Parra.

**Figura 6. Algoritmo de otimização nutricional pré-operatória em pacientes com DC com indicação de cirurgia abdominal (eletiva ou semieletiva).**



Adaptado de: Patel KV, et al.<sup>8</sup>

As estenoses curtas podem ser tratadas, desde que acessíveis, por dilatação por balão (endoscópica) ou alternativamente por estenoplastia. A dilatação endoscópica apresenta altas taxas de sucesso nestas situações, com boa eficácia, resultados a curto e longo prazo e aceitáveis taxas de complicações. Lembrando que a presença de inflamação ou mesmo úlceras na área de estenose não são uma contraindicação absoluta para a dilatação endoscópica por balão.<sup>5</sup> As contraindicações para o procedimento são: presença de abscesso, flegmão, fístula, displasia de alto grau ou suspeita de malignidade na estenose (contraindicação para dilatação por balão, assim como para a estenoplastia) (Tabela 1).

**Tabela 1. Indicações e contraindicações da estenoplastia**

Indicações	Contraindicações
Estenoses fibróticas com acometimento difuso do intestino delgado	Perfuração do intestino delgado
Ressecção intestinal prévia extensa (>100 cm delgado)	Desnutrição (albumina sérica < 2,0 g/dL no ato cirúrgico)
Síndrome do intestino curto	Fístula, flegmão no sítio da estenoplastia
Estenose recorrente dentro de 12 meses da última cirurgia	Sangramento no sítio da estenoplastia
Estenoses na anastomose (especialmente na anastomose ileorretal e ileocólica)	Suspeita de neoplasia
Estenoses sem flegmão ou fístula	Tensão na linha de sutura
Estenose duodenal, especialmente no segmento retroperitoneal	Estenoplastia próxima à área de ressecção intestinal

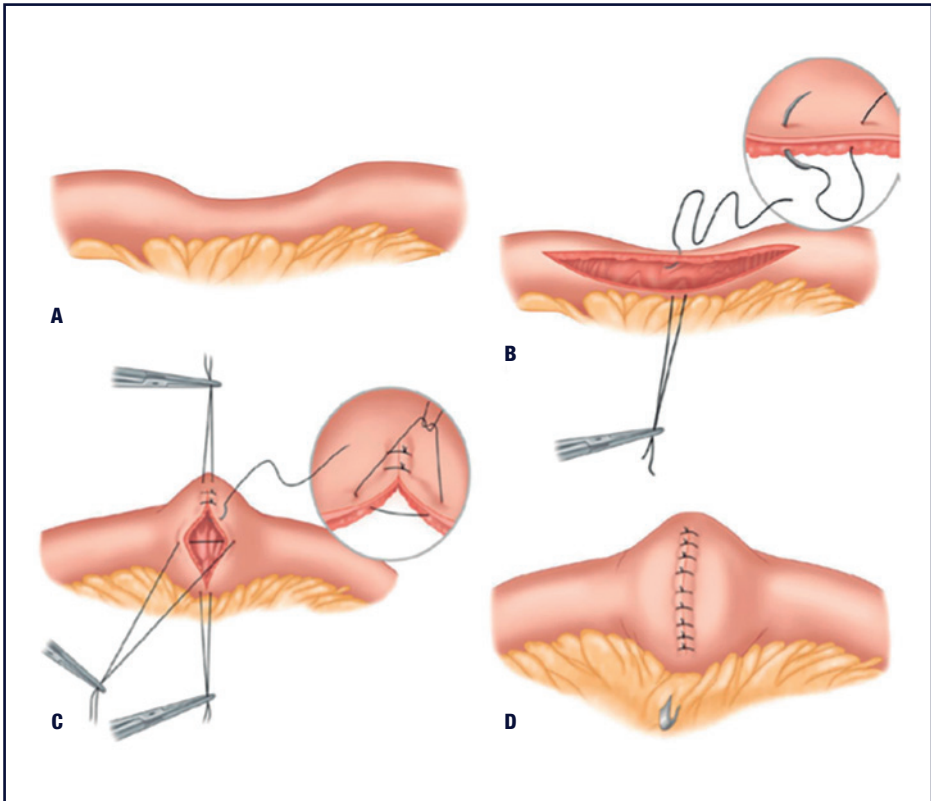
Adaptada de: Chan WPW, et al.<sup>1</sup>

Nos casos onde foi indicada abordagem cirúrgica da estenose, a plastia depende do comprimento da estenose. Nas estenoses mais curtas (até 10 cm) é preconizada a plastia à Heineke-Mikulicz. Nos segmentos mais longos (10 a 25 cm) é indicada a técnica de Finney. Para segmentos maiores do que 25 cm, quando não está indicada a ressecção intestinal, o procedimento de escolha é a stricturoplastia à Michelassi (Figuras 7 a 9).<sup>1</sup> Em seguimento médio de 3 anos, os índices de fístula e deiscência das anastomoses variam de 0% a 8%, e a mortalidade é nula na maioria das séries descritas.

Nos casos em que foi indicada a ressecção cirúrgica, devemos retirar o intestino delgado com economia e sem margens de segurança macroscópicas maiores do que 2 cm. Lembrar que, conforme citado, a DC é altamente recidivante, e desta forma, novas áreas de inflamação e estenose podem ocorrer, o que limita as ressecções de múltiplos sítios, pelo risco de síndrome do

intestino curto. Sempre que possível tecnicamente, há preferência pela via laparoscópica, tanto pelas questões cosméticas, como pela mais rápida recuperação, menor tempo de hospitalização, menores taxas de hérnias, entre outras vantagens da laparoscopia. Há preferência pela anastomose laterolateral mecânica (anastomose mais ampla). Acredita-se que a anastomose intestinal terminoterminal resulta em menor lúmen, o que pode impactar a ocorrência de recidiva sintomática.<sup>4</sup>

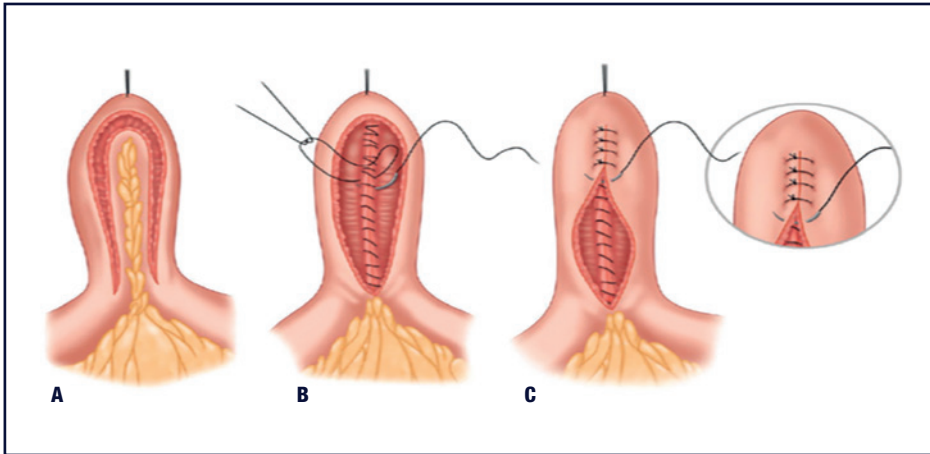
**Figura 7. Estenoplastia à Heineke-Mikulicz (estenoses de 5 a 10 cm). A. A estenose é identificada. B. Abertura longitudinal (no sentido da estenose) na borda antimesentérica até 1-2 cm além da área comprometida. Pontos de reparo. C. Sutura no sentido transversal com pontos separados. D. Aspecto final (bolsa dilatada na área previamente estenosada).**



Imagens de: Chan WPW et al.<sup>1</sup>

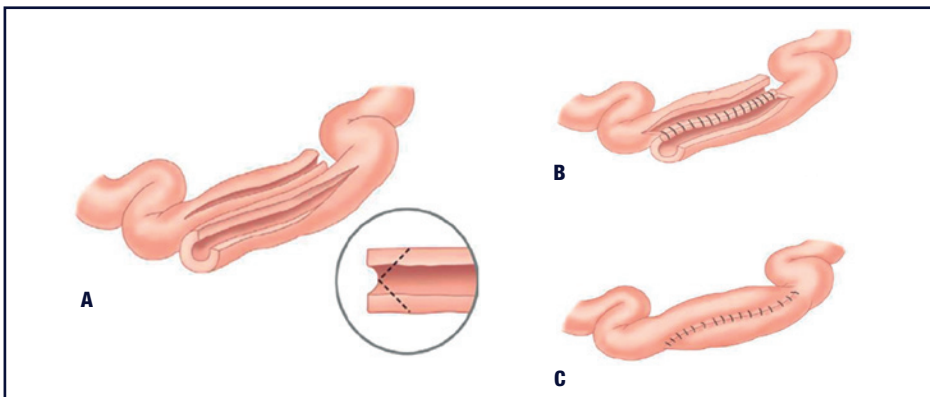


**Figura 8.** Estenoplastia à Finney (estenoses de 10 a 25 cm). A. O intestino é dobrado em forma de “U” invertido. Abertura longitudinal na borda antimesentérica, 1-2 cm além da área acometida. B. Sutura laterolateral em pontos separados, iniciando-se na porção posterior da alça. C. Sutura anterior, em pontos separados.



Imagens de: Chan WPW et al.<sup>1</sup>

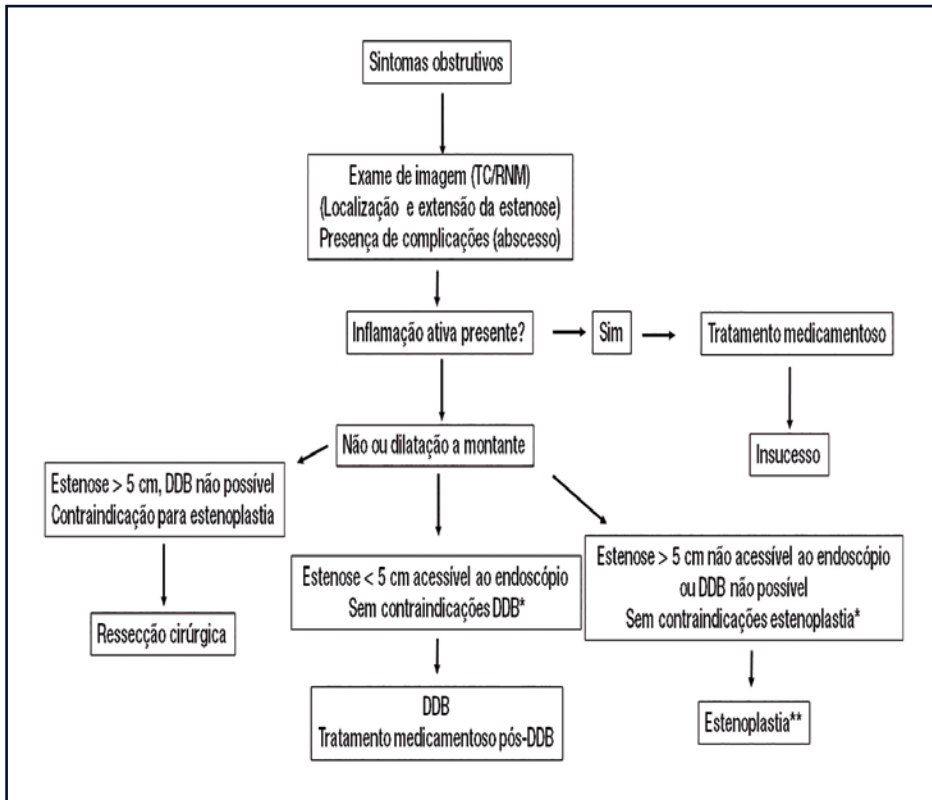
**Figura 9.** Estenoplastia à Michelassi (estenoses > 25 cm). A. O intestino estenosado é dividido ao meio; incisão longitudinal é feita na borda antimesentérica com extensão por 1-2 cm no intestino normal. O intestino é colocado lado a lado no sentido isoperistáltico. B. Sutura posterior em pontos separados. C. Sutura anterior em pontos separados.



Imagens de Chan WPW et al.<sup>1</sup>

Em resumo (Figura 10), nos pacientes com estenoses relacionadas à DC devemos planejar o tratamento: estudar a doença com um bom exame endoscópico e de imagem; descartar complicações tais como abscessos; corrigir os fatores de risco modificáveis antes da cirurgia (tabagismo, corticoides, desnutrição, anemia e infecção), para minimizar a taxa de complicações pós-operatórias; decidir entre ressecção, dilatação endoscópica ou estenoplastia analisando caso a caso; optar pela via laparoscópica, desde que haja viabilidade do método (paciente e equipe médica).

**Figura 10. Fluxograma do manejo da DC estenosante (eletivos/semieletivos).**<sup>1,3,5</sup>



DDB: dilatação por duplo balão

\*Contraindicações estenoplastia/DDB: fístula, abscesso, neoplasia/displasia

\*\*< 10 cm Heineke-Mikulicz; 10-25 cm: Finney; > 25 cm Michelassi

## Referências

1. Chan WPW, et al. Crohn's disease associated strictures. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(5): 998-1008.
2. Olivera P, et al. Surgical rates in the era of biological therapy: up, down or unchanged? *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(4):246-253.
3. Frolkis AD, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013;145(5):996-1006.
4. Kotze PG, et al. Tratamento cirúrgico da doença de Crohn. <http://gediib.org.br/pdf/tratamentoCirurgicoChohn.pdf>
5. Reider F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's Disease. *J Crohn Colitis.* 2016;10(8):873-885.
6. Bemelman WA, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohn Colitis* 2017; 12(1): 1-16.
7. Torres J, et al. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389(10080):1741-1755.
8. Patel KV, et al. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(12):707-719.
9. Kotze PG, et al. Long time from diagnosis to surgery may increase postoperative complication rates in elective CD intestinal resections: An Observational Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:4703281.
10. Schluskel AT, et al. Current challenges in the surgical management of Crohn's disease: a systematic review. *Am J Surg.* 2016;212(2):345-51.
11. Toh JWT, et al. Major abdominal and perianal surgery in Crohn's disease: long-term follow-up of Australian patients with crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(1):67-76.
12. Gionchetti P, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis.* 2017;11(2):135-149.

## O tratamento das doenças inflamatórias intestinais na era dos biológicos, na vigência de doenças endêmicas

Dr. Carlos Brito • Cecília Brito • Marina Brito

Dra. Liliana Andrade Chebli • Dr. Orlando Ambrogini Jr.

### Dengue, chikungunya e zika

As doenças inflamatórias intestinais (DII), inicialmente descritas como prevalentes na América do Norte e na Europa, passaram a ser relatadas com maior frequência em outras regiões do mundo nas últimas duas décadas, com um aumento progressivo da incidência e de publicações em vários países do eixo Ásia-Pacífico e da América do Sul.

Na América do Norte, a prevalência de retocolite ulcerativa inespecífica (RCU) varia de 139.8 a 286.3 por 100.000 habitantes respectivamente e de DC variando entre 96.3 a 318.5 por 100.000 habitantes. A Ásia e América do Sul anteriormente consideradas áreas de baixa prevalência, vem relatando aumento da frequência da doença. Na América do Sul as estimativas de prevalência estão entre 4,7 a 44,3 para RCUI e 0,9 a 41,4 para DC e no leste da Ásia entre 4,59 a 57,3 e de 1,05 a 18,6 para RCUI e DC respectivamente.<sup>1</sup>

Os estudos epidemiológicos no Brasil são poucos e, de um modo geral, restritos a poucas regiões, envolvendo séries de casos e coortes de base hospitalar ou com pequeno

número de casos, com consequente taxas de prevalência e incidência ainda desconhecidas.<sup>2</sup> Entretanto, há uma clara percepção dos especialistas nas diferentes regiões do país de aumento significativo do número de casos, com o surgimento de unidades ambulatoriais para atendimento específico destas patologias e de centros de infusões para uso das novas terapias biológicas nestes pacientes.<sup>2</sup>

Em virtude do aumento da incidência, da importância e complexidade destas doenças o arsenal terapêutico tem sido ampliado e várias diretrizes têm sido publicadas norteando o tratamento. O melhor conhecimento da resposta inflamatória nas DII tem levado ao desenvolvimento das terapias biológicas que visam bloquear as respostas inadequadas, identificando-se os diferentes padrões da ativação dos linfócitos T e a síntese de citocinas. Durante muitos anos os antagonistas dos fatores de necrose tumoral (Infliximabe, adalimumabe, golimumabe) eram a terapia biológica disponível para a RCUI e DC, porém nos últimos anos novas classes de biológicos estão em uso no Brasil, como os antagonistas de IL/12/IL23 (Ustekinumabe) e de antiintegrina  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumabe).

Apesar dos claros benefícios destas novas terapias, levando a controle clínico da doença, cicatrização de mucosa, reduzindo as complicações e modificando a história natural da doença, as mesmas estão associadas a eventos adversos, entre eles o risco de infecções oportunistas. Este risco não é exclusivo desta classe terapêutica, podendo ocorrer em pacientes usuários de outras drogas imunomoduladoras como corticoide, azatioprina, metotrexato e ciclosporina, que fazem parte do arsenal terapêutico das DIIs.

Entre as infecções oportunistas em pacientes em uso de imunossupressor se destacam as infecções virais. Os vírus representam atualmente uma das mais importantes doenças infecciosas associadas com a mortalidade da população geral. Entre os agentes etiológicos causadores de infecções oportunistas nas DII estão principalmente o Citomegalovírus (CMV), vírus Varicela Zoster, Epstein-Barr, Hepatite B e influenza.<sup>3,4</sup>

Com o surgimento de novas doenças endêmicas virais, surge uma real preocupação com os pacientes em uso de terapia biológica ao adquirir estas doenças. Dengue, Chikungunya e Zika tem causado epidemias de grandes

proporções no Brasil nos últimos anos com surgimento de complicações e formas graves da doença. Entender o comportamento e o impacto desta doença em usuários de terapia biológica é uma necessidade urgente em um cenário nacional de tríplice epidemia.

### **As arboviroses no Brasil (dengue, chikungunya e zika) - Manifestações clínicas**

Em virtude do crescente aumento do número de casos das arboviroses no Brasil, é importante que os especialistas que tratam DII estejam atentos também, as manifestações clínicas e complicações destas doenças virais, uma vez que os pacientes em uso de drogas imunossupressoras estão sob risco aumentado de adquirir infecções oportunistas, podendo evoluir com formas graves para alguns tipos de agentes etiológicos.<sup>5,6</sup>

O aumento de casos de arbovírus como dengue e surgimento de novos vírus como chikungunya e zika no Brasil nos últimos anos é resultado principalmente da falta de controle no combate ao vetor *Aedes aegypti*, evidenciado pelos altos índices de infestação do vetor nos domicílios. As perspectivas futuras são de novas epidemias, que tendem a ocorrer a intervalos de dois a três anos para os diferentes arbovírus.

### **Dengue**

É um vírus da família Flaviviridae, gênero *Flavivirus*, com quatro sorotipos antigenicamente diferentes: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. A imunidade é definitiva após infecção, mas específica para cada sorotipo. É a mais antiga das arboviroses no Brasil, respondendo por 80% dos casos notificados nas Américas. São mais de 15 milhões de casos nos últimos 20 anos e o que se observa é um aumento progressivo do número de casos, tendo o país atingido o seu recorde de casos notificados em 2016, com 1.688.688 casos.

A infecção pelo vírus da dengue pode ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, podendo evoluir para o óbito. As formas graves tendem a acontecer com a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da

doença, acompanhada do surgimento dos sinais de alarme (dor abdominal; vômitos persistentes; acúmulo de líquidos como ascite ou derrame pleural; sangramento de mucosa; letargia e/ou irritabilidade; hepatomegalia maior do que 2 cm; alterações laboratoriais: aumento de hematócrito com rápido decréscimo de plaquetas hematócrito).<sup>7</sup>

A presença de sinais de alarme está associada ao risco de desenvolver a forma grave da doença e devem ser rotineiramente pesquisados, bem como os pacientes devem ser orientados a procurar o hospital na presença deles. O tratamento deve seguir as diretrizes do ministério da saúde baseado no estadiamento clínico.<sup>7</sup>

### ***Chikungunya***

É um RNA de fita simples, da família Togaviridae, do gênero *Alphavirus*, com três subtipos (dois africanos e um asiático). A imunidade é definitiva após infecção e de forma cruzada para os três subtipos.

Desde a entrada do vírus chikungunya nas Américas em 2013 até março de 2018, cerca de três milhões de casos da doença foram notificados. No Brasil, o vírus foi identificado em 2014, com mais de 800 mil casos notificados, representando estes números apenas uma pequena parcela dos casos ocorridos, em virtude da subnotificação.

A doença tem altas taxas de ataque, atingindo 50% de uma população em poucos meses. Mais de 90% dos indivíduos infectados pelo CHIKV apresentam infecção sintomática. A doença pode evoluir em três fases: aguda ou febril (duração de até 14 dias), subaguda (15 a 90 dias) e crônica (acima de 90 dias). Cerca de 50% dos pacientes da fase aguda cronicam as manifestações articulares por meses ou anos.<sup>5,8</sup>

A dor articular na Chikungunya nas suas diferentes fases, causa importante incapacidade física, impactando de forma significativa na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Além do acometimento articular, aumento de mortes por chikungunya tem sido relatado, principalmente por descompensação de doenças crônicas prévias, com mortes decorrentes de insuficiência cardíaca, renal, respiratória ou por acometimento neurológico.<sup>9,10</sup>

## **Zika**

É um arbovírus da família Flaviviridae, com vários subtipos, com duas grandes linhagens sendo identificadas, a asiática e a africana. Não se sabe ainda se a imunidade é duradoura após infecção, porém a hipótese é que tenha o mesmo padrão de outros flavivírus, como dengue e febre amarela.

A doença antes de 2007 era relatada como casos isolados, porém teve uma mudança do seu comportamento e passou a causar surtos epidêmicos em 2007 na Ilha Yap e em 2013 na Polinésia Francesa, onde foram relatados os primários casos de síndrome de Guillain-Barré. No Brasil, os primeiros casos foram relatados em 2016, com rápida dispersão, atingindo em um ano 49 países das Américas.

Nos pacientes sintomáticos as manifestações mais frequentes são exantema maculopapular, febre baixa, artralgia, mialgia, dor de cabeça e hiperemia conjuntival não purulenta. Manifestações neurológicas do adulto incluem a Síndrome de Guillain-Barré, porém outras manifestações estão associadas à infecção, como neurite óptica, encefalites, meningites, ADEM.<sup>11</sup> No Brasil em 2015 foi identificada a associação de Zika com quadros de microcefalia, atualmente chamada de síndrome congênita associada a Zika.<sup>12</sup>

## **Mecanismos imunopatogênicos envolvidos nas infecções virais**

O risco associado ao surgimento de infecção viral é dependente de diferentes fatores: dos mecanismos imunes do hospedeiro, mecanismos de escape do vírus e de fatores de riscos associados (desnutrição, terapia imunossupressora, etc.).

Os componentes da imunidade inata são ativados precocemente após a infecção e se encarregam de limitar e restringir a replicação viral até que os mecanismos da resposta imune adquirida tenham sido desencadeados. Nas fases iniciais os vírus são destruídos principalmente pela ação das células dendríticas (DC), do interferon do tipo I (IFN-I), das células *natural killer* (NK) e dos componentes ativos do sistema complemento. A *resposta imune adquirida* é mediada por células (linfócitos T) e por moléculas circulantes (anticorpos), produzidas por células derivadas dos linfócitos B. Os mecanismos exatos que resultam na eliminação do vírus ainda não



estão plenamente entendidos e cada vírus pode ter interações peculiares. Estas interações específicas do vírus e o mecanismo de cada terapia biológica podem tornar um indivíduo mais suscetível a adquirir tipos específicos de infecções.

Em DII, o risco de adquirir tais infecções aumenta em virtude da imunossupressão decorrente de desnutrição e principalmente do uso de drogas imunomoduladoras. A imunossupressão associada ao risco de infecções não é exclusiva da terapia biológica, estando sob risco os usuários de corticosteroides em doses superior a 0,5mg/kg (por mais de 2 semanas), de metotrexato (doses > 0,4 mg/kg/semana), de azatioprina e de inibidores de calcineurina (tacrolimus e ciclosporina). Entre os biológicos, os antagonistas de de antiintegrina  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumabe) e de IL/12/IL23 (Ustequinumabe) estão associados a menor risco de infecção do que os anti-TNF.<sup>4</sup>

O uso de anti-TNF está associado a aumento de replicação de vírus como HBV e herpes-zóster; por outro lado, o TNF- $\alpha$  é um dos elementos envolvidos na resposta inflamatória e no dano tecidual nas arboviroses, podendo o bloqueio ou redução na síntese de TNF- $\alpha$ , pelo uso de imunobiológicos, potencialmente reduzir o processo inflamatório sobre os tecidos.

### **Mecanismos imunopatogênicos envolvidos nas arboviroses**

A imunopatogenese das arboviroses não difere das respostas imunes a doenças virais descritas para muitos outros vírus, apresentando diferenças na resposta imune relacionada ao dano celular dos órgãos alvos e das formas graves. Na dengue, as formas graves ocorrem predominantemente em uma segunda infecção, onde a resposta imune humoral e a formação de imunocomplexos ampliam a cascata de resposta inflamatória, com ativação de complemento e liberação de citocinas como o anti-TNF, IL-8, IL-10 levando a alterações do endotélio, ao choque e lesão de órgãos como fígado. Não há modelos de avaliação da resposta imune em pacientes com esta infecção e uso de imunossupressores.

O estudo dos pacientes com resposta inflamatória crônica por chikungunya e doenças autoimunes, como as reumatológicas, pode ajudar a entender os riscos destas infecções. O entendimento da fisiopatogênese da doença neste subgrupo de pacientes portadores de artrite que frequentemente utilizam imunossupressores pode ajudar a esclarecer o comportamento da infecção em outros pacientes usuários de imunomoduladores, como os portadores de DII.

Modelos experimentais de artrite induzida por alfavirus sugerem que a patogênese da chikungunya seja resultado de uma combinação de dano celular e tecidual direto causado por replicação viral e por uma ativação da resposta imune indireta nos tecidos-alvo.

Diferentes citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórias são produzidas e relacionadas com intensidade de inflamação na sua fase aguda e estão envolvidos no recrutamento de macrófagos, células NK e linfócitos T para o local de replicação viral e uma desregulação da inflamação desta fase levaria a expressão de outras proteínas inflamatórias responsável pelo dano articular nas fases crônicas, como interleucinas e Fator de Necrose Tumoral.

Estudos de Petitdemange C demonstram que na fase aguda da doença predominam a resposta do tipo Th1 com detecção de elevação de citocinas como IFN- $\alpha$ , mas também a IL-1RA (antagonista do receptor de IL-1), IL-6, IL-12, CCL2 e CXCL e as citocinas pró-inflamatórias, como TNF-  $\alpha$ , IL-1b e IL-8, foram pouco expressas na fase aguda da infecção pelo CHIKV.

Em outro estudo de Venugopalan A, as citocinas TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-4, IL-6 e IL-10 foram máximas em fase sintomática prolongada e houve correlação com níveis elevados de TNF-  $\alpha$  e presença de sintomas nas diferentes fases da doença. Estes dados poderiam reforçar a hipótese de que os biológicos antagonistas de TNF podem não interferir negativamente na replicação viral da fase aguda, mas podem, por outro lado, trazer benefícios por reduzir inflamação e sintomas relacionados ao bloqueio desta citocina.

## **Arboviroses em imunossuprimidos - estudos clínicos**

Há poucos estudos que discutem a apresentação clínica das arboviroses em imunossuprimidos e muitos se restringem a relatos de casos ou séries

de casos. Os relatos são ainda mais escassos em pacientes em uso de terapia biológica.

### **Dengue**

Desfecho desfavorável foi relatado em dengue em um estudo de Singh A do tipo caso-controle que identificou em uma análise univariada uma associação entre casos de dengue grave e imunocomprometidos em 03 casos: um paciente portador de HIV, um em uso de droga imussuopressora e outro submetido a quimioterapia dentro de 30 dias.

Por outro lado, estudo em pacientes imunossuprimidos transplantados de medula e órgãos sólidos não evidenciou comportamento mais grave em casos de dengue.

Um outro estudo de Nasim A com 102 pacientes transplantado de rim infectados com dengue encontrou um efeito protetor em usuários de ciclosporina (CSA) para aqueles com infecção secundária, com uma proporção significativamente menor ( $p < 0,04$ ) de pacientes que apresentaram doença grave, dois casos (22%) em oposição a dengue clássica, 29 casos (59%).<sup>13</sup>

Deligny C et al, relataram o quadro clínico de oito pacientes com doenças reumatológicas em uso de terapia biológica confirmados para dengue. Quatro utilizaram infliximabe, dois etarnecepte e um com rituximabe. Todos pacientes tiveram a forma leve da doença, nenhum apresentou sinais de alarme ou dengue grave. Em virtude do TNF-  $\alpha$  estar envolvido na patogênese da dengue grave, os autores discutem a possibilidade de os antagonistas terem um efeito protetor para estes pacientes.<sup>14</sup>

Um estudo em modelo animal de ratos infectados com vírus da dengue tipo 2, identificou níveis elevados de TNF-  $\alpha$  dentro das primeiras 24 horas. Níveis séricos de L-1L, IL-6, IL-10, antagonistas de receptor de IL-1 e receptor solúvel de TNF continuaram aumentando durante a infecção, com 100% de mortalidade dos 20 ratos do grupo. Outros 20 animais infectados foram tratados com anti-TNF, resultando em sobrevida em 60% dos animais.<sup>15</sup>

## ***Chikungunya***

Nesta arbovirose, os estudos em transplantados mostram desfechos favoráveis, sem complicações associadas. Efeito protetor do uso de imunossupressor foi sugerido por Pierroti L et al. (2017) em um relato envolvendo quatro pacientes brasileiros transplantados de rim. Todos estavam em uso simultâneo de corticoide e outros dois imunossupressores (azatioprina, tacrolimo, micofenolato, everolimo). Apesar do pequeno número de casos, sugeriu que o uso de imunossupressão pode ter tido um papel importante em produzir sintomas leves e na gradual recuperação completa sem complicação.

Um estudo mais recente envolveu dez pacientes transplantados de rim e fígado, em que todos tiveram evolução favorável e nenhuma complicação. Artralgia leve ou transitória foi o sintoma mais frequente. A artrite persistiu por mais de cinco dias em três dos dez pacientes, sem deterioração significativa na qualidade de vida. Finalmente, todos os pacientes apresentaram recuperação completa dos sintomas nos três meses de acompanhamento. O padrão favorável dos casos foi atribuído a um potencial fator protetor dos imunossupressores.

Os estudos de chikungunya em usuários de terapia biológica são descritos em pacientes portadores de doenças reumáticas. Em um modelo animal de artrite induzido pelo Ross River vírus, um alfavírus artritogênico como CHIKV, Zaid A et al. demonstraram altos níveis de citocinas anti-inflamatórias, incluindo FNT, MCP-1 e interferon-gama.<sup>15</sup> Ao utilizar o etanercepte, um anti-TNF, observaram-se altos títulos virais em músculos, articulações e em soro e um maior dano tecidual e recrutamento de células inflamatórias quando comparados com camundongos sem uso de etanercepte, levando a óbito no 14º dia quando em uso do biológico, sugerindo que uso de biológicos anti-TNF poderia agravar a doença.

Apesar do relato do efeito deletérios do anti-TNF em modelo animal e do potencial risco associado ao uso de biológico, há dois estudos na literatura que fazem referência ao padrão de infecção por ChikV em usuários de biológicos e que não demonstram doença articular mais grave ou complicações neste grupo de pacientes.<sup>17,18</sup>

Rosario V et al descreveram 514 casos de Chikungunya em pacientes sem história prévia de artropatia inflamatória e outros 53 casos de pacientes com artrite reumatoide (AR) em uso de diferentes imunobiológicos (adalimumabe, etanercepte, golimumabe, tocilizumabe e rituximabe) isolados ou associados a outras drogas modificadoras de doença (metotrexato, leflunomide, sulfasalazina e hidroxicloroquina). Comparando os dois grupos, poliartralgia ocorreu em 96,2% (473/514) e em 96,2% (51/53) dos grupos sem artropatia prévia e aqueles com AR em uso de biológico respectivamente. Artrite foi mais frequente no grupo sem artropatia prévia, ocorrendo em 67% dos casos (344/514) quando comparado com 47,1% (25/53) do grupo de usuários de biológicos.<sup>18</sup>

Uma outra série de casos foi relatada em 22 pacientes em uso de biológicos (16 pacientes em uso de Anti-TNF e abatecepte ou tociluzimabe em outros 6 casos). A média de duração da febre foi de 1.7 dias, da artralgia foi de 11,5 dias, com uma média de 8.4 na escala analógica visual de dor. Nenhum paciente apresentou falência de órgãos ou necessitou de internamento. Os autores concluíram que não houve efeito deletério em usuário de biológico diante de infecção aguda por CHIKV, não diferindo do comportamento daqueles sem uso de biológicos.<sup>11</sup>

Resultados preliminares de estudo desenvolvido em Pernambuco, comparando 170 pacientes usuários de terapia biológica com 56 controles domiciliares não identificou formas graves ou complicações neste grupo. Identificou uma evolução favorável no tempo de duração da doença articular nos usuários de biológicos com chikungunya quando comparados com os controles domiciliares com chikungunya sem imunomoduladores ( $p < 0,05$ ) e estes benefícios eram observados principalmente no grupo que utilizava drogas antagonistas de TNF em comparação a outros biológicos com diferentes mecanismos (dados não publicados - comunicação pessoal do autor Brito C).

Apesar dos relatos de que os Anti-TNF não aumentam risco de casos graves de Chikungunya ou tenham eventual efeito protetor, a droga deve ser descontinuada na fase aguda da doença, podendo ser reintroduzida nas fases subaguda e crônica da doença.<sup>19</sup>

## **Zika**

Casos de imunossuprimidos transplantados de órgãos com confirmação de zika têm sido raros. Machado C (2017) relatou quatro casos de transplantados de medula que evoluíram sem complicações. Nogueira et al. (2016) relataram dois casos de transplantados de rim e de fígado, relatando complicações de infecções bacterianas atribuídas ao uso do imunossupressor.

## **Conclusões**

Apesar de um número limitado de estudos do risco de complicações ou formas graves associadas a arboviroses em pacientes em uso de imunomoduladores, as análises das publicações parecem não demonstrar um risco aumentado de doença mais grave nestes pacientes, incluindo os usuários de terapia biológica.

Uma hipótese é que os mecanismos de ação de muitas destas drogas não interfiram de forma significativa nos mecanismos de resposta imune contra estas infecções virais, não facilitando a replicação viral e agravamento de doença, podendo, por outro lado, reduzir a intensidade da inflamação por bloqueio de citocinas como TNF envolvidas na fisiopatogênese de formas graves de arboviroses.

A despeito da discussão do desfecho, a recomendação para pacientes em uso de terapia biológica com diagnóstico clínico-epidemiológico ou laboratorial de arbovirose é de suspender a terapia biológica até recuperação da fase aguda de doença, recomendação semelhante para qualquer outra infecção aguda que independe da etiologia.

Serão necessários outros estudos, com metodologia adequada para melhor avaliação do comportamento desta doença neste grupo de pacientes, contribuindo para nortear os cuidados e a abordagem terapêutica diante de infecção por arboviroses.

## **Febre amarela**

A febre amarela (FA) é uma infecção zoonótica causada por um RNA-vírus (arbovírus do grupo B), pertencente à família Flaviviridae. Sua transmissão é sempre vetorial, geralmente através da picada de insetos

hematófagos, principalmente do gênero *Aedes* e *Haemogogus*.<sup>21</sup> Não é possível a transmissão entre humanos. O período de incubação no homem varia de 3 a 10 dias e a viremia dura de algumas horas a até 2 dias nas formas leves e de 5 a 7 dias nas formas graves.

### **Quadro clínico**

Cerca de 40% a 65% dos pacientes apresentam infecção assintomática. Entre os sintomáticos, podemos dividi-los, didaticamente, em três fases clínicas, compreendendo os períodos de infecção, de remissão e de intoxicação. O tempo de duração da doença varia entre 15 e 20 dias.

Os sintomas iniciais da doença (período de infecção) incluem o início súbito de febre, calafrios, cefaleia intensa, dor lombar, além de mialgia, náuseas e vômitos e fadiga. A icterícia geralmente está ausente. Este período tem duração de 3 a 4 dias, e a maioria das pessoas melhora após esses sintomas iniciais.

A segunda fase, ou período de remissão, caracteriza-se por melhora clínica, permanecendo o paciente afebril, com tempo de duração de 48 horas.

O último período, de intoxicação, dura cerca de 7 a 10 dias. Nele surgem os anticorpos, desaparecendo a viremia. Há retorno da febre, agora elevada, piora dos sintomas digestivos, instalação de icterícia e presença de possíveis complicações, tais como insuficiência hepática (com níveis séricos de aminotransferases acima de 1.000 UI), insuficiência renal aguda, manifestações hemorrágicas (principalmente do trato digestivo), encefalopatia hepática, coma e choque. O óbito pode ocorrer em 20% a 50% das pessoas que desenvolvem a forma grave da doença.

### **Imunização**

É a melhor forma de evitar a febre amarela, através de vacina subcutânea de vírus vivos atenuados da cepa 17D, cultivados em ovos de embrião de galinha. A imunidade ocorre a partir do 7º dia da aplicação e sua eficácia gira em torno de 95% a 99% dos adultos e 90% das crianças com menos de 2 anos de idade.

Em âmbito internacional é preconizada revacinação a cada 10 anos, mas no Brasil, desde abril de 2017, o calendário vacinal recomenda apenas uma dose aos nove meses de idade.<sup>22</sup>

Reações vacinais podem ocorrer em até 3 a 7 dias da vacinação e acontecem em 2% a 5% da população vacinada. Os achados incluem cefaleia, mialgia e febre. Naqueles alérgicos a ovo pode ocorrer hipersensibilidade imediata, com possíveis quadros de erupção cutânea, urticária e asma.

### ***Contraindicações***<sup>23</sup>

- Crianças abaixo de nove meses de idade para imunização de rotina e abaixo de seis meses durante epidemia.
- Gestantes ou lactantes de crianças com menos de seis meses, exceto durante surtos da doença.
- Alergia grave a proteína do ovo.
- História de reações adversas graves durante imunização prévia para a doença.
- Transplantados.
- História pregressa de doença do timo (miastenia gravis, timoma, timectomizados).
- Imunodeficiência grave de qualquer natureza.

### **Vacinação em situações de imunossupressão**

A seguir, delineamos algumas considerações práticas que devem ser observadas no contexto de imunização do paciente com doença inflamatória intestinal (DII), especialmente se imunossuprimido.

#### ***Definição de imunossupressão em pacientes com DII***

O grau de imunossupressão no paciente com DII depende do tipo e dose do imunomodulador ou biológico, duração do tratamento e estado nutricional individual. Na prática clínica, considera-se que o paciente com DII esteja imunossuprimido em quaisquer das situações abaixo:<sup>24</sup>

- Tratamento com glicocorticoides > 20 mg prednisona/dia durante 2 ou mais semanas e dentro de 3 meses de retirada da droga.



- Tratamento contínuo com doses efetivas de 6-MP/azatioprina ou metotrexato ou suspensão recente da droga (nos últimos três meses).
- Tratamento contínuo com terapia anti-TNF ou outros biológicos ou suspensão recente desta terapia (nos últimos três meses).
- Desnutrição proteico-calórica significativa.

***Quanto tempo esperar para imunizar pacientes imunossuprimidos com vacinas de vírus vivo, incluindo para febre amarela?***

Considerar a meia-vida das drogas em uso:

- Meia-vida de agentes biológicos (em dias): Infliximabe: 8-10; adalimumabe: 10-20; certolizumabe: 14; golimumabe: 7-20; vedolizumabe: 25; ustequinumabe: 15-32.
- Com base em princípios farmacocinéticos, estes agentes são 98% clareados no final de seis meias-vidas ou em três meses; portanto, vacinas vivas podem ser seguramente administradas após três meses da retirada do biológico, embora em algumas situações este tempo possa ser reduzido para 4-6 semanas.
- O tempo apropriado para (re)iniciar um agente imunossupressor após a vacinação é controverso:
  - Alguns *experts*, baseando-se em recomendações adotadas para vacina para herpes-zóster, sugerem esperar pelo menos quatro semanas;
  - Após a descontinuação de imunomoduladores, vacinação com vírus vivos deve ser retardada por cerca de três meses.<sup>25</sup>

***Febre amarela - Imunização inadvertida durante o uso de imunossupressores***

- Revisão retrospectiva de 19 receptores de transplante de órgãos sólidos que receberam inadvertidamente vacina para febre amarela: nenhum efeito colateral significativo relatado.<sup>26</sup>
- Revisão retrospectiva de 31 pacientes (21 com artrite reumatoide) em uso de imunossupressores (MTX, IFX e outros) previamente vacinados para FA e que receberam inadvertidamente uma dose de reforço da vacina:

- Nenhum evento adverso significativo relatado;
- Título mais baixo de anticorpos, mas em níveis de proteção após vacinação.<sup>27</sup>
- Estudo observacional de 34 pacientes usando 5-20 mg/dia de prednisona (mediana de 7 mg/dia durante 10 meses), a maioria *naive* a vacinação para FA, e que receberam vacina para FA:
  - Nenhum efeito colateral significativo relatado; reação local mais frequente;
  - Imunogenicidade apropriada.<sup>28</sup>

Estes estudos limitados sugerem que a vacina para FA poderia ser bem tolerada em pacientes usando corticoides ou agentes anti-TNF, especialmente se houver história de imunização prévia.<sup>29</sup>

### Entretanto...

... o CDC (Centers for Disease Control), EULAR (European League Against Rheumatism) e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam evitar a vacinação para FA em pacientes usando imunossupressores (incluindo agentes biológicos), não obstante história prévia de vacinação.

### Conclusões

- A febre amarela, uma doença potencialmente fatal, permanece como um problema endêmico e epidêmico no Brasil.
- Idealmente, os pacientes com DII que residem ou que viajam para áreas de maior risco devem receber precocemente a vacina, antes do início de imunossupressores.
- Para pacientes já em uso de imunossupressores, cuja vacinação for julgada indispensável, sugere-se avaliar a atividade da DII. No contexto de remissão profunda, poderia se propor a suspensão temporária do uso do imunossupressor seguida pela vacinação, respeitando-se os intervalos de tempo de segurança entre a retirada/reintrodução do imunossupressor e a vacinação.

- No contexto em que a retirada do imunossupressor não seja viável antes de se proceder com a imunização para FA, é melhor que se recomende para o paciente que evite viajar para regiões de risco de adquirir FA.

## Tuberculose

### **Epidemiologia da tuberculose: a magnitude do problema. Brasil: alta endemicidade de BK?**

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil encontra-se na lista dos 20 países com as maiores taxas de incidência de tuberculose (TB), que, juntos, correspondem a 84% dos casos no mundo.

No Brasil, em 2017, foram notificados 69.569 casos novos de tuberculose. Nesse mesmo ano, o coeficiente de incidência foi igual a 33,5 casos/100 mil habitantes. Em 2016, foram registrados 4.426 óbitos por tuberculose, resultando em um coeficiente de mortalidade igual a 2,1 óbitos/100 mil habitantes.<sup>30</sup> Dessa forma, devido à enorme incidência da doença no país, é necessária vigilância constante quando são utilizados agentes anti-TNF.

### **Papel do TNF-alfa na formação do granuloma**

Entre os infectados pelo bacilo da tuberculose, a maioria (cerca de 90%) resiste ao adoecimento após a infecção e desenvolve imunidade parcial à doença. Nesses casos, os bacilos ficam encapsulados, em estado latente, em pequenos focos quiescentes, chamado de infecção latente da tuberculose (TBL).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) é a citocina central no sistema imune de defesa contra a infecção ativa, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção de granulomas, que previnem a infecção.<sup>31</sup>

### **Evidências de risco elevado de TB ativa em pacientes com imunossupressão, sobretudo em pacientes com terapia anti-TNF-alfa**

Vários estudos já mostraram aumento dos casos de TB em pacientes usuários de medicação anti-TNF. A Suécia, apesar de ser país de baixa

incidência, dobrou o seu número de casos nessa situação. A Coreia teve aumento de 9 vezes e em média, nos vários países ao redor do mundo, o risco de TB aumentou de 9 a até 30 vezes.<sup>32</sup>

### **O que é TB latente? Como investigar TB latente? Riscos de paciente com TB latente desenvolverem TB ativa quando se faz uso de anti-TNF-alfa**

Cerca de 5% dos infectados não conseguem impedir a multiplicação inicial do bacilo e desenvolvem tuberculose primária (primoinfecção). Outros 5%, apesar de bloquearem a infecção no início, adoecem posteriormente por reativação desses bacilos.

Entre os infectados, a maioria (cerca de 90%) resiste ao adoecimento após a infecção e desenvolve imunidade parcial à doença. Nesses casos, os bacilos ficam encapsulados, em estado latente, situação chamada de infecção latente da tuberculose (TBL).

Atualmente não há um exame *gold standard* para rastreamento de TBL. Sendo assim, diversos consensos (ECCO, NICE, WHO) orientam o uso do teste tuberculínico (PPD) e/ou IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) em associação com radiografia de tórax.

Alterações na radiografia de tórax (calcificações > 5 mm, espessamento pleural e opacidades lineares) e/ou pacientes com PPD  $\geq$  5 mm ou ainda testes IGRA positivos, que são candidatos ao uso de agentes TNF-alfa devem receber tratamento para TBL com isoniazida na dose de 300 mg ao dia por 6 meses.<sup>33,34</sup>

### **Como otimizar a investigação de TB latente**

Além de história bem-feita do paciente, procurando contato com pacientes com TB, RX de tórax, PPD e IGRA, a repetição destes testes a cada seis meses em quem já está em terapia anti-TNF, poderíamos realizar tomografia de tórax. Um estudo chinês mostrou melhora de 20% quando esse exame é adicionado aos já relatados. Obviamente o custo se elevaria, incapacitando essa estratégia de maneira populacional.<sup>34,35</sup>

## **Como tratar TB latente e TB ativa, inclusive indicando o intervalo de tempo do início do tratamento para iniciar ou retomar o tratamento imunossupressor e com imunobiológicos**

A isoniazida é o fármaco de escolha para o tratamento da TBL no Brasil, na dose de 5-10 mg/kg (até a dose máxima de 300 mg/dia), diariamente, durante 6 meses. A via de administração é geralmente oral (VO), podendo ser administrada sob forma intramuscular (IM) em pacientes graves. Não há evidência científica quanto ao melhor esquema para o tratamento da TBL em contatos de portadores de bacilos resistentes, mas já existem estudos com associação de isoniazida com rifampicina.

Ao realizar o diagnóstico de tuberculose ativa, o tratamento com esquema de tuberculostáticos deve ser iniciado (rifampicina; isoniazida; pirazinamida; etambutol) e a terapia anti-TNF interrompida. O paciente nessas condições, dependendo do seu estado geral e da conduta do especialista, deve realizar o tratamento habitual, porém este pode se estender por 9 ou até 12 meses conforme a necessidade.

O anti-TNF só deve ser retomado após completar-se o tratamento para TB e o paciente tiver alta do serviço onde recebeu esse tratamento. Se necessário, em situações em que a DII esteja em atividade grave e não haja outra possibilidade de terapêutica, o anti-TNF pode ser retomado após dois meses do início da terapia anti-TB.

Em pacientes com história prévia de tuberculose, após receberem tratamento adequado, pode-se reintroduzir a terapia anti-TNF sem aumento do risco da reativação da tuberculose. O risco de tuberculose ativa é maior se é desconhecida a adequação ao tratamento da tuberculose, ou se mantiver maior risco de novo contágio, como confinamento ou contato próximo com tuberculose recente.<sup>36</sup>

Relatos de caso na literatura têm demonstrado retomada da medicação anti-TNF em pacientes com tratamento adequado para TB e nenhum caso de reativação foi encontrado após um seguimento de 40 meses. Há um estudo na literatura com seguimento de 13 pacientes na Turquia que foram tratados com anti-TNF (infliximabe e etanercepte) após tratamento da TB.

Três destes reativaram após esse tratamento. Portanto, o reinício de biológicos pode ser feito, levando-se em conta que esses pacientes devem ser monitorados de perto.<sup>37</sup>

### **Novos imunobiológicos - apresentam risco mais elevado para TB?**

Novos medicamentos, que não utilizam a via anti-TNF, têm sido lançados no mercado, como o vedolizumabe e o ustekinumabe. O vedolizumabe, aprovado para DC e RCU, é um anticorpo monoclonal que se liga a uma proteína,  $\alpha 4\beta 7$ , expressa em linfócitos T alojados no intestino. Por meio dessa ligação, ele bloqueia, de forma seletiva, a migração dos leucócitos da circulação para o intestino. Dessa forma, por ser seletivo para o intestino, não apresenta, a princípio, risco aumentado para doenças oportunistas, como a TB. O ustekinumabe, aprovado para DC, é também um anticorpo monoclonal, bloqueador de interleucinas IL-12/IL-23. Por meio deste bloqueio, interrompe a sinalização para secreção de outras citocinas, impedindo a deflagração da cascata inflamatória. Em estudos controlados por placebo, não apresentou aumento nas taxas de infecções.

Apesar de possuírem mecanismos de ação que não utilizam a via do anti-TNF, é prematuro dispensar o rastreamento para TBL durante o uso de tais medicações. Cabe ressaltar que, apesar do otimismo em relação ao perfil de segurança desses agentes, consta em bula que os pacientes devem ser avaliados para TB antes do início do tratamento. Ainda é necessário maior tempo de observação, principalmente em locais onde há altos índices de TB, como nosso país. Caso a segurança se confirme, poderá ser considerado o uso preferencial dessas medicações nesses pacientes.<sup>36,37</sup>

## Referências

1. Ng SC, et al. *Lancet*. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. 2018; 390(10114):2769-2778.
2. Parente JM, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1197-206.
3. Farraye FA, et al. ACG Clinical Guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):241-258.
4. Hindryckx P, et al. Infection risk with biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):633-641.
5. Brasil (a). Febre de chikungunya: manejo clínico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica - Brasília: Ministério da Saúde, 2017
6. Brito C, et al. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016 49(5):537-543.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 5. ed. - Brasília, 2016.[http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue\\_manejo-adulto-crianca-5d.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue_manejo-adulto-crianca-5d.pdf)
8. Dias JP, et al. Seroprevalence of chikungunya virus after its emergence in Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(4):617-624.
9. Brito CAA (b). Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(5):585-9.
10. Brito C, Teixeira M. Increased number of deaths during a chikungunya epidemic in Pernambuco, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(9):650-651.
11. Brito Ferreira ML, et al. Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis and encephalitis associated with zika virus infection in Brazil: detection of viral RNA and isolation
12. Brito C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. *Acta Med Port*. 2015;28(6):679-80.
13. Nasim A, et al. Clinical presentation and outcome of dengue viral infection in live-related renal transplant recipients in Karachi, Pakistan. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(5):516-25.
14. Deligny C, et al. Dengue fever in patients under biologics. *J Clin Virol*. 2014;61(3):442-3.
15. Atrasheuskaya A, et al. Anti-TNF antibody treatment reduces mortality in experimental dengue virus infection. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003 Jan 21;35(1):33-42.
16. Zaid A, et al. Disease exacerbation by etanercept in a mouse model of alphaviral arthritis and myositis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):488-91.
17. Brunier L, et al. Chikungunya virus infection in patients on biotherapies. *Joint Bone Spine*. 2016;83(2):245-6.
18. Rosario V, et al. Chikungunya infection in the general population and in patients with rheumatoid arthritis on biological therapy. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1285-1287.
19. Marques CDL, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 - Treatment *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57 Suppl 2:438-451.
20. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769-2778.
21. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:11-20.
22. Brasil. Febre amarela - Guia para Profissionais de Saúde. In: Saúde Md, editor. Brasília 2018.
23. Chiodini J. The CDC Yellow Book app 2018. *Travel Med Infect Dis*. 2017
24. Sands BE et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:677-92.
25. Desalermos AP, et al. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:91-102.

26. Azevedo LS, et al. Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:237-41.
27. Oliveira AC, et al. Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:582-3.
28. Kerneis S, et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1522-8.
29. Friedman MA, Winthrop K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:330-6.
30. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Bol Epidemiológico.* 2018;11(49):18.
31. Abreu C, et al. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis.* 2017;49(12):1289-1297.
32. Carpio D, et al. Tuberculosis in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory bowel disease patients after the implementation of preventive measures: compliance with recommendations and safety of retreatment. *J Crohns Colitis.* 2016;10(10):1186-1193.
33. Gómez-Reino J, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-761.
34. Hou J, et al. Tuberculosis screening and reactivation among a national cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(2):254-260.
35. Bélard E, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(11):2340-2349.
36. Lee JW, et al. Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Intest Research.* 2017;14(2):146-151.
37. Abitbol Y, et al. Negative screening does not rule out the risk of tuberculosis TB in patients with inflammatory bowel disease in IBD patients undergoing anti-TNF treatment: a descriptive study on the GETAID cohort. *J Crohns Colitis.* 2016;10(10):1179-1185.





Grupo de Estudos da Doença  
Inflamatória Intestinal do Brasil

**GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL**

Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391 • 10º andar  
CEP 01452-000 - São Paulo - SP

**[www.gediib.org.br](http://www.gediib.org.br) • [contato@gediib.org.br](mailto:contato@gediib.org.br)**

Realização

**GEDIIB**

Apoio Institucional

