



Doença Inflamatória Intestinal em Pediatria

GEDIB

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil

Doença Inflamatória Intestinal em Pediatria

Editores

Vera Lucia Sdepanian

Adriana Nogueira da Silva Catapani

Jane Oba

Luciana Rodrigues Silva

Maraci Rodrigues

Silvio da Rocha Carvalho

Editora Mazzoni

2019

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil

Copyright© 2019 GEDIIB - Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil
Todos Direitos Reservados ao GEDIIB.

Editores responsáveis

Vera Lucia Sdepanian • Adriana Nogueira da Silva Catapan
Jane Oba • Luciana Rodrigues Silva
Maraci Rodrigues • Silvio da Rocha Carvalho

Coordenação editorial e gráfica

Fátima Lombardi

Diretora editorial

Cyrla Zaltman

Edição e produção

Editora Mazzoni • Rua Des. Manoel C. C. Leite, 114
CEP 05171-560 - São Paulo - SP • Tel.: (11) 2589-6333

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil

Av. Brigadeiro Faria Lima, 239 - 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)

Doença inflamatória intestinal em pediatria /
editores Vera Lucia Sdepanian...[et al.]. --
São Paulo : Editora Mazzoni, 2019.

Vários autores.

Outros editores: Adriana Nogueira da Silva, Catapani, Jane Oba, Luciana
Rodrigues Silva, Maraci Rodrigues, Silvio da Rocha Carvalho
ISBN 978-65-80098-00-2

1. Doenças inflamatórias intestinais - 2. Intestinos - Doenças - 3. Intestinos
- Doenças - Diagnóstico - 4. Intestinos - Doenças - Tratamento - 5. Pediatria I.
Sdepanian, Vera Lucia. II. Catapani, Adriana Nogueira da Silva. III. Oba, Jane. IV.
Silva, Luciana Rodrigues. V. Rodrigues, Maraci. - VI. Carvalho, Silvio da Rocha.

19-23499

CDD-618.923
NLM-WS 310

Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças inflamatórias intestinais : Pediatria
618.923

Este livro foi iniciado na gestão da diretoria do GEDIIB, biênio 2017/2018, e finalizado na gestão 2019/2020, e enaltece uma das mais importantes características do GEDIIB, que é a continuidade dos seus projetos.

Parabéns aos autores por este importante marco na doença inflamatória intestinal em pediatria.

Dra. Cyrla Zaltman

Dr. Rogerio Saad Hossne

Adriana Nogueira da Silva Catapani

Gastroenterologista Pediátrica pela Fundação ABC no Ambulatório de Especialidades e Pronto-Socorro Central de São Bernardo do Campo. Preceptora dos Residentes SUS de São Bernardo do Campo. Médica Voluntária do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da Disciplina de Gastroenterologia da FMABC. Mestre em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Unifesp. Membro da Comissão Pediátrica do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB). Membro do Departamento de Gastroenterologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo (SPSP). CRM-SP 69.075.

Carolina Soares da Silva

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA. Gastropediatra pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA. Gastropediatra atuando com Doença Inflamatória Intestinal no Hospital da Criança Santo Antônio - Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. CRM-RS 30.379.

Cristina Helena Targa Ferreira

Doutora em Gastroenterologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. Especialista em Gastroenterologia Pediátrica, Endoscopia Pediátrica e Hepatologia. Chefe do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio - Complexo Hospitalar Santa Casa, RS. Professora Adjunta de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA. Presidente da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul. CRM-RS 12.788.

Eliane de Oliveira Morais

Pediatra. Coordenadora do Centro de Referência de Imunização do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - CRIE. CRM-SP 33.075.

Elizete Aparecida Lomazi

Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Campinas. Mestrado em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Estadual de Campinas. Professora Doutora da Universidade Estadual de Campinas. Pesquisadora em Motilidade Gastrointestinal na Clínica Pediátrica. CRM-SP 45.912.

Guilherme Augusto Bertoldi

Médico formado pela Universidade Federal do Paraná. Residência em Radiologia e Diagnóstico por Imagem no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Fellow em Radiologia na Duke University Medical School, Carolina do Norte, Estados Unidos da América. Membro do Colégio Brasileiro de Radiologia e do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB. CRM-PR 16.856.

Idblan Carvalho de Albuquerque

Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia. Chefe do Serviço de Coloproctologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP. CRM-SP 84.378.

Jane Oba

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Mestre em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutora em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Fellowship em Gastroenterologia pela Universidade de Osaka, Japão. Estágio em Gastroenterologia Pediátrica no Departamento de Pediatria da Baylor College of Medicine, Houston, Estados Unidos da América. Gastroenterologista Pediátrica e Membro do Grupo Médico Assistencial (GMA) de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Israelita Albert Einstein. Pesquisadora Colaboradora do Departamento de Pediatria (Instituto da Criança). Membro Titular do GEDIIB (Grupo de Estudo das Doenças Inflamatórias Intestinais) do Departamento Científico de Pediatria. CRM-SP 46.448.

Luciana Rodrigues Silva

Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria. Professora Titular e Ex-Chefe do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal da Bahia. CRM-BA 5.389.

Maraci Rodrigues

Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo. Ex-Fellow em Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Gastroenterologia UCLA-CA-EUA. Assistente do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP. Gastroenterologista Pediátrica do Hospital Israelita Albert Einstein. Responsável pela Ambulatório de Transição HCFMUSP. CRM-SP 44.230.

Mary Ellen Dias Barbosa

Mestre em Ciências pelo Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretora de Ensino da Divisão de Psicologia do ICHC-FMUSP. Responsável pela Coordenação do Aprimoramento Profissional/Especialização - Psicologia Hospitalar em Hospital Geral. Especialista em Psicologia Hospitalar pelo HC-FMUSP. Supervisora Clínica e Professora do Curso de Aprimoramento/Especialização em Psicologia Hospitalar. Psicanalista pela Clínica Lacaniana de Atendimento e Pesquisas em Psicanálise (CLIPP/SP) da Escola Brasileira de Psicanálise. CRP-SP 06/57795

Silvio da Rocha Carvalho

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (1987), Graduação em Psicologia pela Universidade Gama Filho (1982) e Mestrado em Clínica Médica (Programa da Saúde da Criança e do Adolescente) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2006). Atualmente é Membro do Comitê de Gastroenterologia da Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro e Presidente do Comitê de Ensino da SOPERJ. É Membro Efetivo da Sociedade Brasileira de Pediatria, Médico da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Professor Assistente da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Tem experiência na área de Pediatria, com ênfase em Gastroenterologia Pediátrica. Coordena os Programas de Residência Médica do IPPMG/UFRJ e os Cursos de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ, sendo Membro da Comissão de Pós-Graduação Pesquisa e Extensão do IPPMG. Coordena conjuntamente o Programa de Residência Médica em Pediatria do HUGG/UNIRIO. CRM-RJ 52. 48736-8.

Vanessa Adriana Scheeffter

Pediatra Titulada pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Gastropediatra Atuando no Hospital da Criança Santo Antônio de Porto Alegre. Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. CRM-RS 36.125.

Vera Lucia Sdepanian

Professora Adjunta e Vice-Chefe da Disciplina de Gastroenterologia Pediátrica, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP). Pós-Doutorada no Departamento de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade de Maryland, Baltimore, EUA. Doutora em Medicina pela EPM-UNIFESP. Mestre em Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição pela Universidade Internacional de Andaluzia, Espanha. Mestre em Pediatria pela EPM-UNIFESP. Orientadora do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria EPM-UNIFESP. Supervisora do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica EPM-UNIFESP. Presidente do Departamento de Gastroenterologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo. CRM-SP 50.807.

PREFÁCIO <i>Vera Lucia Sdepanian</i>	13
INTRODUÇÃO <i>Luciana Rodrigues Silva • Jane Oba</i>	15
CAPÍTULO 1 Etiopatogenia <i>Vera Lucia Sdepanian</i>	17
CAPÍTULO 2 Epidemiologia <i>Silvio da Rocha Carvalho</i>	19
CAPÍTULO 3 Classificação <i>Vera Lucia Sdepanian</i>	29
CAPÍTULO 4 Avaliação clínica <i>Luciana Rodrigues Silva</i>	35
CAPÍTULO 5 Aspectos psicológicos do adolescente com doenças inflamatórias intestinais (DII) <i>Mary Ellen Dias Barbosa</i>	55
CAPÍTULO 6 Índices de atividade da doença de Crohn e colite ulcerativa <i>Vera Lucia Sdepanian</i>	59
CAPÍTULO 7 Crescimento e estado nutricional <i>Maraci Rodrigues</i>	65
CAPÍTULO 8 Manifestações extraintestinais <i>Carolina Soares da Silva • Vanessa Adriana Scheeffler Cristina Helena Targa Ferreira</i>	71
CAPÍTULO 9 Diagnóstico diferencial <i>Luciana Rodrigues Silva</i>	89
CAPÍTULO 10 Diagnóstico laboratorial <i>Vera Lucia Sdepanian</i>	95
CAPÍTULO 11 Diagnóstico endoscópico <i>Jane Oba</i>	101
CAPÍTULO 12 Diagnóstico por métodos de imagem <i>Guilherme Augusto Bertoldi</i>	109
CAPÍTULO 13 Tratamento nutricional <i>Maraci Rodrigues</i>	111
CAPÍTULO 14 Tratamento medicamentoso <i>Adriana Nogueira da Silva Catapani</i>	125
CAPÍTULO 15 Tratamento cirúrgico <i>Idblan Carvalho de Albuquerque</i>	139
CAPÍTULO 16 Vacinação <i>Elizete Aparecida Lomazi</i>	147
CAPÍTULO 17 Transição dos cuidados da saúde do adolescente <i>Maraci Rodrigues</i>	155

*"A semente germinou
e deu a primeira linda flor".*

Poderíamos fazer uma analogia entre essa flor e este livro "Doença Inflamatória Intestinal em Pediatria".

E por que não ir mais longe e dizer que essa é a flor de lótus, que começa, literalmente, em suas raízes na lama, que sobe à superfície e floresce tão bonita e tão especial?

A vontade e a necessidade que nós gastroenterologistas pediatras tínhamos de ter um livro dedicado a esse único tema foram impulsionadas pela diretoria do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), gestão 2017-2018, na pessoa da Dra. Cyrla Zaltman.

A elevada prevalência das doenças infecciosas em Pediatria nas décadas passadas se converteu na frequência das doenças autoimunes que cada vez mais estão presentes nessa faixa etária. Dentre essas doenças, a doença de Crohn e a colite ulcerativa devem merecer a atenção não somente dos especialistas, como também dos Pediatras gerais, que precisam reconhecer as diversas facetas dessas doenças tão intrigantes. Por esta razão, a importância deste livro, que esclarece de forma simplificada, entretanto profunda,

acerca dos aspectos etiopatogênicos, psicológicos, clínicos, laboratoriais, assim como dos tratamentos nutricional, medicamentoso e cirúrgico.

O conhecimento em relação às doenças inflamatórias intestinais na idade pediátrica deve crescer muito e certamente sofrerá mudanças profundas, uma vez que pesquisas sobre genética, microbiota intestinal e imunologia avançam exponencialmente. Assim, a compreensão da interação destes fatores associados aos fatores ambientais, cada vez mais provocadores, proporcionará terapêutica cada vez mais individualizada das crianças e adolescentes com doença de Crohn e colite ulcerativa.

Esperamos que você aproveite a experiência desta leitura e, conseqüentemente, que isso promova um impecável cuidado das crianças afetadas pelas doenças inflamatórias intestinais.

Vera Lucia Sdepanian

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma das doenças crônicas mais comuns e com maior impacto na gastroenterologia pediátrica. A retocolite ulcerativa e a doença de Crohn podem se apresentar antes dos 20 anos em 25% a 30% de todos os pacientes com DII. Apesar de importantes descobertas no conhecimento dos mecanismos reguladores da homeostase intestinal, a etiologia e a patogênese da DII não foram totalmente esclarecidas. Lamentavelmente, as condutas terapêuticas que prestamos às crianças são em sua maioria uma extrapolação do que é conhecido e disponível para adultos com DII. Pacientes com início da doença nas primeiras duas décadas de vida se deparam com um número de características únicas, impondo desafios em cada etapa da doença. O comprometimento do crescimento e o atraso da puberdade são exemplos dessas particularidades, com consequências permanentes e devastadoras. Em razão disso, muitas pesquisas destacam a importância da terapia nutricional enteral para tratar o déficit de crescimento e induzir a remissão da doença de Crohn, com melhores resultados que nos adultos.

A terapia nas crianças maiores com uso de imunomoduladores e as descobertas de novos imunobiológicos promoveram uma mudança dramática na prática médica dessas doenças e no modo de administração. Em sua maioria não são administradas por via oral. Mais uma vez, os pacientes pediátricos têm limitações éticas quanto aos estudos abrangentes sobre farmacocinética, segurança e eficácia de qualquer medicamento para DII. Tratamentos clínicos não bem conduzidos ou procedimentos cirúrgicos não bem indicados podem ser piores que a própria doença, com traumas psicológicos devastadores. Começamos a entender a doença em idade precoce, através do

sequenciamento genético e de novas terapias, como o transplante de medula óssea. A velocidade do avanço da ciência e a compreensão do sequenciamento completo do exoma irá fornecer melhor compreensão do papel dos genes em um determinado locus e identificação preditiva de crianças em risco. Somado a esses avanços houve um progresso considerável nas técnicas para estudar o microbioma. A sua relação com a imunomodulação e os efeitos dos prebióticos e probióticos nas DII pode vir a ser mais uma opção de tratamento.

Os efeitos positivos e negativos e os riscos e benefícios de uma terapia mais agressiva para DII em pediatria estão no centro dos debates científicos. No entanto, o estado de imaturidade do sistema imunológico, o crescimento, a suscetibilidade a diferentes malignizações, como linfoma hepatoesplênico de células T, evocam todos os gastroenterologistas pediátricos, pois ainda não entendemos o aspecto único do paciente jovem que confere tal suscetibilidade.

O tratamento deve ser individualizado e os principais desafios são a indução e manutenção da remissão da doença, o crescimento, a nutrição e os aspectos psicológicos. A transição para os gastroenterologistas de adultos não finaliza os problemas. O gastroenterologista pediátrico precisa ter atenção com as consequências dessa terapia que ocorrerá por muitas décadas, uma vez que a sobrevivência desses pacientes está aumentando. Até que a ciência descubra a cura para a DII com base em novos conhecimentos em imunologia e imunogenética, devemos confiar nas abordagens convencionais extrapoladas dos adultos, mas sempre com a convicção de verificar sua verdadeira eficácia para as crianças e adolescentes, indivíduos em desenvolvimento constante.

Luciana Rodrigues Silva

Jane Oba

Etiopatogenia

Vera Lucia Sdepanian

A doença de Crohn e a colite ulcerativa são doenças complexas, caracterizadas por manifestações crônicas e heterogêneas, induzidas pela interação de fatores ambientais, genéticos, da microbiota intestinal e imunológicos¹. Assim, estes componentes patogênicos agem de forma integrada, isto é, agem em conjunto e não isoladamente, o que originou o conceito denominado interactoma da doença inflamatória intestinal¹. O interactoma consiste na interação dos fatores ambientais (exposoma), genéticos (genoma), da microbiota intestinal (microbioma) e imunológicos (imunoma)^{1,2}. O efeito desta interação causará a doença que se caracteriza por inflamação (Figura 1)¹.

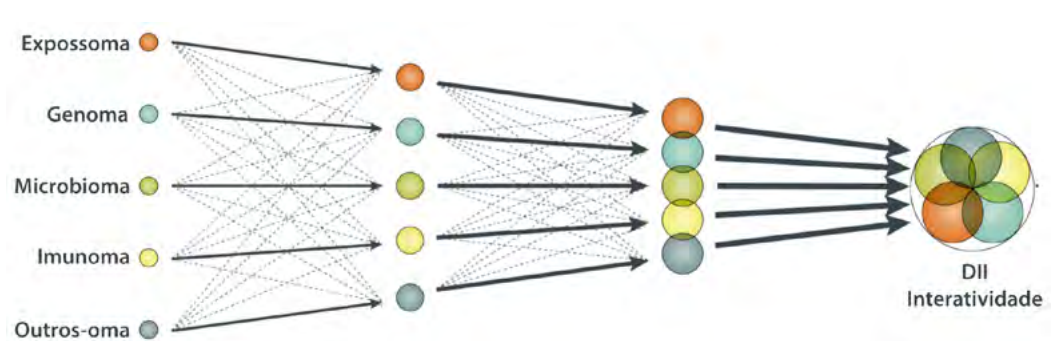


FIGURA 1.

Organização do interactoma da doença inflamatória intestinal. Cada um dos quatro principais componentes patogênicos, isto é, o exposoma, genoma, microbioma e imunoma, representa uma rede individual com seus próprios elementos particulares. O interactoma da doença inflamatória intestinal resulta da integração de todas estas redes individuais.

Assim, as doenças de Crohn e colite ulcerativa são o resultado de múltiplos eventos biológicos mediados por redes moleculares dinâmicas, com comportamentos intrincados, não estacionários, intermitentes e não lineares, de modo que estas interações produzem um efeito global que são estas doenças^{1,2}.

Doença de Crohn e colite ulcerativa são o resultado de múltiplos eventos biológicos mediados por redes moleculares dinâmicas.

Referências

1. de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(12):739-749.
2. de Souza HSP, Fiocchi C. Network Medicine: a mandatory next step for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):671-679.

Epidemiologia

Silvio da Rocha Carvalho

A doença inflamatória intestinal (DII) é um nome genérico dado a três subtipos de acometimentos que, em conjunto, apresentam algumas características em comum, porém cada uma com suas peculiaridades: doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa e colite indeterminada. Aspectos clínicos, endoscópicos e principalmente histopatológicos concorrem para diferenciar as duas primeiras, sendo a última um diagnóstico dado à doença cuja diferenciação entre elas não ficou estabelecida pelos critérios endoscópicos, histopatológicos ou em peça cirúrgica.

A etiologia da DII é foco de intensas pesquisas, porém dada a quantidade de fatores concorrentes intrinsecamente relacionados, tem-se conhecimento, apesar de cada vez maior, ainda limitado. É sabido que a interação de fatores locais (microbiota), imunológicos (resposta à inflamação), genéticos e ambientais atuam de alguma forma, para o desenvolvimento da doença.

A incidência e a prevalência de DII vêm aumentando nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. Considerando as últimas três gerações, observou-se aumento nos países desenvolvidos e, na última geração, aproximadamente nos últimos

A incidência e prevalência de doença inflamatória intestinal vêm aumentando nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento.

25 anos, o aumento foi mais percebido em países em desenvolvimento ou recentemente industrializados. Há também maior inci-

Não parece haver diferença na gravidade da doença quando comparados os locais considerados de maior prevalência com aqueles de incidência crescente nos últimos anos.

dência em áreas urbanas comparadas a áreas rurais. Não parece haver diferença na gravidade da doença quando comparados os locais considerados de maior prevalência com aqueles de incidência crescente nos últimos anos.

No Brasil, estima-se um crescimento anual na incidência de DC na ordem de 11% e de 15% na retocolite ulcerativa. De acordo com estes dados, tornam-se urgentes estudos epidemiológicos sobre a DII, considerando-se a relação direta entre incidência/prevalência e custo.

A doença parece ainda apresentar distribuição regional característica. No eixo Norte-Sul é maior a incidência nas regiões ao norte no mundo, como um todo, assim como há relatos desta mesma relação norte-sul ocorrer entre regiões dentro de um mesmo país, como na Nova Zelândia e na Escócia. No eixo Leste-Oeste, o leste apresenta maior incidência que o oeste. Recentemente foi observada estagnação na incidência e prevalência da DII em alguns países do oeste, enquanto houve crescimento em países do leste. Estes dados mostram o avanço da doença na região que, há algumas décadas, apresentava taxas de incidência menores que as atuais, podendo isto estar relacionado à ocidentalização do leste. De forma idêntica, a incidência dessa doença está crescendo bastante na faixa etária pediátrica. Isto é facilmente demonstrado pelo volume de publicações demonstrando esta evidência em vários locais do mundo.

Em geral, o crescimento da incidência da DII pediátrica aponta na direção da DC como mais preponderante. No entanto, em alguns locais este crescimento relaciona-se com a retocolite ulcerativa e colite indeterminada, apesar da DC ainda ser mais prevalente. Não parece haver crescimento aumentado na incidência da DII com início muito precoce quando comparada com outras faixas etárias na pediatria, sendo aquele aumento apenas reflexo do crescimento global da incidência que está ocorrendo.

Cerca de 25% dos casos de DII têm origem antes do 20 anos de idade. A DII pediátrica pode ocorrer em qualquer idade, sendo na criança mais velha e no adolescente os picos de incidência. A retocolite ulcerativa é mais comum que a DC entre os pré-escolares, enquanto o contrário parecer ser mais prevalente nas crianças mais velhas. Em relação à DC, há um discreto aumento da incidência em meninos pré-púberes quando comparados a meninas.

Aparentemente o curso clínico da DII é mais agressivo na faixa pediátrica, aumentando proporcionalmente a morbidade à medida que a idade de início é mais precoce. Pigneur et al., comparando portadores de DC com início antes dos 16 anos com outros que iniciaram após esta idade, concluíram que o início na infância se relaciona com um curso de doença mais grave, inclusive com intervenção cirúrgica mais precoce, concluindo que a DC iniciada na infância é mais frequentemente associada a fenótipos de maior gravidade. Isto parece ser confirmado por uma revisão sobre a história natural da DC de início na faixa pediátrica,

A doença inflamatória intestinal pediátrica pode ocorrer em qualquer idade, sendo na criança mais velha e no adolescente os picos de incidência.

que considerou o uso de medicamentos imunossupressores e biológicos, cirurgia, risco relativo de câncer e morte e ainda complicações da doença; nesta revisão, além da sugestão de maior agressividade do fenótipo na criança, quando comparada a coortes mais antigas

Há que se observar que este achado está baseado na avaliação dos pacientes e responsáveis e não de prontuários.

houve tendência ao declínio no número de cirurgias e aumento no uso de imunomoduladores e agentes biológicos.

Os mesmos autores realizaram revisão sobre a história natural da retocolite ulcerativa pediátrica. Neste caso, não houve significativo atraso da puberdade ou retardo de crescimento, porém a maioria apresentou doença extensa ao final do seguimento, metade dos pacientes apresentou manifestações extraintestinais e até 10% deles colangite esclerosante primária; 25% dos acometidos apresentavam corticodependência, um grande uso de tiopurinas e até 30% tendo usado agentes biológico; metade dos pacientes requereu internação e 20% foram submetidos a colectomia com 10 anos de evolução.

Na contramão destas conclusões Timmer et al., baseados em questionários respondidos por responsáveis ou pelos pacientes pediátricos capazes disso, não encontraram relevância na relação entre idade de início e gravidade da DII. Há que se observar que este achado está baseado na avaliação dos pacientes e responsáveis e não de prontuários.

As crianças que desenvolvem doença antes dos 10 anos apresentam fenótipo um pouco diferente do encontrado em adolescentes e adultos, sendo razoável imaginar uma influência genética mais

marcante na DII pediátrica do que naquela iniciada na idade adulta. Com o avanço dos estudos, foram relacionados mais de 150 loci genéticos de suscetibilidade para DC e retocolite ulcerativa, sendo a maioria deles vinculados a ambos os subtipos, e apenas alguns específicos para cada uma. Esta é a característica genética da DII convencional (doença poligênica), considerando que, individualmente, estes loci contribuem com uma pequena fração na esperada hereditariedade. Porém, foram descritas inúmeras doenças geradas por defeitos que alteram a função de barreira do epitélio intestinal ou que afetam a função imunológica adaptativa ou inata e que se manifestam de forma semelhante à DII; o grupo destas doenças foi então chamado de monogênica, se diferenciando assim da forma convencional. A partir daí, as diferenças entre as doenças aprofundam-se entre as faixas etárias pediátricas. As crianças que iniciam a doença abaixo de 10 anos apresentam algumas características fenotípicas, que podem as distinguir daquelas acima desta faixa etária. Como as crianças abaixo de seis anos, particularmente menores que dois anos, apresentam maior probabilidade de apresentar doença monogênica, apesar deste diagnóstico ocorrer na minoria de casos, passou-se a denominar a doença manifestada nesta faixa etária como DII de início muito precoce (very early onset inflammatory bowel disease ou VEO-IBD). Este subtipo parece requerer tratamento mais agressivo, podendo evoluir com linfoma; as meninas parecem ser menos afetadas. Em uma coorte retrospectiva com grupos com idade inferior a 18 anos realizada por Kim et al. encontrou-se gravidade maior da doença no grupo monogênico quando comparado a

As crianças que iniciam a doença abaixo de 10 anos apresentam algumas características fenotípicas, que podem as distinguir daquelas acima desta faixa etária.

outros grupos, utilizando como parâmetros o índice de atividade no início da doença, a frequência de hospitalização, os procedimentos cirúrgicos e o peso e estatura abaixo do percentil 3.

Acredita-se que doença inflamatória intestinal possa surgir da interrupção da tolerância à microbiota comensal do intestino.

Benchimol et al., comparando grupos de imigrantes e seus descendentes nascidos no Canadá, área de alta prevalência, com não imigrantes, demonstraram haver taxa de incidência de DII mais bai-

xa entre os imigrantes do que entre os não imigrantes. Os imigrantes oriundos do leste da Ásia comparados a europeus do oeste e norte americanos apresentaram menor risco para incidência de DII, demonstrando ainda que quanto mais alta a idade no momento da imigração, menor o risco de adoecer. A idade precoce quando da imigração aumenta o risco para DII e filhos de imigrantes de algumas regiões, apresentam o mesmo risco de adoecer. Estes dados confirmam a já preconizada influência do meio ambiente no risco de adoecimento.

Uma coorte retrospectiva realizada no Reino Unido envolvendo 784 pacientes com DII concluiu que a exposição a antibióticos antianaeróbicos durante a infância estava associada com o desenvolvimento de DII; a relação diminuía com o aumento da idade de exposição. Cada curso de antibiótico aumenta o risco em 6%. Novamente estes dados dão força à descrição anterior da possível relação entre uso de antibióticos na infância e DII.

Durante algum tempo tentou-se demonstrar a relação entre algumas bactérias e a DII. Como não se logrou êxito nestas tentativas, a atenção foi voltada para o desequilíbrio na interação entre a microbiota

e a mucosa intestinal. Apesar de várias hipóteses terem sido levantadas para justificar a relação da disbiose com a DII, ou para explicar o aparecimento da disbiose no curso desta, não há dados que expliquem se a disbiose destes pacientes é um fator de risco ou um efeito da doença. Acredita-se que DII possa surgir da interrupção da tolerância à microbiota comensal do intestino. Fatores ligados à disbiose podem colaborar no sentido de fazer surgir a doença. Foi observado que a microbiota comensal está alterada na DII, ocorrendo diminuição dos membros prevalentes como, por exemplo, *Clostridium* do grupo IXa e IV, *Bacteroides* e bifidobactéria e aumento de bactérias nocivas, como a *Escherichia coli*. Junto com a disbiose, ocorrem defeitos na imunidade inata e resposta mais agressiva da imunidade adaptativa. Outros fatores ambientais podem também se relacionar com a doença inflamatória do intestino e de modo indireto influenciando na microbiota. Alterações na dieta, tanto a mudança do hábito alimentar, quanto à composição e processamento dos alimentos, assim como o uso de antibióticos e aditivos químicos nestes mesmos alimentos.

O fumo reduz à metade a incidência de retocolite ulcerativa, porém dobra a possibilidade de DC. Não se sabe o mecanismo que explique estes dados, mas existe a hipótese de ocorrer um efeito imunossupressor sobre a função dos linfócitos T, com consequente alteração da microbiota intestinal. Em relação à criança, não há evidências claras de que o fumo passivo seja fator de proteção para a retocolite ulcerativa. A apendicectomia antes dos 20 anos é fator de proteção contra a retocolite ulcerativa em adultos. A relação efetiva de proteção é observada quando existe

Em relação à criança, não há evidências claras de que o fumo passivo seja fator de proteção para a retocolite ulcerativa.

apendicite aguda ou linfadenite mesentérica levando à apendicectomia, sendo observado que a cirurgia sem estas manifestações inflamatórias não conduz a efeito protetor. Em relação à criança, não existem dados que garantam este grau de proteção. O uso de fórmulas para a amamentação não parece aumentar o risco para retocolite.

Cerca de 15% das crianças com retocolite ulcerativa apresentam história de DII em parentes de primeiro grau. Parece existir uma tendência a iniciar mais precocemente nas crianças que apresentem DII na família, porém sem impacto significativo tanto na evolução quanto no fenótipo da doença.

Com a evolução dos conhecimentos e o comprovado aumento da incidência da DII, várias alterações em termos epidemiológicos ocorreram. O avanço da doença na faixa pediátrica, as características fenotípicas assumidas pela doença nesta faixa e ainda a variação que ocorre dentro desta mesma faixa, não apenas renovam por completo os aspectos epidemiológicos da doença, mas também lançam o desafio de se intensificar a busca de mais conhecimentos, principalmente no Brasil, onde sabemos da sua expansão, mas com poucos dados sobre sua incidência e prevalência em nossas crianças.

Referências

1. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1233-44.
2. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1-10.
3. Benchimol EI, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423-39.
4. Zhao J, et al. First prospective, population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China: the emergence of “western” disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1839-45.
5. Ng SC, Tang W, Ching J, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease, based on results from the Asia-Pacific Crohn’s and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013;145:158-65.

6. Kamm MA. Rapid changes in epidemiology of inflammatory bowel disease. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2741-2742.
7. Karlinger K, et al. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. 2000;35(3):154-67.
8. Lopez RN, et al. Prospective incidence of paediatric inflammatory bowel disease in New Zealand in 2015: Results from the PINZ Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1418-1424.
9. Armitage EL, et al. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology* 2004;127(4):1051-7.
10. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL. Epidemiology of inflammatory bowel diseases from west to east. *J Dig Dis*. 2017;18(2):92-98.
11. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018 23;390(10114):2769-2778.
12. El-Matary W, et al. Inflammatory bowel disease in children of Manitoba: 30 years' experience of a tertiary center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(6):763-6.
13. Orel R, et al. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(5):579-86.
14. Lopez RN, et al. Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Canterbury, New Zealand, 1996-2015. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):e45-e50.
15. Ishige T, et al. Temporal trend of pediatric inflammatory bowel disease: analysis of national registry data 2004 to 2013 in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(4):e80-e82.
16. Müller KE, et al. Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Incidence, Paris Classification, and Follow-up in a Nationwide Incident Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(5):576-82.
17. Malaty HM, et al. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):27-31.
18. Braegger CP, et al. Swiss IBD Cohort Study Group. Epidemiology of inflammatory bowel disease: Is there a shift towards onset at a younger age? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):141-4.
19. Day AS, et al. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012;18(41):5862-9.
20. Pigneur B, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):953-61.
21. Duricova D, et al. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):125-134.
22. Fumery M, et al. Review article: the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(3):346-55.
23. Timmer A, et al. Current health status and medical therapy of patients with pediatric-onset inflammatory bowel disease: a survey-based analysis on 1280 patients aged 10-25 years focusing on differences by age of onset. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(11):1276-1283.

24. Billiet T, Vermeire S. Differences between adults and children: genetics and beyond. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(2):191-6.
25. Uhlig HH, et al. COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007.e3.
26. Capriati T, et al. Pediatric inflammatory bowel disease: specificity of very early onset. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(9):963-72.
27. Kim KY, et al. Higher morbidity of monogenic inflammatory bowel disease compared to the adolescent onset inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(1):34-42.
28. Benchimol EI, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):553-63.
29. Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K, Barker CC, Schreiber RA, Jacobson K. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1077-1083.
30. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):e794-803.
31. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60(1):49-54.
32. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(5):1137-50.
33. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):557-66.
34. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015;519:92-96.
35. Watson AJ, Hart AR. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease: microbes, diet, and the appendix. *Gastroenterology*. 2011;141(2):768-70.
36. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirschner BS. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:356-9.
37. Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE. Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BMJ*. 2009;338:b716.
38. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, et al. Infant feeding practices and ulcerative colitis in children. *BMJ*. 1991;302:1580-1.
39. Harris K, Smith C, Shermam P, Griffiths A. Prevalence of inflammatory bowel disease in first-degree relatives of children with IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(3):362.
40. Roma ES, Panayiotou J, Pachoula J, Constantinidou C, Polyzos A, Zellos A et al. Inflammatory bowel disease in children: the role of a positive family history. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(6):710-5.

Classificação

Vera Lucia Sdepanian

Estima-se que 20% a 30% dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII) – doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU) – iniciem os sintomas com idade inferior a 18 anos¹.

O diagnóstico das DII na idade pediátrica deve ser baseado na combinação da história clínica, exame físico, exames laboratoriais, endoscopia digestiva alta e ileocolonosopia com histologia – múltiplas biópsias (duas ou mais por segmento) devem ser obtidas em todos os segmentos visíveis do tubo digestivo, mesmo na ausência de lesões macroscópicas, – e método diagnóstico por imagem do intestino delgado².

A proposta mais recente para classificação das DII é a Classificação de Paris, que se refere à Classificação de Montreal modificada para a faixa etária pediátrica tanto para a DC quanto para a CU (Tabelas 1 e 2)³.

A Classificação de Paris dividiu a DII da faixa etária pediátrica em dois subgrupos: aqueles menores de 10 anos como “A1a” e os com idade entre 10 e 17 anos como “A1b”, porque o grupo daqueles menores de 10 anos apresenta fenótipo diferente dos adolescentes e adultos³.

Tabela 1. Classificação de Paris para doença de Crohn

Idade diagnóstico	A1a: 0 - <10 anos
	A1b: 10 - <17 anos
	A2: 17 - 40 anos
	A3: >40 anos
Localização	L1: 1/3 distal do íleo ± limitado ao ceco
	L2: colônica
	L3: ileocolônica
	L4a: comprometimento alto proximal ao ângulo de Treitz
	L4b: comprometimento alto distal ao ângulo de Treitz e proximal ao 1/3 distal do íleo
Comportamento	B1: não estenosante e não penetrante
	B2: estenosante
	B3: penetrante
	B2B3: ambos penetrante e estenosante, no mesmo tempo ou tempos diferentes
Crescimento	G ₀ : sem evidência de déficit de crescimento
	G ₁ : com evidência de déficit de crescimento

Tabela 2. Classificação de Paris para colite ulcerativa

Extensão	E1: proctite ulcerativa
	E2: colite ulcerativa lado esquerdo (distal à flexura esplênica)
	E3: extensa (distal à flexura hepática)
	E4: pancolite (proximal à flexura esplênica)
Gravidade	S0: não grave
	S1: grave (PUCAI ≥ 65) ⁷

Quadro 1. Subgrupos das doenças inflamatórias intestinais de acordo com a idade^a

Grupo	Idade (anos)
DII pediátrica	< 17
DII de início precoce	<10
DII de início muito precoce	< 6
DII da infância	< 2
DII neonatal	Até 28 dias de vida

^aAdaptado de Uhling et al. *The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology.* 2014;147:990-1007⁴.

Uhling et al. (Quadro 1) classificaram os pacientes com idade inferior a 10 anos como DII de início precoce, enquanto aqueles com idade inferior a 6 anos como DII de início muito precoce⁴.

É importante mencionar que a inflamação intestinal que ocorre em crianças pequenas, especialmente naquelas com idade inferior a 6 anos, pode ser causada por doenças genéticas, denominadas como

“DII do tipo monogênica”⁴. Portanto, a chance da ocorrência de doenças genéticas é alta nas crianças que apresentam inflamação intestinal quando a idade é inferior a 6 anos, também chamada de “DII de início muito precoce”, e esta chance é ainda mais elevada naquelas com idade inferior a 2 anos de idade, também chamada de “DII da infância”⁴.

As “DII do tipo monogênicas” incluem, por exemplo, as mutações na interleucina 10 (IL-10) ou no seu receptor (IL-10R), imunodeficiência combinada grave (SCID), imunodeficiência comum variável (CVID), doença granulomatosa crônica, síndrome de Wiskott-Aldrich, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X (IPEX), síndrome linfoproliferativa ligada ao X (XLP)⁴.

Deve-se suspeitar de “DII do tipo monogênica” nas seguintes situações⁴:

- idade de início dos sintomas antes dos 6 anos de idade;
- história familiar de DII e/ou imunodeficiência em membros da família, predominantemente nos de sexo masculino, ou consanguinidade;
- infecções recorrentes ou atípicas, intestinais ou não intestinais;

A chance da ocorrência de doenças genéticas é alta nas crianças que apresentam inflamação intestinal quando a idade é inferior a seis anos.

- doença perianal de início muito precoce ou grave, como fístulas e abscessos;
- DII muito grave e/ou sem resposta à terapia convencional;
- lesões em pele, distrofia de unha ou anormalidade no cabelo;
- anormalidade dos órgãos linfoides, como por exemplo, abscessos em linfonodos, esplenomegalia;
- associação com quadros de autoimunidade, como por exemplo, artrite, colangite esclerosante primária, anemia ou distúrbio endócrino;
- desenvolvimento precoce de tumores, como linfoma não Hodgkin, tumores de pele, hamartomas, tumores de tireoide.

Na investigação diagnóstica destas doenças monogênicas são necessários exames laboratoriais, como os descritos a seguir⁴:

- hemograma completo, para avaliar se há presença de neutropenia, trombocitopenia, linfopenia
- dosagem sérica de imunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgE
- dosagem de subclasses IgG
- quantificação de linfócitos T e subpopulação: CD3, CD4 e CD8
- quantificação dos linfócitos B (CD19)
- dosagem de iso-hemaglutininas
- teste cutâneo de hipersensibilidade tardia - PPD, candidina
- di-hidrorodamina
- resposta de anticorpos contra antígenos das vacinas: sorologia para rubéola, sarampo, varicela-zoster, pneumococo
- complemento total, complemento sérico C3, complemento sérico C4, complemento do CH50
- resposta linfoproliferativa a fito-hemaglutinina (PHA)
- investigação genética: painel para colites – IL-10, IL-10RA, XIAP, NOD2, FOXP3

Referências

1. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr* 2005;146(1):35-40.
2. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806.
3. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-21.
4. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147:990-1007.

Avaliação clínica

Luciana Rodrigues Silva

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são condições complexas, de apresentação e gravidade bastante diversas, caracterizadas por um amplo espectro de alterações crônicas, com curso, duração e gravidade variáveis, de origem idiopática, que se apresentam primordialmente pela inflamação crônica e recidivante do trato digestório, acometendo sobretudo o intestino, e são representadas pela doença de Crohn, pela retocolite ulcerativa e uma pequena parcela pela colite indeterminada.

As DII incluem a doença de Crohn, a colite ulcerativa e a colite indeterminada ou não classificada¹. De todos os casos de DII, de 10% a 15% são classificados como colite indeterminada, por não preencherem critérios suficientes para serem classificados como doença de Crohn ou retocolite ulcerativa. Geralmente, estes pacientes não possuem um padrão de acometimento claro, como em doenças exclusivamente colônicas ou apresentam um fenótipo flutuante².

Embora as apresentações de certas condições na pediatria partilhem de muitos aspectos com as doenças nos adultos, há particularidades bem distintas nesta faixa etária.

As DII são doenças que se caracterizam por períodos de remissão e períodos de atividade e estes períodos de atividade podem se manifestar e serem avaliados de maneiras distintas, fato primordial para que cada paciente seja analisado de modo individualizado. Embora as apre-

Admite-se que estas doenças se desenvolvam em indivíduos geneticamente predispostos, devido às alterações na resposta imunológica.

sentações destas condições na pediatria partilhem de muitos aspectos com as doenças nos adultos, há particularidades bem distintas nesta faixa etária.

Há vários fatores predisponentes genéticos, ambientais, do sistema imunológico do intestino e da microbiota intestinal que atuam na determinação destas condições, ressaltando-se como fator de risco a presença desta enfermidade em parentes próximos. Admite-se que estas doenças se desenvolvam em indivíduos geneticamente predispostos, devido às alterações na resposta imunológica, desencadeadas por fatores ambientais e infecciosos, que causam inflamação mantida e alterações na permeabilidade da mucosa, determinando inflamação persistente, de gravidade e extensão variáveis. Até o momento não há cura para estas doenças; no entanto, avanços significativos vêm ocorrendo na compreensão da sua fisiopatologia e no desenvolvimento de técnicas diagnósticas e no desenvolvimento de novos fármacos, a fim de alcançar remissão de longa duração na atividade da doença, sobretudo nos pacientes pediátricos que iniciam estas doenças no período de crescimento e desenvolvimento^{1,2}. Em alguns casos pode haver mudança de diagnóstico entre doença de Crohn e retocolite ulcerativa, ou de colite indeterminada para uma das duas, em geral durante o primeiro ano de acompanhamento. Estas condições podem evoluir com crises alternadas e períodos de remissão variáveis, ou como uma forma crônica progressiva e contínua^{3,4}.

As DII apresentam etiopatogenia pouco esclarecida. A teoria mais aceita atualmente é a de que um conjunto de fatores determina o desenvolvimento dessas condições. Admite-se que uma infecção intestinal persistente, que determina disbiose, somada a uma alteração na barreira mucosa, em um indivíduo predisposto geneticamente, pode causar uma hiperinflamação, devido a uma resposta inadequada do sistema imunológico. A terapia padrão é dirigida para suprimir essa resposta exacerbada do sistema imunológico. Contudo, existem evidências de que, em algumas situações, podem ocorrer quadros de imunodeficiências, ou seja, defeitos imunes humorais e celulares que acabam por mimetizar as DII, sobretudo nos pacientes mais jovens que apresentam início abaixo dos dois anos. Assim, em pacientes muito jovens, os fatores genéticos estariam sobrepostos aos fatores ambientais⁵⁻⁷.

Estudos sugerem que em algumas situações os fatores genéticos, descritos como genes específicos ou defeitos monogênicos, estariam ligados a pacientes com quadro de início muito precoce, que apresentariam uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento da DII. Exemplo claro é a via de sinalização da interleucina 10. Mutações no gene que a codifica ou no seu receptor resultam em uma inflamação não controlada, visto que tal via limita as respostas inflamatórias excessivas e possui efeitos protetores na mucosa gastrointestinal. Modificações no gene para Stat-3 em neutrófilos e macrófagos também apresentam papel significativo para o desenvolvimento de doença de Crohn. Diversas outras mutações também são associadas à DII. Mutações do gene NOD2, expresso em monócitos e macrófagos, estão ligadas a casos de doença de Crohn. Esse gene, também conhecido como CARD15,

Algumas imunodeficiências podem se apresentar de maneira semelhante às doenças inflamatórias intestinais.

funciona como um receptor intracelular que reconhece componentes bacterianos e induz respostas específicas ao patógeno. Com a mutação, a capacidade de resposta a lipopolissacarídeos de bactérias é diminuída.⁸ Imunodeficiências primárias também estão relacionadas a maior suscetibilidade, a exemplo da síndrome de Wiskott-Aldrich, IPEX (poliendocrinopatia, enteropatia *ligada ao X*) e doença granulomatosa crônica. Algumas imunodeficiências podem, portanto, se apresentar de maneira semelhante às DII, e requerem testes diagnósticos específicos e sofisticados para sua identificação⁸⁻¹⁰.

Casos de pacientes com início muito precoce da doença, correspondentes a crianças diagnosticadas abaixo dos seis anos, e os casos com início abaixo dos dois anos, correspondem ao grupo dos portadores de DII infantis, estão sendo cada vez mais descritos na literatura. Uma boa definição da apresentação da doença é fundamental para a melhor assistência aos pacientes. Ademais, dados apontam para uma apresentação mais extensa e agressiva da doença em pacientes muito jovens, o que reforça a importância de uma caracterização melhor da sua apresentação. Além disso, tais fatores aumentam o risco de complicações mais graves, tais como o desenvolvimento de câncer, o que afeta drasticamente a morbidade e a mortalidade dos pacientes^{11,12}.

Além disso, a discrepância de resultados pode sugerir um despreparo na identificação de sintomas sugestivos de DII pelos profissionais na rede básica.

A determinação do início dos sintomas é algo difícil para os pacientes, sobretudo quando eles se apresentam de forma sutil e insidiosa, o que pode dificultar o estabelecimento do real atraso de diagnóstico.

Além disso, a discrepância de resultados pode sugerir um despreparo na identificação de sintomas sugestivos de DII pelos profissionais na rede

básica, bem como atrasos na transferência entre unidades de saúde e falta de acessibilidade a centros adequados. Contudo, independente da causa, o atraso de diagnóstico ainda persiste, e por isso é de grande importância chamar atenção destes aspectos com mais detalhe sobre a apresentação das DII, para que este problema possa vir a ser diminuído. Há necessidade urgente de educação continuada neste tema para os pediatras gerais, a fim de que a suspeita diagnóstica seja precoce, assim como o encaminhamento para os centros de referência.

Outra característica importante de pacientes pediátricos, sobretudo os com diagnóstico muito precoce, é a mudança de diagnóstico mais frequente ao longo da evolução da doença. Ali et al. descreveram que 40% dos pacientes com diagnóstico muito precoce, em sua pesquisa, tiveram seu diagnóstico modificado ao longo da evolução¹³.

Um aspecto fundamental, pelo fato destes pacientes serem portadores de enfermidades crônicas com sintomas intestinais e extraintestinais acompanhados de períodos de exacerbação, é a necessidade de grupos multidisciplinares com gastroenterologistas, cirurgiões, radiologistas, endoscopistas, patologistas, psicólogos e outros profissionais para dar assistência a estes pacientes e seus familiares, devido às repercussões que existem em múltiplos sistemas e órgãos, além dos cuidados com o suporte nutricional, com os aspectos comportamentais e sociais e aspectos relacionados ao tratamento farmacológico e a adesão ao tratamento em longo prazo.

Doença de Crohn

A avaliação inicial do paciente com suspeita de doença de Crohn é fundamental para avaliar a extensão da doença, a sua atividade e gravidade e suas repercussões. É necessário identificar se a doença

de Crohn acomete o intestino delgado e/ou o cólon e/ou a região perianal e/ou outras áreas e identificar se o paciente tem a forma inflamatória, a forma estenosante ou a forma penetrante/fistulizante⁵.

A avaliação inicial do paciente com suspeita de doença de Crohn é fundamental para avaliar a extensão desta, sua atividade e gravidade e suas repercussões.

Vale ressaltar que durante a evolução pode haver mudança de um padrão para outro, principalmente da forma inflamatória para a forma fistulizante ou estenosante após alguns anos de doença. Outro ponto importante na avaliação é verificar o grau de atividade inflamatória apresentada pelo pa-

ciente ou se o mesmo se encontra em fase de atividade, em fase de remissão, qual a gravidade do quadro no momento da avaliação, se respondeu a medidas terapêuticas prévias, se é dependente ou refratário à corticoterapia, se já teve hospitalizações anteriores, quais complicações apresentou da doença ou do tratamento, que drogas já fez uso, que efeitos colaterais apresentou e se já realizou cirurgias prévias ou utilizou outras terapêuticas alternativas, se tem tido recaídas frequentes ou recorrência da doença. Não se deve deixar de identificar outros familiares com doenças inflamatórias e autoimunes^{5,6,14}.

Em todas as consultas, a avaliação clínica representa a ferramenta mais importante, mas é recomendável utilizar uma das classificações disponíveis para analisar a atividade da doença e sua gravidade; as classificações foram criadas inicialmente para pacientes adultos, pois em sua maioria, os estudos têm sido realizados neste grupo de pacientes, mas há algumas adaptações que foram desenvolvidas e validadas para crianças com bons resultados^{5,6}.

Em toda a faixa etária pediátrica é fundamental o acompanha-

mento do crescimento e nos adolescentes, a avaliação do desenvolvimento puberal, com acompanhamento dos caracteres puberais periodicamente. Várias são as classificações utilizadas, sendo mais frequentemente empregado o PCDAl (índice de atividade na doença inflamatória pediátrica), que pontua vários aspectos^{6,7}. Ressalta-se que na avaliação pediátrica um dos pontos significativos é a avaliação da velocidade do crescimento da criança e adolescente. Há ainda a classificação para a avaliação da doença perianal e os índices para classificação endoscópica e histológica.

A forma de apresentação da doença de Crohn deve ser sempre avaliada, pois orientará o tratamento; e é dividida em forma inflamatória (70% dos casos), forma estenosante (17%) e forma penetrante/fistulizante (13%), embora às vezes possam vir combinadas e embora a maioria inicie o quadro com a forma inflamatória, a tendência é progredir em uma parte dos casos para a forma estenosante ou a penetrante. Outra forma de classificar pode ser dividir os pacientes em portadores de:

Formas leves – pacientes que estão no ambulatório, se alimentando, sem desidratação ou sepse, ou desconforto significativo, sem massa abdominal, quadro obstrutivo ou perda ponderal maior que 10% do peso.

A forma de apresentação da doença de Crohn deve ser sempre avaliada, pois orientará o tratamento dos pacientes

Formas moderadas – pacientes com falha de terapêutica, com febre, perda de peso, dor abdominal, vômitos (sem suspeita de obstrução) ou anemia significativa, necessidade de hospitalização de acordo com a avaliação do caso.

Formas graves – pacientes com atividade significativa da doença, sintomas persistentes mesmo com imunossupressão ou uso de imunobiológicos, pacientes com febre, vômitos mantidos, evidências de quadro obstrutivo, sinais de irritação peritoneal, comprometimento nutricional importante e evidência de abscesso. Há necessidade de hospitalização na maioria destes casos.

De acordo com a classificação de localização, a doença pode acometer uma zona exclusiva do intestino delgado, sobretudo a região ileal; a região ileocolônica; o cólon de forma segmentar ou pancolônica, a região anorretal, ou a combinações destas formas, além de menos comumente também envolver o esôfago, o estômago, o duodeno e a cavidade oral. Os consensos têm enfatizado a necessidade de determinar o diagnóstico, a gravidade da apresentação, a localização e a extensão antes de iniciar o tratamento^{15,16}. Vale ressaltar que as formas disseminadas colônicas são mais comuns na criança do que nos adultos.

A apresentação mais frequente se relaciona com a presença de dor abdominal isolada ou combinada com diarreia recorrente. A dor pode ser agravada pela alimentação, fato que também contribui com a anorexia e pode ocorrer à noite, assim como a diarreia também pode ser diurna e noturna, acompanhada de urgência, se há acometimento colônico. A diarreia é comum, podendo ocorrer em surtos com fezes sanguinolentas ou não, com restos alimentares e com perda fecal proteica e de gorduras. O sangramento maciço não é frequente, mas pode ocorrer; a quantidade maior de sangue nas fezes pode traduzir maior envolvimento colônico. A diarreia em geral sugere doença ativa. A febre, que é bastante comum, costuma ser baixa, podendo traduzir a inflamação e a temperatura mais

elevada pode ainda sugerir complicações mais significativas como infecção concomitante e supuração. A parada no crescimento assim como as manifestações articulares se iniciam de modo insidioso e muitas vezes precedem a diarreia em algum tempo e em toda criança ou adolescente com parada no crescimento e atraso puberal, as DII necessitam ser investigadas.

As formas estenóticas podem se acompanhar de quadros de suboclusão intestinal, com dor periumbilical em cólicas de intensidade variável. Fístulas enterocutâneas ou enteroenterais ou enterocolônicas ou enterovesicais podem estar presentes. Nos pacientes com envolvimento colônico na doença de Crohn, os sintomas podem ser semelhantes aos da retocolite ulcerativa, tais como diarreia mucossanguinolenta ou purulenta, acompanhada de cólicas, urgência de defecação e tenesmo, podendo haver febre. Chama atenção a defecação dolorosa e a presença de sangue nas fezes. Como o espectro de apresentação é bastante amplo, pode haver desde mínimas queixas com alteração dos hábitos intestinais até colite grave.

A doença anorretal/perianal pode apresentar-se isolada ou combinada com o acometimento de outras áreas e tende a ser muito debilitante e grave, causando dor intensa para defecar, dor anorretal, ardor e secreção purulenta que suja a roupa e com a presença de fístulas e abscessos; estes sintomas aumentam e estas lesões podem ser múltiplas e bastante complexas⁽¹⁶⁾. A proctite pode ser a apresentação inicial. No envolvimento perianal

A parada no crescimento assim como as manifestações articulares se iniciam de modo insidioso e muitas vezes precedem a diarreia em algum tempo e em toda criança ou adolescente com parada no crescimento.

pode haver a presença de cicatrizes, fissuras, abscessos e fístulas, lesões e ulceração do canal anal, incontinência e estenose retal. O períneo deve ser sempre avaliado, pois quando se encontram alterações nesta área, aumentam as chances para o diagnóstico de doença de Crohn. Chama atenção que as fissuras não são habitualmente na linha média como as fissuras de outra natureza e os abscessos podem ser profundos, com fístulas internas e externas. As fístulas podem ser minimamente sintomáticas ou extensas, estendendo-se a outros segmentos do trato digestório (enteroentéricas, enterocolônicas, enterogástricas, cologástricas), pele, saco escrotal, vagina, bexiga e aparelho urinário, outros órgãos, peritônio. Estima-se que cerca de um quarto dos pacientes com doença de Crohn apresentarão um abscesso intra-abdominal durante a vida. Outra possibilidade é o seu surgimento em sítios de cirurgias prévias. Por outro lado, as estenoses podem ocorrer em qualquer segmento, traduzindo-se por cólicas e dor abdominal significativa, que evoluem para quadros obstrutivos^{16,17}.

Nos pacientes com envolvimento do intestino delgado alto, em extensão considerável pode haver sintomas e sinais compatíveis com má absorção: borboríngos aumentados, crises de diarreia, parada no crescimento, falta de ganho de peso, dor abdominal, anorexia e desnutrição. A má absorção pode envolver vários nutrientes, além de zinco, ferro, folato, vitamina B12, cálcio, magnésio e também determinar hipoalbuminemia, e todos estes elementos devem ser sistematicamente investigados.

Ao acometer o trato digestório alto, fato menos usual, pode comprometer boca, esôfago, estômago e duodeno. A doença de Crohn determina em geral dor abdominal, náuseas, saciedade precoce, dispepsia, anorexia, disfagia, pirose, estenose, vômitos,

dor torácica e perda de peso, além de aftas orais e faríngeas e até má absorção. Em casos avançados também pode determinar o aparecimento de fístulas em várias áreas. As manifestações clínicas serão sempre dependentes da localização e extensão das lesões, o que também necessita de reflexão sobre as possibilidades de diagnóstico diferencial. Ressalta-se o acometimento do apêndice, embora infrequente, que pode apresentar-se como apendicite aguda ou abscesso apendicular. Há algumas evidências mais recentes de que o fenótipo da doença pode ser determinado por alguns genes.

As manifestações extraintestinais são comuns em cerca de 25% a 35% dos pacientes, e estas podem ser diagnosticadas antes, durante ou após o diagnóstico da doença de Crohn ser estabelecido. As mais comuns manifestações extraintestinais são representadas pelas manifestações articulares e, entre estas, a principal é a artrite (entre 7% a 25% das crianças); em geral é artrite não deformante, assimétrica e em grandes articulações das extremidades inferiores. Nos adultos, a artrite costuma surgir durante as fases de atividade da doença; por outro lado, nas crianças muitas vezes a manifestação articular ocorre isolada muito tempo antes dos achados gastrointestinais; o baqueteamento digital é um achado comum na faixa pediátrica. A espondilite anquilosante é rara e ocorre mais nos meninos. Entre as manifestações cutâneas, ressaltam-se o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso. Aftas recorrentes na cavidade oral são mais comuns na doença de Crohn e habitualmente estão relacionadas com as lesões de pele e das articulações.

Há algumas evidências mais recentes de que o fenótipo da doença pode ser determinado por alguns genes.

Entre as manifestações oftalmológicas, chamam atenção geralmente durante a fase de atividade da doença a uveíte e a episclerite, com dor e às vezes com diminuição da acuidade visual. A presença de catarata pode ocorrer nos pacientes que usam corticosteroides.

Outras manifestações que podem ocorrer mais frequentemente na retocolite ulcerativa que na doença de Crohn são as hepatobiliares.

Complicações frequentes são representadas pela osteopenia e a osteoporose desde a faixa etária pediátrica, aumentando a prevalência nos adultos, podendo em todas as idades

determinar fraturas, mesmo em vértebras, complicações que se agravam pela deficiência de cálcio e vitamina D e pelo fumo. Outras manifestações que podem ocorrer mais frequentemente na retocolite ulcerativa que na doença de Crohn são as hepatobiliares, que podem ser expressas através de elevação de aminotransferases, hepatite granulomatosa, hepatite medicamentosa, esteatose, colestase, colangite esclerosante e colelitíase; o acometimento hepatobiliar é menos pronunciado em pacientes pediátricos que em adultos e parece mais frequente nos pacientes com doença de Crohn que têm envolvimento colônico.

Também eventualmente podem acontecer manifestações do aparelho urinário, tais como nefrolitíase, hidronefrose por compressão de abscessos e fístulas entre este e o intestino. Fístulas enterovesicais podem determinar infecção urinária recorrente. Outra complicação que deve ser ressaltada em todas as idades é o tromboembolismo, que traduz a hipercoagulabilidade com plaquetose, elevação de fibrinogênio, fator V e fator VIII e diminuição de antitrombina III. Vasculites podem afetar a circulação ce-

rebral ou sistêmica nestes pacientes, assim como a osteoporose e a osteopenia são complicações relevantes que merecem atenção contínua. Outros achados eventuais podem ocorrer em pacientes com doença de Crohn, tais como pancreatite, neuropatia periférica, pneumonite intersticial, alveolite fibrosante, cardiomiopatia e pleuropericardite.

Vale ainda ressaltar os problemas psicológicos e sociais que podem acompanhar a doença entre as crianças e adolescentes, e nestes últimos as dificuldades sexuais que podem advir e as dificuldades com relação à aderência ao tratamento.

Os sintomas e sinais podem se exacerbar durante as recaídas e a progressão da doença e podem melhorar e até desaparecer durante as fases de remissão em resposta à terapêutica empregada.

O exame físico deve ser detalhado, como já colocado; no entanto, o aspecto nutricional no paciente pediátrico assume um caráter de suma importância e, portanto, não se deve deixar de tomar com precisão o peso e a altura, fazer o índice de massa corpórea e encontrar o z-score da criança, medir a circunferência do braço e a dobra tricipital, obter um diário alimentar detalhado sobre os hábitos alimentares, medir os índices pubertários de Tanner, além das medidas laboratoriais das deficiências nutricionais. Do mesmo modo, o exame físico deve ser detalhado na avaliação segmentar de todos os aparelhos e sistemas, sobretudo no exame do abdômen e

Do mesmo modo, o exame físico deve ser detalhado na avaliação segmentar de todos os aparelhos e sistemas.

região perianal. Todos estes parâmetros devem ser feitos periodicamente. O comprometimento do crescimento necessita de abordagem criteriosa tanto na avaliação diagnóstica como na terapêutica, e algumas vezes pode ser o único elemento que representa a atividade da doença.

O comprometimento do crescimento necessita de abordagem criteriosa tanto na avaliação diagnóstica como na terapêutica.

O diagnóstico da doença de Crohn deve ser feito com base na história e exame físico e sempre completado com os exames laboratoriais, exames endoscópicos alto e baixo sempre acompanhados de biópsias múltiplas e exames radiológicos, a fim de categorizar a doença e estabelecer um tratamento racional.

Deve-se pensar, portanto, em doença de Crohn em crianças e adolescentes com queixas de: diarreia prolongada com dor abdominal, sobretudo com sintomas noturnos com ou sem sangue presente; perda de peso; parada no crescimento; febre, astenia, anorexia; manifestações articulares, dermatológicas, oculares; alterações na inspeção perianal e no toque retal, abscessos perianais, fissuras recorrentes e fístulas; presença de massas à palpação abdominal; anemia inexplicada, trombocitose, aumento de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação, positividade de calprotectina e lactoferrina fecais; em alguns casos a positividade de Anti-ASCA; e evidência radiológica, endoscópica, colonoscópica e histológica compatíveis.

O relato de DII em familiares sempre é significativo na suspeita diagnóstica.

Retocolite ulcerativa

A colite ulcerativa é representada por um quadro inflamatório que acomete o intestino grosso, de extensão continuada na mucosa e submucosa, que se estende a partir do reto em graus variáveis. Geralmente se suspeita deste diagnóstico quando o paciente tem diarreia sanguinolenta, tenesmo, dor abdominal e nos casos mais graves há febre, perda de peso, anemia e fadiga. Nas fases de recaídas, a astenia e o emagrecimento acompanham a diarreia sanguinolenta, a perda proteica e de eletrólitos pelas fezes. A retocolite é mais frequente que a doença de Crohn na maioria dos serviços e em geral com maior número de casos de menor gravidade em adultos; por outro lado nas crianças tende a determinar formas de acometimento extenso e mais grave na maioria dos casos¹⁶⁻¹⁸. Na faixa etária pediátrica habitualmente o acometimento é mais extenso, podendo determinar comprometimento nutricional, atraso puberal e alterações ósseas e manifestações clínicas mais floridas.

Diferente dos adultos, nas formas pediátricas excepcionalmente pode haver descrições de achados endoscópicos em outras áreas e estas são agrupadas como retocolite atípica: ausência de inflamação em reto e sigmoide, doença de curta duração, acometimento cecal, acometimento do trato digestório alto e inflamação transmural com úlceras profundas¹⁷.

Os pacientes que apresentam apenas o acometimento retal podem apresentar sangramento retal, urgência evacuatória e fezes com sangue e pus, sendo comum a sensação de peso retal com desejo constante de evacuar. Na colite mais extensa, os sintomas são

Na faixa etária pediátrica habitualmente o acometimento de retocolite ulcerativa é mais extenso.

mais intensos com diarreia noturna, comprometimento nutricional mais significativo^{17,18}.

Na forma fulminante da retocolite ulcerativa, o paciente apresen-

A classificação quanto à gravidade descreve o paciente com colite leve, moderada ou grave.

ta mais de dez evacuações diárias, febre, distensão abdominal, taquicardia, anemia com necessidade de transfusão com provas de atividade inflamatória muito

alteradas e pode ou não ser acompanhada de megacólon tóxico. Sempre nestes casos há necessidade imperiosa da avaliação do cirurgião em conjunto com o clínico, pois pode haver hemorragia maciça, estenose, obstrução, perfuração e complicações sistêmicas. Nos quadros graves de megacólon tóxico, os pacientes devem ser hospitalizados com acompanhamento contínuo para avaliação da necessidade de intervenção cirúrgica precoce. A necessidade de cirurgias nas crianças é maior que nos adultos nos dez primeiros anos de doença. Há um aumento de incidência de câncer ao longo do tempo, sobretudo naqueles pacientes com mais de dez anos de doença e naqueles com doença hepática concomitante^{18,19}.

Os princípios gerais para avaliação da RCU devem sempre enfatizar a distribuição da doença segundo a Classificação de Montreal (proctite, acometimento do cólon esquerdo ou pancolite), sua atividade e o padrão da doença (frequência de recaídas, reposta aos medicamentos, manifestações extraintestinais), se o paciente tem possibilidade de tratamento ambulatorial ou necessita hospitalização. A classificação quanto à gravidade descreve o paciente com colite leve, moderada ou grave, dependendo do número de evacuações por dia, a presença de sangue nas fezes, a temperatura, o

pulso, os níveis de hemoglobina a velocidade de hemossedimentação. O Escore de Mayo avalia os achados endoscópicos em conjunto para dizer se a doença é leve, moderada ou grave. Em crianças, utiliza-se o PUCAI que considera a presença de dor abdominal, o sangramento retal, a consistência das fezes, o número de evacuações por dia, se há evacuação noturna que acorda a criança, e se há ou não limitação de atividade, classificando os pacientes como: em remissão; doença leve; doença moderada e doença grave²⁰.

Outras considerações importantes para avaliação da atividade clínica nas doenças intestinais inflamatórias:

Periodicamente têm ocorrido reuniões com especialistas a fim de aperfeiçoar os critérios para a avaliação da atividade nestas doenças e uma abordagem terapêutica mais racional, a depender da gravidade de apresentação. Para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes portadores de DII são utilizados vários critérios na identificação de atividade da doença e da fase de remissão destas condições. Por tratar-se de doenças crônicas, estas requerem observação continuada e dinâmica dos pacientes, abordagem individualizada na observação ao longo da sua evolução dos aspectos variados nos critérios de avaliação. São empregados critérios clínicos, laboratoriais sanguíneos e fecais, endoscópicos, histológicos e de imagem para identificar a atividade da doença, diagnosticá-la, determinar a estratégia terapêutica e a resposta às drogas empregadas, determinar o prognóstico e o tipo de acompanhamento que será necessário realizar e em algumas oportunidades até para prever recaídas, fazer a monitorização do quadro adequadamente e realizar mudanças nas medidas terapêuticas.

Por tratar-se de doenças crônicas, as DIIs requerem observação continuada e dinâmica dos pacientes e abordagem individualizada

O ponto mais importante na avaliação dos pacientes é representado pelos aspectos clínicos. Para dar o diagnóstico inicial destas condições ou para diagnosticar a atividade da doença, é fundamental pen-

Manifestações extraintestinais também podem abrir o quadro ou surgirem associadas aos sintomas digestivos nas fases de atividade da doença.

sar nesta possibilidade e identificar os critérios clínicos através da anamnese completa, exame físico detalhado, avaliação crítica dos resultados laboratoriais sanguíneos e fecais, endoscópicos e histológicos, dos exames de imagem contrastados e dos métodos de ima-

gem (tomografia, ressonância ou eventualmente de ultrassonografia).

Outra questão de suma importância se relaciona ao fato de que algumas vezes os sintomas apresentados pelo paciente podem refletir atividade da doença, mas em outras situações podem também refletir outras condições, tais como infecções concomitantes (*Clostridium difficile*, citomegalovírus, tuberculose e outros agentes) intolerância à lactose transitória, intestino irritável, supercrescimento bacteriano e outras condições. Manifestações extraintestinais também podem abrir o quadro ou surgirem associadas aos sintomas digestivos nas fases de atividade da doença, tais como as manifestações articulares, o atraso ponderoestatural, as alterações oculares, hepáticas, dermatológicas, renais e outras. Cada situação deve ser individualizada e avaliada criticamente para a solicitação dos procedimentos diagnósticos adequados em cada momento. O diagnóstico diferencial será diferente, portanto a depender da área envolvida e da gravidade da apresentação do quadro em cada momento ao longo dos anos. Cerca de 25% dos casos de DII se iniciam na faixa etária pediátrica e é de extrema importância ter em mente que esta condição pode se iniciar com atraso ponderoestatural ou parada na velocidade de ganho de estatura

e atraso puberal. A atividade da doença ou a falta de resposta à terapêutica empregada também pode se manifestar apenas com estas características sem outros sintomas.

O número de casos das DII vem aumentando em todas as idades, e na infância têm ocorrido em pacientes cada vez mais jovens, e quando estas doenças se iniciam em pacientes muito jovens, o prognóstico é mais grave do que em adultos. Ressaltam-se alguns aspectos que podem sugerir nas crianças quadros de imunodeficiências e doenças monogênicas, tais como doenças de início precoce (abaixo de seis anos) e muito precoce (abaixo de dois anos), consanguinidade; alterações sugestivas de imunodeficiências na família, infecções recorrentes, doenças autoimunes, manifestação grave inicial (doença perianal), neutropenia, trombocitopenia, diminuição de imunoglobulinas, e refratariedade à terapia habitual das DII^{21,22}.

Deve-se, portanto, enfatizar a avaliação clínica cuidadosa e a monitorização deve ser periódica, procurando-se os indícios de atividade, a terapêutica adequada para cada caso e identificando-se os pacientes que não respondem, os que respondem parcialmente e aqueles que se tornam resistentes aos tratamentos empregados. Deve-se buscar uma melhor qualidade de vida, a fim de se postergar a necessidade de cirurgias e complicações graves relacionadas com as doenças e/ou as terapêuticas empregadas, proporcionando às crianças e aos adolescentes um seguimento adequado, até que façam a transição para a assistência com os gastroenterologistas de adultos.

A comunicação sistemática entre a equipe multiprofissional e os pacientes e seus familiares é fundamental para a adesão adequada ao tratamento.

Referências

1. Henderson P, Hansen R, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:899-1005.
2. Benchimol EI, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423-39.
3. Pigneur B, Seksik P, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood and adult onset disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(6):953-61.
4. Van Limbergen J, Russell R, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1114-22.
5. Jakobsen C, Bartek J, et al. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease – a population based study. *Alim Pharmacol Ther.* 2011;34:1217-24.
6. IBD Working Group of European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory Bowel Diseases in children and adolescents: recommendations for diagnosis – The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterology Nutr.* 2005;41:1-7.
7. Van Assche G, Dignass A, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease: definitions and diagnosis. *J of Crohn's and Colitis.* 2010;2:7-27.
8. Griffiths A, Otley A, et al. A review of activities indices and end points for clinical trials in children with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:185-196.
9. Nemati S, Teimourian S. An overview of inflammatory bowel disease: general consideration and genetic screening approach in diagnosis of early onset subsets. *Middle East J Dig Dis.* 2017;9(2):69-80.
10. Zhu L, et al. IL-10 and IL-10 receptor mutations in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Res.* 2017;10(2):65-69.
11. Aloi M, et al. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(4):597-605.
12. Griffiths A, Nguyen P, et al. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut.* 1993;34:939-943.
13. Silva L, Rodrigues M. DII in Tratado de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria, Editora Manole quarta edição. 2017;743-750.
14. Shamir R, Philip M, et al. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and intervention. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13;(5):620-8
15. Silva LR. A anamnese e o exame físico em gastroenterologia pediátrica In: Carvalho, E; Silva, LR; Ferreira, CT - Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria, Editora Manole, 2012.
16. Rodrigues M, Sdepanian V, Ferreira CT. Doença inflamatória intestinal. In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria, Editora Manole, 2012.
17. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in canada: distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1120-1134.
18. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):378-85.
19. Bousvaros, A, Antonioli DA, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterology Nutr.* 2007;44:653-74.
20. Turner D, Hyams J, et al. Appraisal of pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1218-23.
21. Uhlig HH, et al. IBD Stdy Group and NEOPICS. The diagnosis approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990-1007.
22. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised Porto Criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806.

Aspectos psicológicos do adolescente com doenças inflamatórias intestinais (DII)

Mary Ellen Dias Barbosa

Tanto a infância quanto a adolescência são etapas vitais e cruciais para o desenvolvimento humano, durante as quais vivenciamos transformações, permeadas por modificações corporais, construção da identidade, marcadas por novas experiências e também por conflitos. Toda esta dimensão subjetiva é responsável pela estruturação de nossa personalidade, em que a ocorrência de eventos psíquicos nos orienta na transição da fase infantil para a fase adulta¹.

Estas transformações podem ser descritas conforme o seguinte quadro:

- Transformação do corpo
- Surgimento dos caracteres sexuais secundários
- Novos papéis sociais
- Definição da identidade sexual
- Mudanças nas relações com os pais – relação menos idealizada
- Processo de independência
- Estágio das operações formais para a formação do pensamento abstrato
- Diminuição da onipotência

A fase adolescente é marcada por mudanças físicas, psicológicas e hormonais, que resultam em inseguranças, baixa autoestima, indefinições e questionamentos importantes sobre sua existência,

Como a própria doença pode retardar o desenvolvimento normal do indivíduo, questões imprescindíveis precisam ser trabalhadas com estes adolescentes.

subjetividade e desenvolvimento, o nosso paciente é atravessado pelos acontecimentos corporais próprios da DII, com sintomas que podem exacerbar os fenômenos próprios à fase infantil e adolescente.

A ocorrência da DII em menores de 18 anos nos convoca a discutir o tema em âmbito multidisciplinar, pois o adolescente diagnosticado com a DII muitas vezes será convocado a refletir sobre sua saúde; porém, muitas vezes não desejará entrar em contato com esta problemática; mas a doença, a depender de sua gravidade, se imporá.

Como a própria doença pode retardar o desenvolvimento normal do indivíduo, questões imprescindíveis precisam ser trabalhadas com estes adolescentes, pertinentes ao quadro clínico, como: importância da adesão ao tratamento, problemas/impacto da imagem corporal, reconhecimento social e cuidados especiais com o corpo.

Os principais aspectos psicológicos associados à doença correspondem a ansiedade exacerbada, estresse, sintomas depressivos, medos em virtude do próprio tratamento e indefinição diante das recorrentes crises e imaturidade. Os transtornos ansiosos e depressivos são considerados fatores de risco para a exacerbação dos sintomas da DII, porém muitas vezes não são diagnosticados^{2,3}.

Estes aspectos podem se apresentar potencializados diante do quadro da DII e demandam manejo interdisciplinar por parte da equipe, pois tanto a criança quanto o adolescente necessitam de cuidados específicos, que considerem a personalidade em formação/constituição, além de peculiaridades no pensar e se comunicar. Estas estratégias visam um trabalho com a família, paciente e equipe, para uma conscientização do tratamento, acolhimento e identificação de demandas; conseqüentemente uma melhora da adesão e apropriação deste adolescente de seu tratamento e de suas dificuldades, sendo estes associados ou não ao diagnóstico de DII.

Esquemáticamente, os aspectos a seguir apresentam eventos que podem estar envolvidos em uma vivência deturpada da fase adolescente, especificamente na puberdade.

- Hipererotização
- Vivência de papéis adolescentes antes da fase em si
- Angústia
- Fantasia empobrecida
- Confronto com o real do corpo
- Excitação sexual descontrolada
- Emoções que não encontram um sentido adequado

Estes acontecimentos podem influenciar negativamente esta fase e devem ser considerados pela equipe de saúde para a condução do tratamento.

Este trabalho demanda da equipe:

É necessário um trabalho com a família, paciente e equipe, para uma conscientização do tratamento, acolhimento e identificação de demandas

Com a família

- Acolhimento, orientação e conscientização acerca do tratamento aos familiares/cuidadores.

Com o adolescente

- Avaliação conjunta com a equipe para identificar demandas, medos e dificuldades.

Considerações finais

Esses pacientes demandam um trabalho interdisciplinar associado a um modelo de transição^{3,4}, visando à adesão adequada ao tratamento e apropriação por parte dos pacientes de suas dificuldades e dúvidas, de forma constante. Cobram-nos um posicionamento que visa à construção de um sentido, para salientar as particularidades de cada um; nosso paciente em processo de desenvolvimento marcado por uma subjetividade única, visando: maturidade psicológica, habilidades para gerir o tratamento, independência e a construção deste sentido associada a um conhecimento que leve em conta a vida com o diagnóstico de uma doença crônica, e não estagnado, identificado à doença.

Referências

1. De Marco MA, Abud CC, Lucchese AC, Zimmermann VB. Psicologia Médica: Abordagem integral do processo saúde-doença. Porto Alegre: Artmed. Psicologia Médica. 2012.
2. Cardozo SW, Sobrado CW. Doenças inflamatórias intestinais. 2ª edição. São Paulo: Manole, 2015. 772p.
3. Abraham PB, Kahn SA. Transition of care in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2014;10(10 October).
4. Whitfield EP, Fredericks EM, Eder SJ, Shpeen BH, Adler J. Transition readiness in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a patient survey of self-management skills. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 January;60(1):36-41.

Índices de atividade da doença de Crohn e da colite ulcerativa

Vera Lucia Sdepanian

As gravidades da doença de Crohn (DC) e da colite ulcerativa (CU) podem ser monitoradas com emprego dos índices de atividade da doença, como o *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)¹ para a DC e o *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI)² para a CU.

O PCDAI¹ é calculado segundo os parâmetros a seguir (Quadro 1).

- história clínica: intensidade da dor abdominal, estado geral, número de evacuações e presença de enterorragia;
- antropometria: perda de peso referida ou comparada a peso de consulta anterior e estatura expressa em escore Z do NCHS;
- exame físico: doença perirretal, massa ou dor abdominal;
- manifestações extraintestinais: febre, artrite, uveíte, eritema nodoso ou lesões orais; e
- exames laboratoriais: hematócrito, albumina e velocidade de hemossedimentação.
- A pontuação podia variar de zero a 100 pontos. De acordo com a soma dos pontos, os pacientes são classificados em:
 - 0 a 10: sem atividade inflamatória;
 - 11 a 30: atividade inflamatória leve;
 - > 30: atividade inflamatória moderada ou grave.

Quadro 1. Índice de atividade da doença de Crohn em pediatria (PCDAI)

História clínica (recordatório de uma semana)

- Dor abdominal:

- 0 – nenhuma
- 5 – leve: breve, não interfere com atividade física
- 10 – moderada/grave: diária, longa duração, noturna, afeta as atividades

- Evacuações (por dia):

- 0 – 0 a 1 evacuação líquida, sem sangue
- 5 – até 2 semipastosas com pouco sangue, ou 2 a 5 líquidas
- 10 – sangramento intenso, ou 6 ou mais evacuações líquidas, ou diarreia noturna

- Estado geral:

- 0 – bom, sem limitação de atividade
- 5 – dificuldade ocasional em manter atividade apropriada para idade
- 10 – limitação frequente da atividade

Exame físico

- Peso:

- 0 – ganho de peso, peso estabilizado ou perdido voluntariamente
- 5 – peso estabilizado involuntariamente, perda 1% – 9%
- 10 – perda de peso maior ou igual a 10%

- Estatura:

No diagnóstico

- 0 – reduzida até 1 desvio padrão
- 5 – reduzida entre 1 e 2 desvio padrão
- 10 – reduzida mais que 2 desvios padrão

No acompanhamento

- 0 – velocidade de crescimento ≥ -1 DP
- 5 – velocidade de crescimento ≤ -1 DP e ≥ -2 DP
- 10 – velocidade de crescimento ≤ -2 DP

- Abdome:

- 0 – ausência de sensibilidade ou massa
- 5 – sensibilidade leve ou massa sem sensibilidade
- 10 – sensibilidade com defesa involuntária ou massa definida

- Doença perirretal:

- 0 – nenhuma
- 5 – 1 a 2 fístulas, drenagem escassa, sem sensibilidade
- 10 – fístula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso

Manifestações extra-intestinais

Febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ por 3 dias, artrite definida, uveíte, eritema nodoso, P. gangrenosum

- 0 – nenhum
- 5 – um
- 10 – dois ou mais

Exames laboratoriais

- Hematócrito (%):

< 10 anos	11-19 anos feminino	11-14 masculino	15-19 masculino
0: >33	0: ≥ 34	0: ≥ 35	0: ≥ 37
2,5: 28-32	2,5: 29-33	2,5: 30-34	2,5: 32-36
5: <28	5: <29	5: <30	5: <32

- VHS (mm/h):

0: <20	2,5: 20-50	5: >50
----------	------------	----------

- Albumina (g/dL):

5: 3,1-3,4	0: $\geq 3,5$	10: $\leq 3,0$
------------	---------------	----------------

Fonte: Hyams JS, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(4):439-47.¹

O PUCAI² avalia os seguintes parâmetros: dor abdominal, sangramento retal, consistência das fezes na maioria das amostras, número de evacuações nas 24 horas, diarreia noturna e grau de atividade da criança (Quadro 2).

Quadro 2. Índice de atividade de colite ulcerativa em pediatria (PUCAI)

Item	Pontos
1. Dor abdominal	
nenhuma dor	0
dor pode ser ignorada	5
dor não pode ser ignorada	10
2. Sangramento retal	
nenhuma	0
pequena quantidade apenas, em menos que 50% das evacuações	10
pequena quantidade na maioria das evacuações	20
grande quantidade (> que 50% das evacuações)	30
3. Consistência das fezes na maioria das evacuações	
formadas	0
parcialmente formadas	5
completamente não formadas	10
4. Número das evacuações nas 24 horas	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
5. Evacuações noturnas	
Não	0
Sim	10
6. Nível de atividade	
nenhuma limitação das atividades	0
limitação da atividade ocasional	5
grave restrição das atividades	10

Fonte: Turner D, et al. *Gastroenterology* 2007;133(2):423-32.²

De acordo com a soma dos pontos, os pacientes são classificados em:

- < 10: sem atividade inflamatória;
- 10 a 34: atividade inflamatória leve;
- 35 a 64: atividade inflamatória moderada;
- ≥ 65: atividade inflamatória grave.

Há, também, o índice de Harvey-Bradshaw modificado³, que pode avaliar a gravidade tanto da doença de Crohn, quanto da colite ulcerativa. Os parâmetros que são avaliados para o cálculo deste índice são os seguintes: frequência de evacuação de fezes líquidas por dia; dor abdominal; estado geral; complicações como artrite, lesões de pele ou boca, irite ou uveíte ou complicação anal; massa abdominal, para doença de Crohn ou sangramento retal, para colite ulcerativa (Quadro 3).

Quadro 3. Índice de atividade de Harvey-Bradshaw modificado para doença de Crohn e colite ulcerativa

Número de evacuações líquidas por dia		
<i>dor abdominal (média da soma 7 dias da semana)</i>		
não		0
leve		1
moderada		2
grave		3
<i>estado geral</i>		
muito bom		0
bom		1
ruim		2
muito ruim		3
terrível		4
complicação artrite		1
complicação pele-boca		1
complicação irite-uveíte		1
complicação anal		1
<i>massa abdominal para doença de Crohn / sangramento retal para colite ulcerativa</i>		
massa abd - não	sangram retal - não	0
massa abd - questionável	sangram retal - leve	1
massa abd - definido	sangram retal - mod	2
massa abd - definido e	sangram retal - grave	3
sensível à palpação		

abd=abdominal; sangram=sangramento; mod=moderado.

Fonte: Harvey RF, Bradshaw JM. Lancet 1980;1:514.³

De acordo com a soma dos pontos, os pacientes são classificados em:

- < 4: sem atividade;
- ≥ 4: doença em atividade.

Em conclusão, estes índices de atividade de doença são úteis para avaliar a gravidade das doenças inflamatórias intestinais durante o acompanhamento dos pacientes.

Referências

1. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(4):439-47.
2. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133(2):423-32.
3. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1:514.

Crescimento e estado nutricional

Maraci Rodrigues

Cerca de 25% dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal (DII) iniciam a doença entre o período da infância e a adolescência, fases caracterizadas pelo crescimento, desenvolvimento ósseo e puberal¹.

As crianças e adolescentes portadores de doença de Crohn (DC), e em menor proporção os pacientes com colite ulcerativa (CU), poderão apresentar retardo do crescimento e atraso pubertário precedendo os sintomas gastrointestinais específicos ou durante a evolução da doença². A combinação dos efeitos do déficit de crescimento e o atraso pubertário poderá levar à redução da estatura final do adulto³.

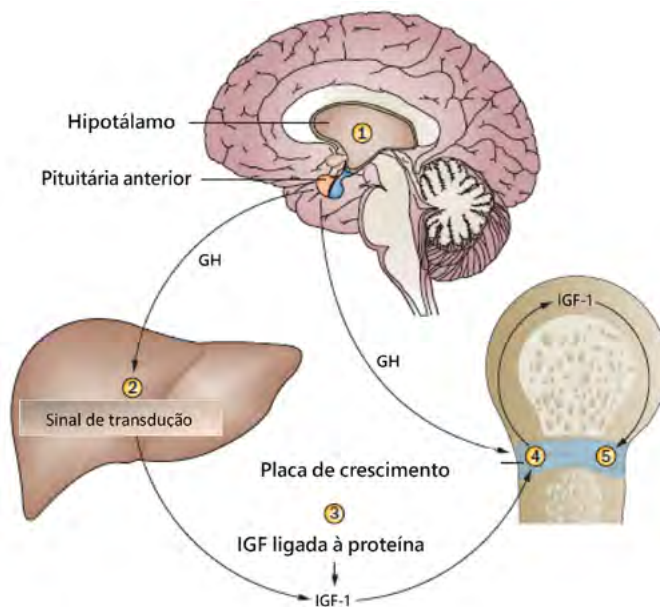
Revisão sistemática recente mostrou que 10%-56% dos pacientes com DC e 0-10% dos pacientes com CU apresentaram déficit de crescimento no momento do diagnóstico, confirmando que este sinal é consequência da própria doença e não apenas um efeito colateral do tratamento medicamentoso⁴.

A combinação dos efeitos do déficit de crescimento e o atraso pubertário poderá levar à redução da estatura final do adulto.

Muitos relatos indicam que a maioria das crianças com DC (85%) tem história clínica de perda de peso ou não ganho de peso^{5,6}.

A fisiopatologia do déficit de crescimento na DII pediátrica inclui a redução da ingestão de nutrientes devido à anorexia causada pelas citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6), que interage com a via do apetite no hipotálamo (Figura 1), além da recusa alimentar causada pela dor abdominal pós-prandial. Por outro lado, estes pacientes não apresentam redução compensatória das necessidades calóricas para manter o metabolismo basal. Além disso, há diminuição significativa do fator de crescimento-1 semelhante a insulina (IGF-1), apesar dos níveis normais de hormônio de crescimento (GH), provavelmente secundário à ação das citocinas pró-inflamatórias, associada à diminuição da transdução do sinal do hormônio do crescimento hepático, com interferência no padrão de secreção das gonadotrofinas e inibição da proliferação celular na placa de crescimento ósseo (Figura 1)⁷.

Figura 1. Eixo do hormônio do crescimento IGF-1 e a regulação do crescimento linear⁷



Abreviações: GH: hormônio do crescimento; IGF: fator de crescimento semelhante a insulina⁷

Outro componente contribuinte do déficit de crescimento é o uso de corticosteroide, através da supressão de liberação central e redução da transcrição hepática do GH⁸.

Outro fator de diminuição do crescimento é o genético, como o polimorfismo da NOD2/CARD15. Os fatores envolvidos no déficit de crescimento na DII estão reunidos na tabela 1⁸.

Tabela 1. Fatores contribuintes do déficit de crescimento na DII pediátrica⁸

Fator	Explicação
Citocinas pró-inflamatórias	Causa resistência ao GH, níveis normais de GH e baixos de IGF-1
Diminuição da ingestão alimentar	Anorexia mediada pela citocina, medo de piorar sintomas gastrointestinais
Perda fecal	Dano da mucosa com enteropatia perdedora de proteína, doença difusa do intestino delgado ou ressecção intestinal levando a esteatorreia
Aumento das necessidades nutricionais	Febre, energia para fase de crescimento rápido
Tratamento com corticoide	Interferência com o hormônio de crescimento e IGF-1

É importante o reconhecimento do déficit de crescimento através da avaliação do escore Z para estatura antes do início da doença e no diagnóstico, monitorização da velocidade de crescimento, idade óssea e estágio pubertário no diagnóstico e durante a evolução da doença (Tabela 2), para evitar a redução da estatura final do adulto, condição relacionada à persistência da inflamação da mucosa e atividade da doença⁸.

Tabela 2. Ferramentas para avaliar e monitorizar o crescimento linear na DII pediátrica⁸

Evolução inicial
• Medida do peso e da estatura
• Avaliação estágio puberal
• Medida da estatura estimada baseada na estatura dos pais biológicos (média da altura dos pais + 6,5 para meninos e -6,5 para meninas)
• Peso e estatura do paciente antes de iniciar os sintomas da doença
• Idade óssea para os pacientes com suspeita de atraso de crescimento
• Avaliação alimentar: ingestão calórica, cálcio, vitamina D e micronutrientes
Monitorização durante a evolução
• Medida do peso e estatura
• Cálculo da velocidade de crescimento
• Cálculo do escore Z do peso, da estatura e da velocidade de crescimento e preparo das curvas de crescimento
• Avaliação puberal
• Idade óssea se manter o déficit de crescimento
• Seguir até alcançar estatura final do adulto

A recuperação e volta ao padrão de crescimento para a idade indica o sucesso do tratamento e cicatrização da mucosa. Lembrar que o tratamento da DII pediátrica limita o uso de corticoide, e isto significa a otimização das drogas imunomoduladoras, da nutrição enteral na DC e se necessária a indicação de cirurgia na colite ulcerativa e nas complicações intestinais na DC, antes do final da puberdade (estágio de Tanner IV). Os agentes biológicos apresentam potencial de cicatrização da mucosa e recuperação do crescimento, mesmo nas crianças com crescimento comprometido⁸.

Estado nutricional

A avaliação nutricional dos pacientes portadores de DII pediátricos deve ser realizada no momento do diagnóstico e durante a

sua evolução clínica. A tabela 3 resume os parâmetros essenciais para avaliação nutricional em crianças e adolescentes portadores de DII⁹.

Tabela 3. Avaliação nutricional em crianças e adolescentes portadores de DII⁹

1. Escore Z do peso, estatura e índice de massa corporal (WHO programa AnthroPlus) ¹⁰
2. Maturação sexual (estágio de Tanner) ¹¹
3. Bioimpedanciometria: composição corporal (Woodrow) ¹²
4. Diário alimentar: calorias, macronutrientes (carboidratos, lipídeos e proteínas), fibras e micronutrientes (vitamina A, B12, C, D, E, ácido fólico, cálcio, ferro, magnésio e zinco)
5. Taxa metabólica basal: equação de Harris-Benedict ¹³ , de acordo com o gênero, idade, peso e atividade física durante a semana
6. Necessidades de ingestão recomendadas (DRI) ¹⁴ , calorias, macro e micronutrientes

Em estudo recentemente realizado no ambulatório de transição de adolescentes portadoras de DC do HCFMUSP encontramos: baixa estatura (escore Z < -2) em 9%, atraso puberal 23% e desnutrição (escore Z IMC < -2) em 32% no grupo de DC ativa e de baixa estatura em 3%, atraso puberal em 7% e desnutrição em 10% no grupo com DC inativa⁹.

A média dos valores de massa magra corporal, estágio de Tanner, escore Z da estatura para a idade e o escore Z do índice de massa corporal estavam baixos no grupo de DC com doença ativa, quando comparado com DC inativa e o controle ($p < 0,05$ para ambos os grupos). Os adolescentes com DC apresentaram diferenças significativas na qualidade da ingestão alimentar, em termos de

ingestão de calorias, proteínas, fibras e micronutrientes, com reflexo nos níveis séricos dos nutrientes, principalmente vitamina A e E ($p < 0,05^9$).

Estes dados confirmam a importância da avaliação nutricional em crianças e adolescentes com DII para identificação e intervenção nutricional⁹.

Referências

1. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:509–523.
2. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;95:1523–1527.
3. Hildebrand H, Karlberg J & Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:165–173.
4. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:581–9.
5. Lemberg DA, Day AS. Crohn disease and ulcerative colitis in children: an update for 2014. *J Paediatr Child Health* 2015;51:266–270.
6. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1893–1900.
7. Sanderson IR. Growth problems in children with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:601–610.
8. Griffiths AM. Growth retardation in early-onset inflammatory bowel disease: should we monitor and treat these patients differently? *Dig Dis* 2009;27:404–411.
9. Costa COPC, Carrilho FJ, Nunes VS, Sipahi AM, Rodrigues M. A snapshot of the nutritional status of Crohn's disease among adolescents in Brazil: a prospective cross-sectional study. *Costa et al. BMC Gastroenterology* 2015;15:172.
10. World Health Organization (WHO) program AnthroPlus, version 1.0.4 (<http://www.who.int/growthref/tools/en/>).
11. Tanner JM. Growth at adolescence with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
12. Woodrow G. Body composition analysis techniques in adult and pediatric patients: How reliable are they? How useful are they clinically? *Perit Dial Int.* 2007;27(2):S245–9.
13. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Washington: Carnegie Institution of Washington; 1999.
14. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, et al. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. The National Academies. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and aminoacids. *J Am Diet Assoc.* 2002;102(11):1621–30.

Manifestações extraintestinais

Carolina Soares da Silva
Vanessa Adriana Scheeffer
Cristina Helena Targa Ferreira

As manifestações extraintestinais (MEI) da doença inflamatória intestinal são comuns tanto à colite ulcerativa quanto à doença de Crohn, podendo ocorrer em diferentes sistemas (tabela 1)¹. Enquanto em adultos, a prevalência é em torno de 40%², em crianças a prevalência de MEI ao diagnóstico é em torno de 6% e apresenta uma incidência cumulativa de 29% após 15 anos do diagnóstico³.

Dados obtidos através do *Pediatric IBD Consortium* sobre 1.649 pacientes com diagnóstico de DII antes dos 18 anos evidenciaram que as comorbidades com maior incidência cumulativa nesta população foram osteopenia, artrite periférica, estomatite aftosa, pancreatite e alterações oftálmicas. Além destas alterações, é digna de nota a presença de colangite esclerosante primária, que foi a primeira MEI em 6,2% dos pacientes do estudo³.

Em crianças, a prevalência de MEI ao diagnóstico é em torno de 6%.

Devido à maior frequência na população pediátrica, abordaremos individualmente as MEI acima citadas.

Tabela 1. Manifestações extraintestinais na doença inflamatória intestinal.

Sistema	Manifestações extraintestinais
Musculoesquelético	<ul style="list-style-type: none">• Artrite: periférica ou espondilite anquilosante• Osteoartropatia hipertrófica• Osteopenia, osteoporose• Polimiosite
Pele e mucosa	<ul style="list-style-type: none">• Lesões reacionais: eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlceras aftosas, vasculite necrotizante• Lesões específicas: fissuras, fístulas, doença de Crohn oral, lesões medicamentosas, granulomas genitais• Lesões secundárias à desnutrição: acrodermatite enteropática, púrpura, glossite, alopecia• Doenças associadas: vitiligo, psoríase, amiloidose
Hepatopancreatobiliar	<ul style="list-style-type: none">• Colangite esclerosante primária, colangiocarcinoma• Inflamação associada: hepatite autoimune, pericolangite, fibrose portal, cirrose, doença granulomatosa• Manifestações metabólicas: esteatose, colelitíase associada a doença ileal
Ocular	<ul style="list-style-type: none">• Uveíte/Irite, episclerite, escleromalacia, úlcera de córnea, doença vascular retiniana
Metabólico	<ul style="list-style-type: none">• Retardo do crescimento e da maturação sexual
Renal	<ul style="list-style-type: none">• Cálculos de oxalato de cálcio

Adaptada de Levine et al.

Manifestações musculoesqueléticas

Este grupo de manifestações é apontado por diferentes estudos populacionais como sendo a alteração mais frequente em pacientes com DII^{2,4-6}. Em crianças com MEI, as queixas musculoesqueléticas apresentam prevalência de 33%. Dentre essas, artrite periférica e osteopenia são as manifestações com maior incidência cumulativa ao longo de 10 anos após o diagnóstico³.

O comprometimento ósseo apresenta etiologia multifatorial, podendo ser secundário à má absorção de cálcio e vitamina D, à

atividade inflamatória e ao uso de corticosteroides^{3,7}. Em pacientes adultos, o uso de corticosteroides foi associado com um fator de risco duas vezes maior (OR = 2,4 (1,5–3,4)) de desenvolver alterações na densidade óssea⁸. Além dos efeitos diretos desse grupo de medicações na mineralização óssea, seu uso representa uma descompensação da doença que, por intermédio das citocinas pró-inflamatórias, também altera a mineralização óssea⁷. O uso de metotrexato também está associado à osteopenia, pois promove reabsorção óssea e inibe a osteogênese; a associação com corticosteroides potencializa o dano ósseo^{9,10}. Em crianças, o uso de infliximabe está associado à melhora da saúde óssea, tanto pela inibição da atividade do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) nos osteoclastos, mas também pelo menor uso de corticosteroides à medida que o controle da doença é alcançado¹¹.

A recomendação atual da Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica é de que a avaliação da densidade óssea seja realizada através de densitometria de crânio e corpo total em todos os pacientes, se tecnologia disponível. Onde não estiver amplamente disponível, a densitometria deve ser realizada nas seguintes situações: estatura para a idade menor que escore Z-2 ou parada do crescimento, parada do ganho de peso ou índice de massa corporal menor que escore Z -2, amenorreia primária ou secundária, atraso puberal, doença inflamatória de difícil controle associada com albumina menor que 3 g/dL e uso de corticosteroides sistêmicos por mais de seis meses. Recomenda-se que o ponto de corte utilizado para densidade mineral óssea seja o escore Z -1¹².

O comprometimento ósseo apresenta etiologia multifatorial, podendo ser secundário à má absorção de cálcio e vitamina D, à atividade inflamatória e ao uso de corticosteroides.

Em estudo com pacientes adultos, a deficiência de vitamina D foi associada a um risco três vezes maior (OR 2,6 (1,5–3,6)) de redução na densidade óssea⁸. A dosagem de vitamina D deve ser realizada anualmente, considerando-se um valor suficiente se acima de 32 ng/mL. Em pacientes com níveis insuficientes, a suplementação é feita com doses de 3.000 UI diárias por 12 semanas e a manutenção de níveis suficientes é realizada com administração de 800 UI diárias. Em crianças acima de 4 anos, o consumo diário de cálcio deve ser entre 1.200-1.600 mg/dia. Se o consumo não for alcançado através da alimentação, deverá ser suplementado¹². A tabela 2 mostra a quantidade de cálcio disponível nos principais alimentos de consumo diário.

Tabela 2. Conteúdo de cálcio presente em alimentos de consumo diário

Alimento	Miligramas de cálcio por porção
240 ml de leite semi desnatado	293
240 ml de iogurte natural	415
Uma fatia de queijo processado	162
Uma concha de feijão	41
Uma batata-doce média (160 g)	44

Adaptada de Weaver et al., 1999 e United States Department of Agriculture. Agricultural Statistics, 2011.

A artrite periférica (AP) associada à DII foi dividida em 1998 por Orchard e colaboradores em dois tipos: tipo 1 ou pauciarticular, com envolvimento de menos de cinco articulações; tipo 2 ou poliarticular, com envolvimento de cinco ou mais articulações. Os pacientes que apresentam dor articular periférica sem evidência de edema ou derrame articular não são incluídos nessa classificação, mas são considerados como portadores de artralgia. Enquanto o tipo 1 possui uma apresentação assimétrica na maioria dos pacientes, o tipo 2 tende a ocorrer de maneira simétrica e as articulações mais comumente envolvidas são joelhos no tipo 1 e mãos no tipo 2¹³.

Embora a prevalência dos dois tipos de AP seja semelhante entre pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, há uma tendência de ocorrência da manifestação articular em pacientes com doença colônica e cerca de 75% dos pacientes com manifestação articular apresentam colite extensa^{14,15}.

O diagnóstico de AP é predominantemente clínico e os sintomas de AP relacionada à inflamação incluem rigidez matinal, melhora da dor após uso da articulação e presença de sintomas noturnos. Nesse caso, a otimização do tratamento da DII é indicado, inclusive com a consideração de medicação biológica em casos resistentes. Artrite séptica e secundária a trauma devem ser afastadas. AP não relacionada à inflamação tem como característica a ocorrência da dor ao movimento da articulação e não apresenta associação com outros sintomas sistêmicos. Nesse caso, o tratamento é realizado com analgésicos. O encaminhamento ao reumatologista está indicado em caso de persistência dos sintomas, mesmo com doença controlada ou ausência de melhora com analgesia¹⁴.

O encaminhamento ao reumatologista está indicado em caso de persistência dos sintomas, mesmo com doença controlada ou ausência de melhora com analgesia.

Manifestações hepáticas

O fígado e o sistema biliar são frequentemente afetados em pacientes com doença inflamatória intestinal e testes de função hepática alterados são encontrados em aproximadamente 20%-30% dos pacientes¹⁶. Essas alterações podem ser uma manifestação extraintestinal da doença ou secundárias à toxicidade hepática de medicações usadas para o tratamento da doença inflamatória intestinal, como, por exemplo, corticosteroides, sulfassalazina, tiopurinas, metotrexato e anti-TNF.

A colangite esclerosante primária (CEP) é a doença hepática mais comum associada com doença inflamatória intestinal, principalmente em pacientes com colite ulcerativa, e é uma das principais causas de

No momento do diagnóstico de colangite esclerosante primária, recomenda-se a realização de exames endoscópicos nestes pacientes para pesquisa de DII.

morbimortalidade nos pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal.

CEP é uma doença colestática crônica e progressiva e caracteriza-se por inflamação e fibrose da árvore biliar. O diagnóstico é através de alterações nos testes de função hepática sugestivas de colesta-

se, biópsia hepática, colangiorressonância e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Estudos recentes mostram que o aumento da GGT > 252 U/L tem alta sensibilidade (99%) e boa especificidade (71%) para o diagnóstico de colangite esclerosante na população pediátrica.

A incidência da doença hepática varia de 6,4%-7,8%¹⁷ em crianças e o mecanismo de associação entre as duas doenças ainda não é bem esclarecido.

A doença inflamatória intestinal associada com colangite esclerosante é frequentemente caracterizada por uma pancolite com reto poupado e uma maior incidência de ileíte de refluxo (*backwash ileitis*) na colite ulcerativa. Nos pacientes com doença de Crohn e colangite esclerosante é mais comum apresentarem uma colite relacionada ao Crohn.

A atividade da doença intestinal nos pacientes com colangite esclerosante pode ser menos severa, porém estes pacientes têm um risco aumentado de carcinoma colorretal. No momento do diag-

nóstico de colangite esclerosante primária, recomenda-se a realização de exames endoscópicos nestes pacientes para pesquisa de DII, mesmo se assintomáticos, e os consensos de adultos recomendam que em pacientes com associação de doença inflamatória intestinal e CEP seja realizada uma colonoscopia de controle a cada 1-2 anos pelo risco aumentado de câncer colorretal. Recomendação similar não existe para a população pediátrica, porém muitos serviços pediátricos seguem esta sugestão.

Protocolos de adultos também recomendam a dosagem de CA 19-9, alfafetoproteína e realização de colangiorressonância anualmente, porém esses exames não são realizados de rotina em crianças, pelo baixo risco de câncer nesta população.

Os pacientes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal devem ser avaliados com dosagens de TGP e GGT e, quando alterados, esses pacientes devem prosseguir investigação com colangiorressonância ou CPRE. A colangite esclerosante pode se desenvolver a qualquer momento nos pacientes com doença inflamatória intestinal. Muitos casos de CEP são diagnosticados dentro de 1 ano após o diagnóstico de DII, porém quase um terço dos pacientes com CEP pode não apresentar sintomas ou alterações laboratoriais por 2 anos ou mais após o diagnóstico de doença inflamatória intestinal.

O progresso da doença hepática na CE independe da doença intestinal da DII.

Complicações como colangite, cirrose hepática, colangiocarcinoma e doença hepática terminal podem se desenvolver em até

37% dos pacientes pediátricos dentro de 5 anos do diagnóstico da colangite esclerosante. A sobrevida em 5 anos com o fígado nativo é por volta de 80%.

O uso de ácido ursodesoxicólico pode melhorar as alterações bioquímicas, mas não tem efeito sobre a histologia.

O tratamento da colangite esclerosante é de suporte e paliativo e nenhuma droga altera a história natural da doença. O uso de ácido ursodesoxicólico pode melhorar as alterações bioquímicas, mas não tem efeito sobre a histologia, o aspecto colangiográfico e a sobrevida dos pacientes. O transplante hepático é a única opção para doença hepática terminal.

Por fim, concluiu-se que novos estudos são necessários para compreender a patogênese da associação entre essas duas doenças, melhorando com isso a qualidade de vida dos pacientes.

Manifestações oculares

As manifestações oculares também são uma das manifestações mais comuns encontradas em pacientes com doença inflamatória intestinal e, algumas vezes, podem preceder a doença sistêmica. Apresentam uma incidência de 0,3% a 13% dos casos (3,5%-6,8% na doença de Crohn e 1,6%-5,4% na colite ulcerativa).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de manifestações oculares em pacientes com DII são: sexo feminino e presença de artrite ou artralgia em pacientes com doença de Crohn.

A fisiopatologia não está bem esclarecida, sugere-se que a ação local de complexos antígeno-anticorpo produzidos contra o intestino

e que são transportados através da corrente sanguínea para o olho e são os responsáveis pelo envolvimento ocular¹⁸.

Dentre as manifestações oculares, os distúrbios mais comuns são: episclerite, uveíte e esclerite. A mais frequente dentre elas é a episclerite (2-5%), que é também a mais associada com a atividade da doença inflamatória intestinal. A episclerite caracteriza-se por moderado desconforto ocular, hiperemia ocular uni ou bilateral e edema difuso ou localizado da episclera (fina camada de tecido vascularizado que cobre a esclera).

É uma alteração benigna e resolução da doença ocorre com o tratamento efetivo da doença inflamatória intestinal. O tratamento específico da episclerite nem sempre é necessário, mas pode-se usar compressas frias, lubrificantes oculares, anti-inflamatórios não hormonais e corticoides tópicos.

As manifestações oculares em pacientes com doença inflamatória intestinal são tratáveis e normalmente não deixam sequelas, porém a doença ocular pode requerer o uso de corticoides sistêmicos e imunossupressores quando severa.

O controle da doença de base é importante para prevenir a sua recorrência. Uma revisão realizada por Trancoso et al.¹⁸ mostrou que as manifestações oculares são mais frequentes em pacientes com doença de Crohn em comparação com pacientes com colite ulcerativa, pacientes com doença ativa e naqueles que já possuem outras manifestações extraintestinais. Os sinais e

Os fatores de risco para o desenvolvimento de manifestações oculares em pacientes com DII são: sexo feminino e presença de artrite ou artralgia em pacientes com doença de Crohn.

sintomas oftalmológicos muitas vezes são inespecíficos e podem não ser diagnosticados pelo clínico, por isso ressalta-se a importância de uma equipe multidisciplinar, que inclua um oftalmologista, e a realização do exame oftalmológico de rotina nos pacientes.

Cabe ressaltar que, algumas vezes, essas alterações podem ser secundárias ao uso de medicamentos como, por exemplo, o uso crônico ou recorrente de corticoide que pode aumentar o risco de glaucoma e catarata nestes pacientes.

Manifestações orais

Dentre as manifestações orais, a estomatite aftosa (figura 1) é a mais comum, com uma prevalência de 13,7% entre crianças com MEI³. No entanto, outras alterações orais também são relevantes no paciente com DII, como granulomatose orofacial (edema recorrente de lábios, mucosa jugal e gengiva)¹⁹, lesões em “pedra de calçada” (figura 2), pólipos mucosos (figura 3), glossite, queilite, gengivite e candidíase²⁰. As lesões orais podem estar associadas a sintomas gastrointestinais, mas também podem ocorrer como manifestação isolada e anteceder sintomas intestinais, como demonstrado em relatos de casos em pacientes pediátricos^{21,22}.



Figura 1. Estomatite aftosa

Fonte: Site Dentistry Today. Acessado em 30/10/0217. Disponível em: http://www.dentistrytoday.com/media/k2/items/cache/e0bbeffc-f6eb772914c2e44f5eec25e6_XL.j pg.



Figura 2. Lesões orais em “pedra de calçada”

Fonte: Site Key Word Suggest. Acessado em 30/10/2017. Disponível em <http://keyword-suggest.org/gallery/1402152.html>.



Figura 3. Pólipo mucoso

Fonte: Site Doctor V. Acessado em 30/10/2017. Disponível em: <http://doctorv.ca/cosmetic-services/lump-and-bump-removal/mucosal-fibroma/>.

Em estudo de caso e controle em pacientes adultos, as lesões orais tiveram relação significativa com a doença em fase ativa, principalmente as lesões aftosas, que apresentaram prevalência de 35% dos pacientes em fase ativa e 4% dos pacientes com doença em remissão. A prevalência das lesões orais não diferiu entre pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa²³. A maioria das lesões orais possui caráter autolimitado e tende a apresentar melhora quando o controle da doença é alcançado. A biópsia das lesões pode auxiliar o diagnóstico através da identificação de granuloma não caseoso, patognomônico de doença de Crohn¹⁹.

Além da inflamação, um segundo mecanismo é importante para

a saúde bucal dos pacientes com DII, a disbiose oral²⁴. Esta modificação da microbiota está relacionada a um aumento da ocorrência de cáries nos pacientes com DII quando comparados a controles saudáveis, sendo recomendável que o paciente realize revisões com dentista regularmente²⁵.

Alterações pancreáticas também podem ocorrer em pacientes com DII, sendo menos prevalentes em relação às manifestações discutidas anteriormente.

Manifestações pancreáticas

Alterações pancreáticas também podem ocorrer em pacientes com DII, sendo menos prevalentes em relação às manifestações discutidas anteriormente. Contudo, está aumentada a incidência tanto de pancreatite aguda quanto crônica nesses pacientes.

O envolvimento pancreático tem um amplo espectro de manifestações, que incluem pancreatite aguda, pancreatite crônica, pancreatite autoimune, insuficiência pancreática exócrina assintomática, aumento das enzimas pancreáticas, anormalidades estruturais e infiltração granulomatosa.

Na população pediátrica a doença pancreática é mais rara em relação aos adultos, com uma incidência de 0,7%-1,6%²⁶.

A incidência de pancreatite aguda é maior no sexo feminino e ocorre mais em pacientes com a doença intestinal ativa e severa.

As crianças com DII têm risco aumentado de desenvolver pancreatite crônica e uma hiperamilasemia assintomática.

A maioria dos casos de pancreatite na DII está relacionada com litíase biliar ou é induzida por medicação.

A pancreatite aguda é o distúrbio pancreático mais associado com DII e é mais comum em pacientes com doença de Crohn. Em crianças, DII é uma das cinco principais causas de pancreatite aguda. Para o diagnóstico, dois de três critérios devem estar presentes: dor abdominal típica, elevação das enzimas pancreáticas 3x ou mais o valor basal e exame de imagem mostrando inflamação no pâncreas.

Algumas vezes o diagnóstico de pancreatite pode ser um desafio nos pacientes com DII, pois as manifestações clínicas de ambas as doenças são semelhantes como, por exemplo, dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.

Além disso, um aumento de enzimas pancreáticas pode ser encontrado em pacientes com DII sem evidência clínica de pancreatite.

As causas de pancreatite aguda são: doenças hepatobiliares (litíase biliar, obstrução duodenal e colangite esclerosante primária), medicação, idiopática e inflamação granulomatosa do ducto biliar ou da ampola de Vater.

As mais comuns são litíase biliar e medicamentos.

A incidência de litíase biliar em pacientes com DII é maior em comparação com a população geral, principalmente na doença de Crohn. O risco de desenvolvimento de litíase biliar é 3x maior em pacientes com doença ileal extensa e nos pacientes submetidos à ressecção ileal e isso é devido à redução da circulação entero-hepática nestes casos.

Algumas vezes o diagnóstico de pancreatite pode ser um desafio nos pacientes com DII, pois as manifestações clínicas de ambas as doenças são semelhantes.

Em relação às medicações, muitas usadas para o tratamento da DII apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de pancreatite.

O tratamento da pancreatite nos pacientes com DII não difere do tratamento das outras causas de pancreatite.

A pancreatite é um efeito adverso bem conhecido da azatioprina e pode aparecer nas primeiras semanas de tratamento, com resolução após a suspensão da droga.

Outra causa menos frequente de pancreatite aguda é a obstrução duodenal em pacientes com doença de Crohn. É encontrada em 0,5%-4% dos pacientes com envolvimento duodenal causando estenose do segmento²⁶.

A pancreatite relacionada com colangite esclerosante primária é rara e tem relação com estreitamento de ducto biliar.

O tratamento da pancreatite nos pacientes com DII não difere do tratamento das outras causas de pancreatite, com exceção dos casos nos quais o problema pancreático é induzido por medicação. Nestes casos, o uso da droga deve ser descontinuado.

A pancreatite crônica relacionada com DII tem diferenças em comparação a pancreatite crônica calcificada relacionada com o abuso de álcool.

Na primeira, raramente os pacientes apresentam dor abdominal e é mais frequente no sexo feminino. Além disso, desenvolvimento de pseudocistos e calcificações pancreáticas é quase ausente na pancreatite crônica relacionada à DII.

A incidência de pancreatite crônica relacionada com DII varia 1,2%-1,5% em adultos e é extremamente rara em crianças²⁷.

Insuficiência pancreática exócrina ocorre em 18%-80% dos casos²⁶. Os pacientes podem apresentar também aumento das enzimas pancreáticas (amilase e lipase) sem apresentar sintomas de pancreatite.

A prevalência de alterações no sistema ductal pancreático (irregularidades, estenose ou dilatação do ducto pancreático principal) na DII ainda é controversa, mas sabe-se que nem sempre essas alterações têm relação com a insuficiência pancreática que esses pacientes podem apresentar.

Pancreatite autoimune também pode ocorrer em pacientes com DII. Existem dois tipos da doença, diferenciados pela apresentação clínica e achados histológicos. Contudo, a tipo 2 é a mais frequentemente associada com DII, principalmente com colite ulcerativa, e caracteriza-se por baixos níveis de IgG4, afeta adultos por volta das 40-50 anos de idade e não tem sexo predominante. Uma revisão sistemática mostrou 48 casos registrados de pancreatite autoimune em crianças, com média de idade no diagnóstico de 13 anos (2-17 anos)²⁷.

O tratamento da doença é com corticoide, com boas taxas de resposta.

A prevalência de alterações no sistema ductal pancreático na DII ainda é controversa.

Sugestões de bibliografias

1. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(4):235-41.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1116-1122.

3. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:63–68.
4. Isaacs KL. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(suppl 2):198–99.
5. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1691–1695.
6. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A. Joint involvement in Mexican patients with ulcerative colitis: a hospital-based retrospective study. *A. Clin Rheumatol*. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3834-z>.
7. Briot K, Geusens P, Em Bultink I, et al. Inflammatory diseases and bone fragility. *Osteoporos Int*. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4189-7>.
8. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1878–84.
9. Williams SE, Seidner DL. Metabolic bone disease in gastrointestinal illness. *Gastroenterology Clinics*. 2007;36: 161–90.
10. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008;121(3):e705–13.
11. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: Results of the REACH Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1378–84.
12. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, et al. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):11–25.
13. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42:387–91.
14. Bourikas LA, Papadakis KA. musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1915–24.
15. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, et al. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:711–16.
16. Saubermann LJ, et al. Hepatic issues and complications associated with inflammatory bowel disease: a clinical report from the NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committees. *JPGN*. 2017;64: 639–652.
17. Cardille S, Alterio T, Candusso M, Pietrobattista A, Liccardo D, Basso MS et al. Autoimmune liver diseases and inflammatory bowel disease in children: current issues and future perspectives. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(6-7):662–667.
18. Trancoso LL, Biancardi AL, Moraes Jr HV, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23:5836–5848.
19. Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T, et al. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatology*. 2003;206(3):273–8.
20. Vasovic M, Gajovic N, Brajkovic D, et al. The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Cent Eur J Immunol*. 2016;3:302–10.
21. Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, et al. symptomatic Inflammatory Bowel Disease Presenting With Mucocutaneous Findings. *Pediatrics*. 2005;116: 439e–45e.
22. Eckel A, Lee D, Deutsch G, et al. Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a pediatric patient. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(7):e934–8.

23. Laranjeira N, Fonseca J, Meira T, et al. Oral mucosa lesions and oral symptoms in inflammatory bowel disease patients. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(2):105-10.
24. Mortada I, Leone A, Gerges Geagea R, et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease, 2017. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. 2017;31:231-35.
25. Szymanska S, Lordal M, Rathnayake N, et al. Dental caries, prevalence and risk factors in patients with Crohn's disease. *PLoS One*. 2014;9: e91059.
26. Antonini F, Pezzilli R, Angelelli L, Macarri G. Pancreatic disorders in inflammatory Bowel disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2016;7(3):276-282.
27. Martín-de-Carpi J, Moriczi M, Pujol-Muncunill G, Navas-López VM. Pancreatic Involvement in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Front Pediatr*. 2017;5:218.

Referências das tabelas

1. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*, 2011;7(4):235-41.
2. United States Department of Agriculture. *Agricultural Statistics*, 2011. United States Government Printing Office, Washington, DC, 2011.
3. Weaver CM, Proulx WR, Heaney R. Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr*, 1999;70(suppl):543S-8S.

Referências das imagens

1. Site Dentistry Today. Acessado em 30/10/2017. Disponível em: http://www.dentistrytoday.com/media/k2/items/cache/e0bbeffc6eb772914c2e44f5eec25e6_XL.jpg.
2. Site Key Word Suggest. Acessado em 30/10/2017. Disponível em <http://keywordsuggest.org/gallery/1402152.html>.
3. Site Doctor V. Acessado em 30/10/2017. Disponível em: <http://doctorv.ca/cosmetic-services/lump-and-bump-removal/mucosal-fibroma/>.

Diagnóstico diferencial

Luciana Rodrigues Silva

O diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais (DII) é extenso e variável, dependendo da extensão e área acometida. Em muitos pacientes os sintomas iniciais são inespecíficos e leves. Em outros podem surgir sintomas graves e abruptos, ou mais comumente os sintomas são crônicos e necessitam ser investigados de modo adequado.

Podem entrar no diagnóstico diferencial das DII em Pediatria mais comumente as situações descritas a seguir.

Intestino irritável

Alguns quadros do intestino irritável podem estar presentes em alguns pacientes portadores de doença inflamatória, mas essa é uma situação que frequentemente deve ser lembrada no diagnóstico diferencial. Os pacientes com intestino irritável apresentam dor abdominal crônica, acompanhada de períodos de alteração do ritmo intestinal, por vezes com diarreia ou obstipação; nessa situação não há doença orgânica nem nenhuma prova de atividade inflamatória positiva^{1,2}.

O diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais (DII) é extenso e variável.

Intolerância à lactose

Também pode ser concomitante em alguns pacientes portadores de doença inflamatória, durante a fase de inflamação mais

pronunciada. Quando isolada, a intolerância à lactose se acompanha de intolerância a produtos lácteos, com diarreia, distensão e dor abdominal e flatulência após a ingestão desses produtos na dieta^{1,2}.

Muitas vezes a colite por citomegalovírus em imunossuprimidos e mesmo nos pacientes com doença inflamatória pode estar presente.

Gastroenterites e enterocolites infecciosas

Devem ser descartadas sobretudo em quadros agudos acompanhados de diarreia, alguns com sangue nas fezes, geralmente causados por bactérias como *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli* êntero-hemorrágica e após tratamento antibiótico enfatizar o *Clostridium difficile*; parasitas também não podem ser esquecidos, como *Entamoeba histolytica*. Muitas vezes a colite por *citomegalovírus* em imunossuprimido, e mesmo nos pacientes com doença inflamatória, pode estar presente. Outros diagnósticos que devem sempre ser pensados são a tuberculose intestinal e a *ileíte* por *Yersinia*, ambas situações podendo causar um quadro de *ileíte* semelhante ao da doença de Crohn. Os sintomas podem ser sugestivos de reativação da doença inflamatória ou então de uma colite por *C. difficile*, *citomegalovírus* ou outro agente infeccioso, que sempre devem ser investigados no início do quadro ou durante reativação da doença^{1,2}.

Alergia alimentar

Nas crianças jovens deve-se avaliar sempre a possibilidade de alergia alimentar, mais comum ao leite de vaca, sobretudo nos lactentes. A hiperplasia nodular linfoide e a gastroenterite eosinofílica também podem ser causas comuns de diarreia com sangue^{1,2}.

Imunodeficiências e doenças monogênicas

Também nas crianças muito jovens deve-se pensar em

imunodeficiências e doenças monogênicas, que podem se apresentar de modo semelhante^{1,2}.

Doenças sexualmente transmissíveis

Devem ser descartadas sobretudo as que causam lesões retais e fístulas perianais, como *Neisseria gonorrhoea* e *Clamidia tracomatis*, em pacientes adolescentes com vida sexual ativa ou com suspeita de abuso^{1,2}.

Más formações arteriovenosas

Podem ser confundidas com doença de Crohn ao provocarem diarreia com sangue ou síndrome hemolítica urêmica e púrpuras. Outras condições mais raras eventualmente podem ser confundidas com doença de Crohn, tais como doença de Behçet, enterite por radiação, enterite por drogas como anti-inflamatórios e anticoncepcionais, gravidez ectópica, torção de ovário, doença inflamatória pélvica, doença crônica granulomatosa, amiloidose, sarcoidose e doença relacionada a transplante^{1,2}.

Vasculites

Vasculites de diversas naturezas podem acometer o trato digestório e mimetizar a doença de Crohn, tais como Henoch-Schönlein, lúpus, Takayasu, arterite de células gigantes, vasculite reumatoide e tromboangiíte obliterante^{1,2}.

Várias outras condições devem entrar no diagnóstico diferencial, a depender da área envolvida, tais como apendicite, diverticulite, divertículo de Meckel, colite isquêmica, intussuscepção, linfoma e outras neoplasias, pólipos, polipose, adenite mesentérica, isquemia, endometriose, cisto ovariano, que podem dar um quadro obstrutivo ou semiobstrutivo, com ou sem sangramento^{1,2}.

Muitas vezes o diagnóstico da doença inflamatória ocorre no ato cirúrgico, por um quadro obstrutivo ou após, com o exame histológico da peça cirúrgica^{1,2}.

Muitas vezes o diagnóstico da doença inflamatória ocorre no ato cirúrgico, por um quadro obstrutivo ou após, com o exame histológico da peça cirúrgica.

No nosso meio, é importante enfatizar a tuberculose no diagnóstico diferencial inicial ou no curso do tratamento, uma vez que precisa ser descartada, também, antes do início do tratamento imunossupressor^{1,2}.

Condições acompanhadas de má absorção, perda de peso, tais como doença celíaca, fibrose cística, supercrescimento bacteriano, parasitoses altas como *estrongiloidíase* ou *giardíase*, neoplasias, podem mimetizar o diagnóstico, como também manifestações mais altas de vômitos, síndrome péptica e aftas de repetição^{1,2}.

Entre as manifestações extraintestinais, devem entrar no diagnóstico diferencial cada uma delas. Entre as manifestações articulares, além de pensar nas DII, é necessário afastar outras causas de artralgia e artrite, desde a febre reumática, artrite reumatoide, lúpus, até a espondilite. Entre as manifestações hepáticas da doença de Crohn com elevação de transaminases, afastar outras causas de hepatite autoimune e colangite esclerosante. Afastar outras condições diante do eritema nodoso e pioderma gangrenoso também é fundamental, pois as DII podem frequentemente estar associadas a estas condições^{1,2}.

Quando há parada no crescimento, desnutrição, retardo do desenvolvimento puberal e sinais de osteopenia, deve-se sistemati-

camente pensar sobretudo em doença de Crohn, não esquecendo o vasto diagnóstico diferencial dessas condições. Deve-se procurar investigar de acordo com cada paciente de modo individualizado e sistematizado várias situações: doenças endócrinas (hipotireoidismo, raquitismo, deficiência ou resistência ao hormônio do crescimento), doenças metabólicas e sistêmicas, carência econômica, erro alimentar, doença celíaca, alergia alimentar, fibrose cística, problemas mecânicos do trato digestório, doenças reumáticas, cardiopatias, hepatopatias, nefropatias, anorexia nervosa, neoplasias, Aids, anemia falciforme, insuficiência respiratória, colagenoses, doenças em pacientes transplantados e abuso sexual^{1,2}.

O diagnóstico diferencial é vasto e depende da área acometida e da extensão da lesão. Por isso é tão importante individualizar o paciente em cada momento da evolução^{1,2}.

Deve-se pensar nas possibilidades diagnósticas com atenção, fazer a avaliação completa em cada consulta, solicitar os exames a depender do quadro clínico, discutir com profissionais dos centros de referência e encaminhar precocemente para tratamento adequado, pois ainda hoje o encaminhamento é tardio^{1,2}.

Os pacientes devem ser individualizados e o diagnóstico diferencial ser realizado sempre na apresentação inicial e em todas as reativações da doença. Os erros mais comuns ocorrem no retardo do diagnóstico, no subtratamento e na monitorização ao longo do tempo^{1,2}.

O diagnóstico diferencial é vasto e depende da área acometida e da extensão da lesão. Por isso é tão importante individualizar o paciente em cada momento da evolução.

Referências

1. Silva LR, Rodrigues M. Doenças inflamatórias intestinais in Manual da Residência em Gastroenterologia Pediátrica, Silva, Luciana Rodrigues, Ferreira, Cristina Targa e de Carvalho, Elisa. Editora Manole, 2018.
2. Silva LR, Rodrigues M. Doenças inflamatórias intestinais in Tratado de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria, Editora Manole, 2017.

Diagnóstico laboratorial

Vera Lucia Sdepanian

Não há um exame específico para se firmar o diagnóstico de doença de Crohn ou colite ulcerativa. O diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais (DII) na idade pediátrica deve ser baseado na combinação da história clínica, exame físico, exames laboratoriais, endoscopia digestiva alta e ileocolonosopia com histologia – múltiplas biópsias (duas ou mais por segmento) devem ser obtidas em todos os segmentos visíveis do tubo digestivo, mesmo na ausência de lesões macroscópicas –, e método diagnóstico por imagem do intestino delgado¹.

É fundamental excluir infecção entérica¹. Esta pesquisa deve ser realizada por coprocultura para excluir *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, assim como toxinas do *Clostridium difficile* (toxina A e B) ou PCR¹. Exames sorológicos podem ser úteis, como por exemplo, para *Giardia lamblia*, que seria recomendado nas populações com alto risco ou áreas endêmicas, assim como para o diagnóstico de infecção por *Yersinia* e amebíase¹. Tuberculose intestinal e esquistossomíase devem ser excluídas quando há fatores de risco¹.

A identificação de patógenos não necessariamente exclui o diagnóstico de DII, uma vez que o primeiro episódio ou recaída da DII pode ser desencadeado com infecção entérica documentada¹.

**A identificação
de patógenos não
necessariamente exclui o
diagnóstico de DII.**

Com respeito aos exames laboratoriais de sangue indicados no diagnóstico estão o hemograma completo, pelo menos dois marcadores inflamatórios, como PCR e VHS, albumina, transaminases e gama-GT¹. Hipoalbuminemia indicaria perda proteica intestinal,

O exame de calprotectina fecal é superior a qualquer marcador inflamatório de sangue para detecção de inflamação intestinal.

que geralmente se atribuiria à atividade de doença, assim como gravidade de doença, e não somente alteração do estado nutricional¹.

A dosagem da PCR consiste num exame barato e acessível, cujos níveis podem se correlacionar com a intensidade do processo inflamatório, porém nível baixo de PCR não necessariamente significa que o paciente esteja em remissão endoscópica². Entretanto, a PCR pode estar alterada em outras situações não relacionadas com DII. Vale mencionar que 15% da população normal não eleva a PCR como resposta a estímulo inflamatório².

Deve-se enfatizar que exames de sangue normais não excluem o diagnóstico de DII¹. Muitos estudos avaliaram a utilidade dos exames sorológicos ASCA e pANCA para diferenciar doença de Crohn da colite ulcerativa. ASCA é detectado em 50%-70% dos pacientes com DC, 10%-15% dos pacientes com CU, e em 5%-10% dos casos de pacientes com outras doenças gastrointestinais, enquanto o pANCA pode ser detectado em 60%-70% dos pacientes com CU³.

Outro estudo observou que o pANCA apresenta sensibilidade de 57% e especificidade de 92% para CU, e que o ASCA tem sensibilidade de 55% e especificidade de 95% para DC⁴. Apesar dos testes ASCA e pANCA serem frequentemente negativos no momento do diagnóstico da DII, o rastreamento sorológico positivo para estes exames pode aumentar a chance de um diagnóstico de DII nos ca-

sos atípicos e, eventualmente auxiliar na diferenciação entre DC e CU nos casos de DII não classificada¹.

Um trabalho publicado pelo grupo que estuda DII da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica concluiu que as sorologias ASCA e pANCA não têm utilidade para diferenciar doença de Crohn que acomete exclusivamente o colo da colite ulcerativa, e da doença inflamatória intestinal não classificada⁵.

O exame de calprotectina fecal é superior a qualquer marcador inflamatório de sangue para detecção de inflamação intestinal¹. Os marcadores fecais de inflamação, como calprotectina fecal ou lactoferrina fecal, são extremamente sensíveis para detectar inflamação da mucosa, porém não são específicos para DII¹. A calprotectina fecal é uma proteína ligadora de cálcio e zinco, presente nos granulócitos, e sua quantidade nas fezes depende da migração de neutrófilos da parede intestinal inflamada para a mucosa. Tanto a estabilidade à temperatura ambiente, quanto a resistência à degradação pelas enzimas proteolíticas do trato gastrointestinal fazem da calprotectina um bom marcador biológico fecal de inflamação da mucosa intestinal. A calprotectina fecal é um teste mais sensível para o diagnóstico inicial de DII do que os marcadores séricos de inflamação, como PCR e VHS¹. Níveis normais de calprotectina fecal sugerem baixa probabilidade de doença em atividade no intestino delgado e colo¹. É importante enfatizar que como a concentração de calprotectina nas fezes é muito variável ao longo de um único dia, é apropriado coletar as fezes da primeira evacuação do dia⁶.

Segundo o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicado em 2013 – nice.org.uk/guidance/dg11 – o teste de calprotectina fecal seria recomendado para diferenciar DII de outra

doença que não seja DII, por exemplo síndrome do intestino irritável, em crianças com suspeita de DII.

- Calprotectina fecal < 50 µg/g: não sugestivo de doença orgânica (DII)
- Calprotectina fecal > 150 µg/g: sugestivo de doença orgânica, indicaria realização de colonoscopia

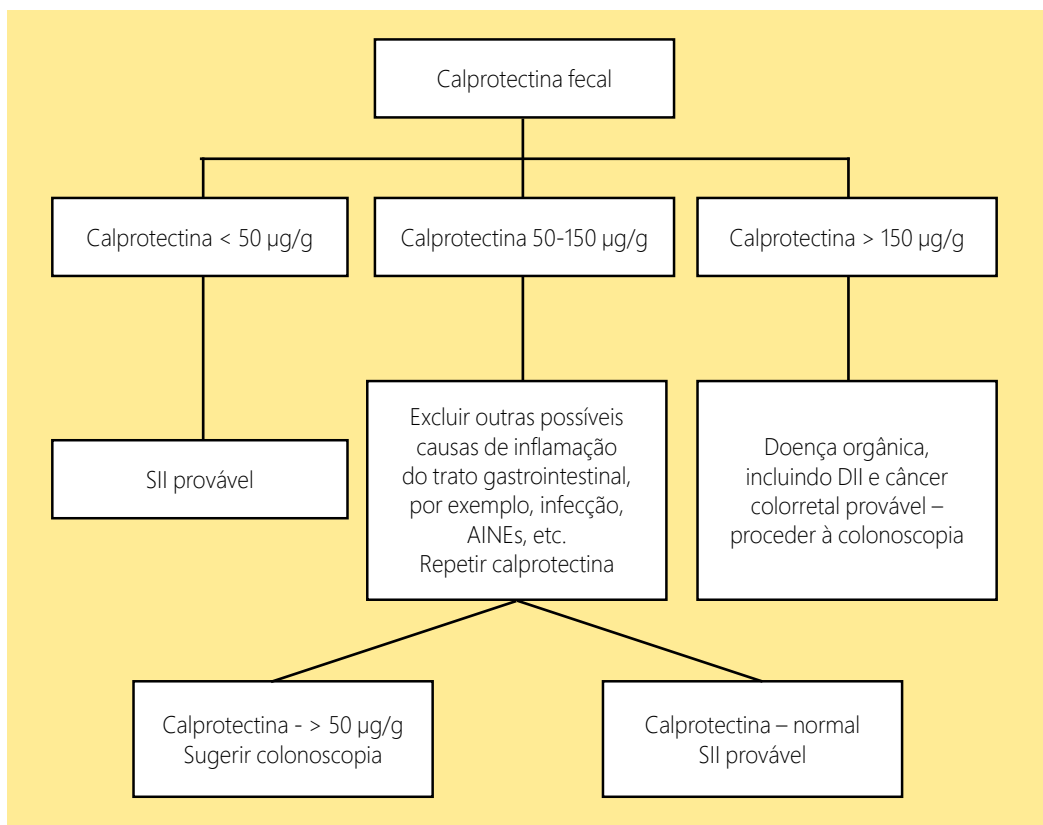


Figura 1. Fluxograma que correlaciona as concentrações de calprotectina fecal com síndrome do intestino irritável ou doença inflamatória intestinal.

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicado em 2013 -nice.org.uk/guidance/dg11

SII = síndrome do intestino irritável

DII = doença inflamatória intestinal

Um estudo instituiu valores de corte para calprotectina em crianças com doença de Crohn para identificar aquelas em remissão profunda e aquelas com cura da mucosa⁷:

- Valor de corte para calprotectina = 100 µg/g identificaria crianças em remissão profunda com 71% de sensibilidade e 92% de especificidade;
- Valor de corte para calprotectina = 300 µg/g identificaria crianças com cura da mucosa com 80% de sensibilidade e 81% de especificidade.

Referências

1. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795-806.
2. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):802-19.
3. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut.* 1998;42(6):788-91.
4. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1998;115(4):822-9.
5. Birimberg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho KL, Karolewska-Bochenek K, Afzal NA, Spray C et al.; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. pANCA and ASCA in children with IBD-unclassified, Crohn's colitis, and ulcerative colitis - a longitudinal report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(8):1908-14.
6. Lasson A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):26-32.
7. Weinstein-Nakar I, Focht G, Church P, Walters TD, Abitbol G, Anupindi S et al.; ImageKids study group. Associations among mucosal and transmural healing and fecal level of calprotectin in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(7):1089-1097.

Diagnóstico endoscópico

Jane Oba

A doença inflamatória intestinal (DII), que engloba essencialmente a retocolite ulcerativa (CU) e a doença de Crohn (DC), é diagnosticada antes dos 18 anos em aproximadamente 25% de todos os pacientes¹. Nesse grupo, a doença frequentemente tem envolvimento intestinal mais grave e a progressão é mais rápida do que nos adultos. Em vista disso, o diagnóstico precoce e preciso é determinante para iniciar o tratamento e evitar complicações. Recomenda-se a realização de imagens de intestino delgado em todos os casos suspeitos de DII no diagnóstico. Essa conduta pode ser adiada na CU típica, com base na endoscopia e na histologia².

Na avaliação inicial, as crianças devem ser submetidas à endoscopia digestiva alta e colonoscopia.

O exame endoscópico é uma ferramenta central para a avaliação e seguimento da DII. A colonoscopia deve incluir a intubação do íleo terminal e biópsias múltiplas. Recomenda-se a coleta de 2 amostras de biópsias do duodeno, estômago e esôfago durante a endoscopia digestiva alta, e do íleo terminal, ceco, cólon transverso, cólon sigmóide e reto durante ileocolonoscopia³.

Recomenda-se a realização de imagens de intestino delgado em todos os casos suspeitos de DII no diagnóstico.

Através da colonoscopia em geral é possível:

- 1) distinguir a CU da DC e outras colites,
- 2) identificar a gravidade e extensão das lesões e acompanhar a evolução,

O trato gastrointestinal superior pode estar envolvido em mais de 50% dos pacientes com DC e apesar das lesões não serem específicas, podem fornecer informações adicionais.

- 3) coletar material para a confirmação do diagnóstico histológico.

O trato gastrointestinal superior pode estar envolvido em mais de 50% dos pacientes com DC e apesar das lesões não serem específicas, podem fornecer informações adicionais. A inflamação é mais comumente observada no estômago e, embora a gastrite não específica seja comum na doença de Crohn, ela também pode estar presente em pacientes com colite ulcerativa e, portanto, não diferencia entre as duas doenças^{1,2}.

As contraindicações relativas de procedimentos endoscópicos no diagnóstico de DII são os casos de colite ulcerativa grave e megacólon tóxico.

O preparo efetivo do cólon é essencial para o procedimento completo e diagnóstico preciso.

A preparação subótima pode ocorrer em até um terço das colonoscopias e pode ser associada a procedimentos incompletos, erros de diagnóstico, e aumento de custos com procedimentos repetidos⁴.

Aspectos endoscópicos da CU

A inflamação da mucosa inicia-se geralmente no canal anal e é distribuída de forma contínua e simétrica. O reto é poupado em cerca

de 10% a 30% dos casos. O limite entre a mucosa acometida pela lesão e a mucosa normal é claramente delimitado. A extensão das lesões varia entre as que são limitadas apenas no reto até aquelas que se estendem em todo o cólon (E1: proctite ulcerativa; E2: colite esquerda, distal a flexão esplênica; E3: colite extensa, distal a flexão hepática; E4: pancolite, flexão proximal a hepática)⁵.

Os aspectos endoscópicos iniciais da CU observados na colonoscopia são eritema e hiperemia da mucosa colônica. O eritema ocorre devido à ectasia capilar da mucosa e é sugestivo de inflamação ativa, particularmente quando é acompanhado de perda da vascularização, granularidade ou exsudatos mucopurulentos. A mucosa colônica eritematosa tende à fragilidade e sangra facilmente ao contato do aparelho e, quando a fragilidade é significativa pode haver hemorragia espontânea, sem contato. A irregularidade na superfície varia de uma granularidade tênue do tipo lixa até rugosidade.

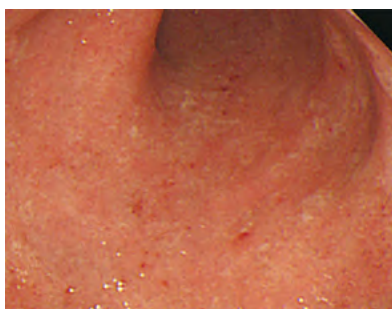


Figura 1. CU

Eritema perda do padrão vascular



Linha de demarcação:

transição abrupta entre a mucosa normal e a anormal

As úlceras são pequenas em tamanho, geralmente distribuídas em toda a superfície, e à medida que aumentam em tamanho, se confluem, deixando apenas uma porção da mucosa normal. Quando as úlceras cicatrizam, a mucosa remanescente forma lesões polipoides conhecidas como pseudopólipos e ocorrem simultaneamente em vários tamanhos e formas. A remoção desses pólipos é desnecessária, uma vez que é improvável a degeneração grave. Exceção se faz apenas aos pólipos maiores que 1 cm, com base irregular e superfície hemorrágica e o diagnóstico deve ser feito com base em biópsias. Quando as dobras das haustrações se espessam por hipertrofia ou contratura da camada muscular devido às alterações inflamatórias prolongadas, o lúmen se estreita e o aspecto final surge em forma de tubo ou estenose parcial. Alguns pacientes com proctite ulcerativa ou colite esquerda apresentam inflamação apenas na região que circunda o orifício do apêndice cecal, sem envolver o resto do cólon. A mostra eritema, edema, granularidade, fragilidade e ulceração. O intestino delgado não está envolvido, mas entre 6% a 20% dos pacientes com CU e com pancolite, é acompanhada por inflamação no íleo terminal, denominada ileíte reversa (backwash ileíte). A característica histológica mais comum da ileíte reversa consiste em áreas irregulares de criptite neutrofílica sem ulceração superficial, mas úlceras pequenas superficiais, grau leve de atrofia vilosa e infiltração linfocítica na lâmina própria podem ser observadas em um terço dos casos.

Aspectos endoscópicos da doença de Crohn

Ao contrário da colite ulcerativa, a doença de Crohn pode ocorrer em qualquer área do trato digestivo e mostra lesões ulceradas focais, assimétricas. As áreas inflamadas são circundadas por mucosa normal, formando lesões salteadas. O reto é poupado na maioria dos casos. No estágio inicial as pequenas erosões aftosas podem ser observadas no cólon pela colonoscopia⁶. O exame do íleo terminal com biópsias deve ser sempre tentado, uma vez que a inflamação ileal iso-

lada (úlceras ou pequenas úlceras) podem ocorrer na presença de um cólon normal em até 9% das crianças com DC¹.

As úlceras podem persistir como úlceras aftosas e pouco profundas na superfície da mucosa ou crescem para formar ulcerações mais profundas. Úlceras da DC mostram limites claros: A mucosa que envolve as úlceras tem aspecto normal ou quase normal e longas úlceras longitudinais, serpiginosas ocorrem paralelamente ao intestino grosso. Quando a inflamação piora e as úlceras longitudinais se espalham por todo o cólon, torna-se difícil distinguir a DC da CU grave. Se a inflamação e o edema sob a mucosa persistirem formam sulcos superficiais e a mucosa intestinal mostra uma superfície nodular de forma contínua e regular, com aparência de paralelepípedos.

Com o aprimoramento recente da enteroscopia é possível identificar lesões e realizar biópsias para análise, enquanto a cápsula endoscópica pode fornecer informações suplementares.



Figura 2. DC

Úlceras aftoides



Úlceras serpiginosas

Anteriormente, o diagnóstico de DC no intestino delgado baseava-se no exame do íleo terminal através da colonoscopia, no exame radiológico do intestino delgado e na endoscopia do trato gastrointestinal superior. Com o aprimoramento recente da enteroscopia é possível identificar lesões e realizar biópsias para análise, enquanto a cápsula endoscópica pode fornecer informações suplementares. No entanto essas duas últimas técnicas são pouco utilizadas em crianças⁶.

A biópsia é realizada em áreas atingidas por erosões ou úlceras, e a biópsia da mucosa normal adjacente pode identificar lesões salteadas. As biópsias das úlceras marginais ou das erosões aftosas possuem maior potencial de revelação de granuloma não caseoso, que é difícil de se encontrar nos estágios posteriores, na mucosa cicatrizada com aparência de calcetamento.

A biópsia endoscópica pode identificar o granuloma em 15% a 36% dos casos.

Na última década foi introduzido um novo objetivo terapêutico na DC e CU, a cicatrização da mucosa. A cicatrização da mucosa resulta em menos hospitalizações, cirurgias e remissão clínica prolongada. Consequentemente vários escores de pontuação foram propostos para padronizar a definição de cicatrização da mucosa. Em 2018 o grupo de Porto de DII - ESPGHAN³ recomendou os mesmos escores endoscópicos utilizados em adultos para avaliar a cicatrização de mucosa de crianças:

DC	<ul style="list-style-type: none">• Índice endoscópico de gravidade (CDEIS) e/ ou escore endoscópico simplificado (SES_CD)• Subescore endoscópico de Mayo ou índice endoscópico de gravidade (UCEIS)• Escore de Rutgeerts
CU	
Pós-cirúrgico DC	

- Ausência completa de inflamação: SES-CD = 0 e Mayo / UCEIS = 0;
- Remissão endoscópica: SES-CD \leq 2 e Mayo ou UCEIS \leq 1;
- Resposta endoscópica é uma diminuição em relação ao valor basal de pelo menos 50%;
- Avaliação da cicatrização da mucosa na CU é indicada apenas na presença de divergência entre os valores do escore de PUCAI e calprotectina fecal.

Conclusões

Nenhum achado endoscópico é patognomônico de DII, algumas lesões endoscópicas podem ser altamente sugestivas.

A cicatrização da mucosa atualmente é um objetivo terapêutico pois permite avaliar a resposta à terapia, escalonamento e/ou mudança de tratamento, além de ser um importante fator prognóstico.

O diagnóstico diferencial da DII das colites reforça os critérios diagnósticos capazes de reduzir o número de colites não classificadas.

Referências

1. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis - the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jul;41:1-7.
2. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58:795-806.
3. Oliva S, et al. Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of the Porto IBD group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:414-430.
4. Pall H, Zacur GM, Kramer RE, et al. Bowel preparation for pediatric colonoscopy: report of the NASPGHAN endoscopy and procedures committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Sep;59:409-16.
5. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jun;17:1314-21.
6. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 7;21(1):21-46.

Diagnóstico por métodos de imagem

Guilherme Augusto Bertoldi

As doenças inflamatórias intestinais (DII), incluindo colite ulcerativa e doença de Crohn, são desordens inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal, mais frequentemente diagnosticadas na adolescência e em adultos jovens, com aumento da incidência na população pediátrica¹.

A doença de Crohn (DC) é caracterizada por um dano estrutural cumulativo às alças intestinais, havendo uma progressão de processo inflamatório para doença penetrante e posterior doença fibrosante com o passar do tempo². Os grandes desafios relacionados à DC são identificar os padrões de comportamento da doença (doença inflamatória/estenosante, doença penetrante), as possíveis complicações (perfurações, fístulas, abscessos) e utilizar técnicas cirúrgicas adequadas no tratamento. Esta caracterização do comportamento da doença é conhecida como fenótipo de apresentação e o seu adequado reconhecimento permite uma melhor definição do tratamento, assim como estabelecer o prognóstico da doença.

Os grandes desafios relacionados à DC são identificar os padrões de comportamento da doença (doença inflamatória/estenosante, doença penetrante), as possíveis complicações (perfurações, fístulas, abscessos) e utilizar técnicas cirúrgicas adequadas no tratamento.

Quando a doença inflamatória intestinal é diagnosticada, o objetivo da terapêutica consiste em eliminar os sintomas, normalizar a qualidade de vida, restabelecer o crescimento e prevenir complicações, enquanto minimizamos os efeitos adversos das medicações. Principalmente quando se trata crianças ou adolescentes com DII, é preciso atenção aos efeitos da doença no crescimento e desenvolvimento, saúde óssea e função psicossocial¹.

Os métodos seccionais de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) passaram a ter um papel fundamental no monitoramento do dano estrutural cumulativo e eficácia das medidas terapêuticas³⁻⁴.

Dentro do arsenal radiológico utilizado na avaliação/diagnóstico de DC, podemos citar a radiologia convencional/contrastada, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Imagem do intestino delgado é essencial para mapear a localização da doença, avaliar severidade, identificar complicações como as fistulas, abscessos e estenoses intestinais⁵.

Radiologia contrastada

O estudo contrastado do intestino delgado, conhecido em nosso meio por trânsito intestinal, foi muito utilizado no diagnóstico e na avaliação da extensão da doença de Crohn de delgado.

Ainda continua sendo utilizado em centros hospitalares e em locais de nosso país com menor infraestrutura, pois ele pode definir muitas vezes o estadiamento da doença e orientar a melhor conduta

terapêutica. No entanto, com o desenvolvimento de terapias clínicas mais eficazes, a necessidade de uma avaliação dos danos extraintestinais da DC para se caracterizar o fenótipo da doença, a presença de atividade inflamatória e também do envolvimento intestinal de forma mais precisa, o seu uso vem gradativamente perdendo espaço para os métodos seccionais, principalmente para a enterotomografia e enterorressonância⁶.

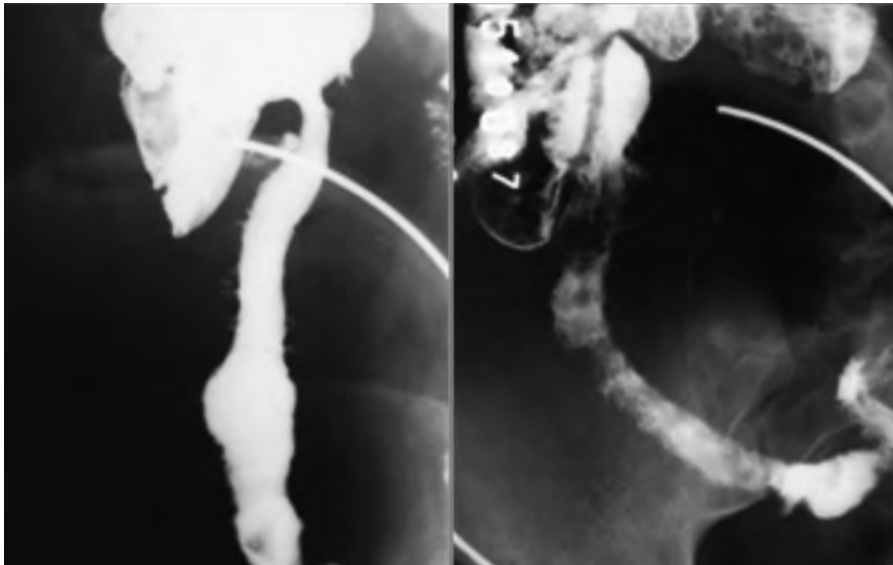


Figura 1. Ulcerações lineares e irregularidade da mucosa do íleo terminal e distal.

Ultrassonografia

O ultrassom, método dinâmico e seccional, em mãos experientes tem apresentado uma boa acurácia na avaliação da extensão da DC, da localização e muito útil na detecção de estenoses naqueles pacientes graves candidatos à cirurgia⁷. Por se tratar de um método mais acessível e que não utiliza radiação ionizante, particularmente

na população pediátrica ele passa ter um papel importante, principalmente no monitoramento da atividade inflamatória, principalmente na doença do íleo terminal, e nas situações de abdome agudo⁷.

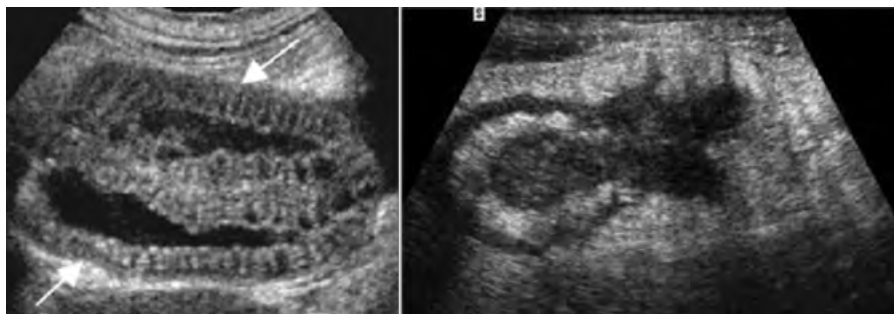
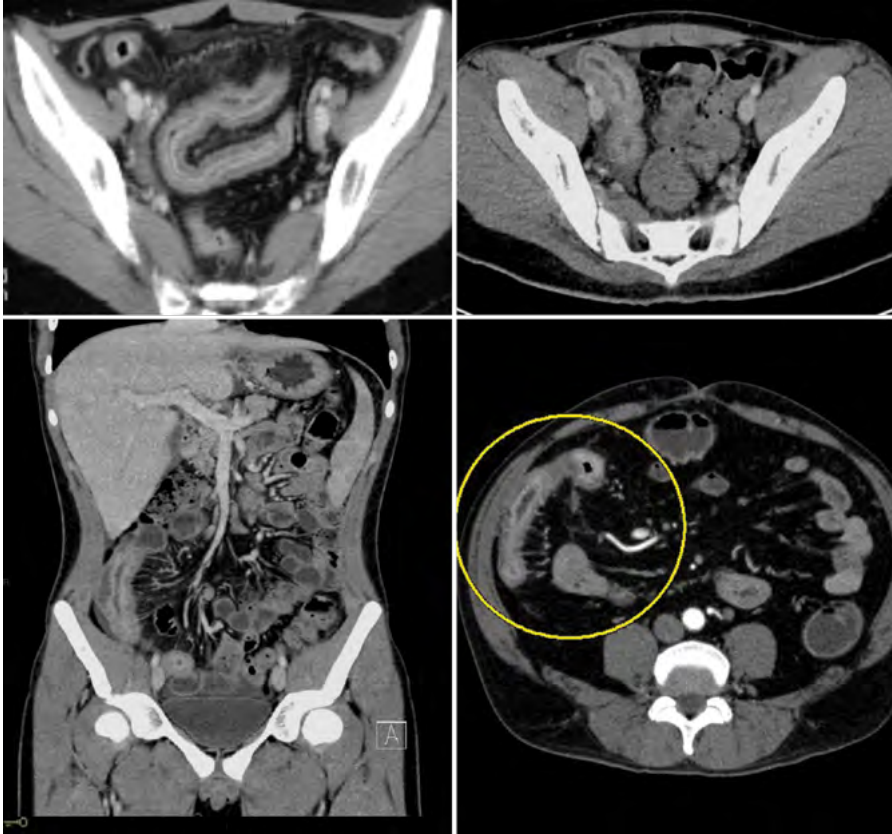


Figura 2. Espessamento das paredes de alças ileais e edema do mesentério.

Tomografia computadorizada (Enterotomografia)

A tomografia computadorizada tem mostrado seu valor na avaliação das DII, especialmente porque as imagens seccionais permitem avaliar ambas as lesões intra e extraluminais e as complicações. É bem sabido que as crianças são mais vulneráveis aos efeitos da radiação ionizante que os adultos⁸ e com maior risco de experimentar efeitos tardios da radiação ionizante por causa da grande expectativa de vida, especialmente porque DII é uma doença crônica, que provavelmente vai requerer múltiplos exames de acompanhamento.

Consequentemente, a ressonância magnética (RM) parece ser feita sob medida para o diagnóstico e acompanhamento de crianças com DII, pelo fato da completa ausência de radiação ionizante. Ainda mais, as sequências anatômicas (T1 e T2) e funcional (difusão) geradas pela RM nos dão valiosas informações adicionais.

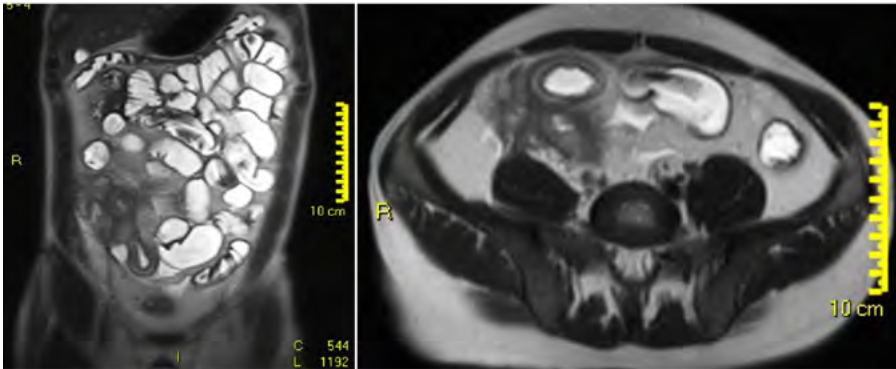


Figuras 3, 4, 5 e 6. Espessamento do íleo distal com realce estratificado da parede e edema do mesentério indicando ileíte aguda.

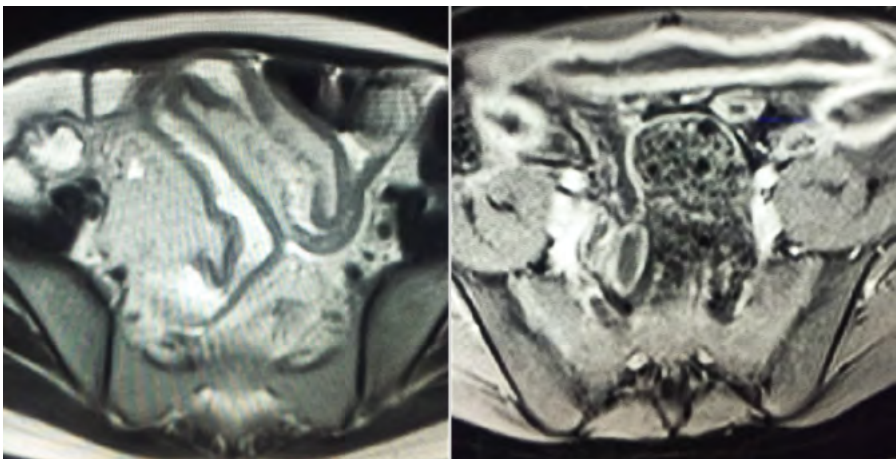
Ressonância magnética (Enterorressonância)

Enterorressonância é a modalidade de imagem de escolha para a avaliação inicial e acompanhamento das crianças com DII⁹. A enterorressonância permite um contraste superior entre os tecidos moles; pode ser adquirida em diversos planos, dá uma grande diferenciação entre líquido e edema, permite acurada diferenciação entre estenose inflamatória e fibrótica¹⁰, e tem alta sensibilidade na detecção de mudanças na mucosa¹¹.

Estudos preliminares mostram que a enterorressonância tem a sensibilidade e especificidade para DII similar à enterotomografia e é mais sensível para DII que o trânsito intestinal⁹. E ainda, a enterorressonância é preferida pelos pacientes porque causa menos desconforto abdominal e náuseas^{12,13}.



Figuras 7 e 8. Espessamento das paredes do íleo terminal, com edema da submucosa e do mesentério.



Figuras 9 e 10. Espessamento das paredes do íleo distal com realce homogêneo, indicando ileíte crônica.

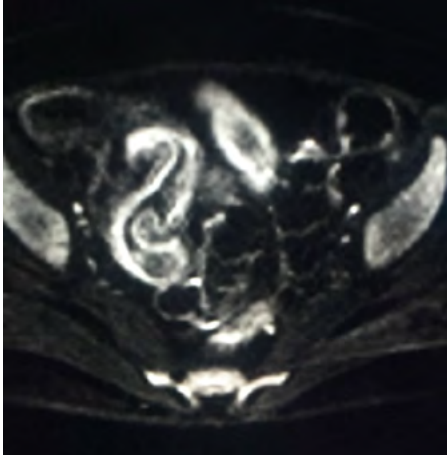


Figura 11. Imagem ponderada em difusão mostrando restrição à difusão da água na parede de alça ileal, denotando atividade inflamatória.

Hoje a utilização dos métodos de imagem na estratificação, monitoramento de resposta e diagnóstico de complicações tornou-se fundamental no manejo dos pacientes. Portanto, a avaliação inicial dos pacientes com DC deve ser feita com um método seccional, conforme discutimos acima, preferencialmente com enterorressonância, reservando-se a enterotomografia e a ultrassonografia para as situações de emergência (abdome agudo).

Referências

1. Rosen MJ, Dhawan A, and Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescent. *JAMA Pediatr.* 2015 November; 169(11):1053–1060.
2. Makanyanga JC, Taylor AS et al. Current and future role of MR enterography in the management of Crohn disease. *AJR* 2013;201:56–64.
3. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64–79.
4. Orsoni P, Barthet M, Portier F et al. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999;86:360–364.
5. Maltz R, Podberesky DJ, Saeed SA. Imaging modalities in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(5):590–596. [PubMed: 25029227]
6. Felwick RR, Elford J, Matthews G, Gordon JN. A comparison of small bowel MRI with

small bowel follow through and ileo colonoscopy in patients with small bowel Crohn's disease in a non-university setting. *Gut* 2011;239:301-381.

7. Parente F et al. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut* 2002;50:490-495.
8. Palmer L, Herfarth H, Porter CQ, Fordham LA, Sandler RS, Kappelman MD. Diagnostic ionizing radiation exposure in a population-based sample of children with inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2816-2823.
9. Leyendecker JR, Bloomfield RS, DiSantis DJ, Waters GS, Mott R, Bechtold RE. MR enterography in the management of patients with Crohn disease. *RadioGraphics* 2009;29:1827-1846.
10. Lawrance IC, Welman CJ, Shipman P, Murray K. Correlation of MRI-determined small bowel Crohn's disease categories with medical response and surgical pathology. *World J Gastroenterol* 2009;15:3367-3375.
11. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1113-1120.
12. Negaard A, Paulsen V, Sandvik L, et al. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol* 2007;17:2294-2301.
13. Negaard A, Sandvik L, Berstad AE, et al. MRI of the small bowel with oral contrast or nasojejunal intubation in Crohn's disease: randomized comparison of patient acceptance. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:44-51.

Tratamento nutricional

Maraci Rodrigues

A nutrição ocupa vários papéis importantes na doença inflamatória intestinal (DII): papel etiológico, de tratamento da doença e preventivo.

Papel etiológico

Estudo epidemiológico demonstrou aumento da incidência da DII em países de alta e baixa prevalência da DII¹, provavelmente devido a expansão da dieta ocidental, com excesso de proteínas, alimentos gordurosos e açúcar e baixa ingestão de frutas e vegetais^{2,3}. A composição do microbioma intestinal representa o fator ambiental importante na DII, e evidências recentes sugerem uma conexão entre a dieta e as bactérias intestinais (Figura 1)⁴.

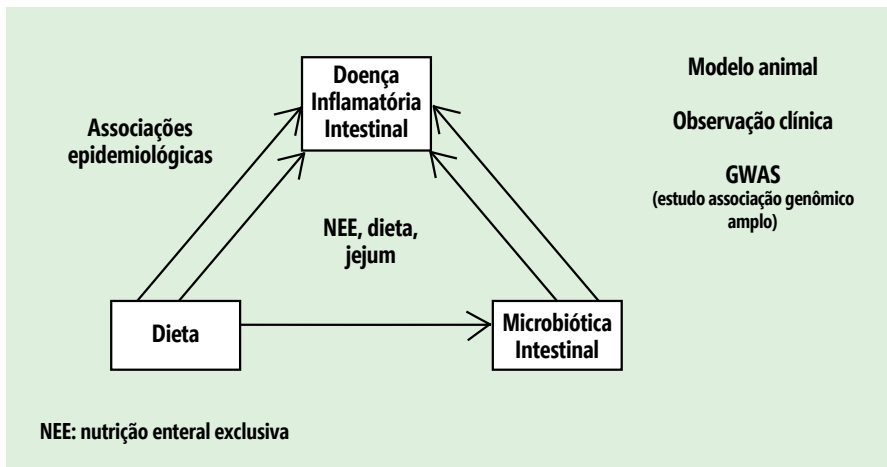


Figura 1. Evidências recentes em modelos animais e em humanos saudáveis⁴

Tratamento da doença

O consenso europeu de DII pediátrico recomenda a nutrição enteral exclusiva (NEE) como terapia de primeira linha para indução da remissão em crianças com doença de Crohn (DC) luminal ativa, incluindo o envolvimento colônico. No entanto, não há dados sobre a eficácia da NEE na pancolite de Crohn severa isolada e a doença oral ou perianal⁵.

Não está estabelecido um protocolo único para a NEE⁶. As variações incluem duração, formulação, inclusão de outra ingestão oral, como fluidos ou picolés, durante a NEE. O quadro 1 resume as principais variações do protocolo da NEE⁷⁻¹⁰.

Quadro 1. Variações do protocolo da NEE para indução da remissão na DC pediátrica⁷⁻¹⁰

- Fórmula polimérica (melhor palatabilidade) x elementar: sem diferença na eficácia
- Via oral (preferencial) x sonda nasogástrica: se não atingir ingestão adequada
- Orientação pela equipe da NEE, se via nasoenteral: internação por curto período para orientações
- Iniciar com a metade do volume da fórmula, aumento progressivo em 3-4 dias, em 5 porções diárias
- Ingestão de água para completar necessidades hídricas
- Duração 6-8 semanas: resposta clínica em 2 semanas
- Contato telefônico da equipe da NEE
- Monitorização semanal dos sintomas, peso, aderência
- Reintrodução gradual em 2-3 semanas da alimentação de rotina

Os principais mecanismos de ação da NEE estão resumidos no quadro 2¹¹.

Quadro 2. Mecanismos de ação da nutrição enteral na doença de Crohn¹¹

- Elimina a exposição de antígenos da dieta
- Correção da permeabilidade da mucosa
- Diminuição de síntese intestinal de mediadores inflamatórios, via redução de gordura da dieta e fornecimento de micronutrientes para o intestino doente
- Modificação do microbioma intestinal

A eficácia da NEE foi confirmada em duas meta-análises, demonstrando que é efetiva como o corticoide na indução da remissão da DC pediátrica^{12,13}. Além disso, alcançou a normalização dos marcadores inflamatórios e a remissão clínica em mais de 80% das crianças¹⁴, independente do fenótipo da doença¹⁵. As vantagens da NEE na indução da remissão da DC pediátrica são o maior crescimento linear e a cicatrização da mucosa em relação aos pacientes que foram tratados com corticosteroide^{12,13}.

Durante o período da terapia com NEE, algumas crianças podem apresentar inicialmente náuseas ou fezes líquidas, outras podem ter constipação. Laboratorialmente, pode-se observar elevação transitória das transaminases hepáticas^{12,13}. A síndrome da realimenta-

ção também pode ocorrer principalmente em crianças com desnutrição moderada-grave (escore Z IMC < -1,5). Desta forma, é muito importante identificar estas crianças de risco, antes de iniciar a NEE, tomando medidas preventivas, como começar lentamente a NEE e a monitorização dos eletrólitos¹⁶.

As vantagens da NEE na indução da remissão da DC pediátrica são o maior crescimento linear e a cicatrização da mucosa em relação aos pacientes que foram tratados com corticosteroide.

Cálculo das necessidades calóricas basais

A tabela 1 descreve a equação para calcular a energia de repouso (REE)¹⁷.

A tabela 2 descreve o gasto energético total (GET) de acordo com o gênero e idade segundo a ingestão dietética de referência (DRI: dietary reference intake)¹⁸.

Tabela 1. Equação para calcular a energia de repouso (REE) em crianças¹⁷

Fonte	Dados demográficos	Equação
FAO/WHO (32)	Feminino: 3-10 anos	$REE=(22.5XP)+449$
	Masculino: 3-10 anos	$REE=(22.7XP)+495$
	Feminino: 10-18 anos	$REE=(12.2XP)+746$
	Masculino: 10-18 anos	$REE=(17.5XP)+65$

FAO: Organização da Alimentação e Agricultura; WHO: Organização Mundial da Saúde.
Equações em kcal; P = peso em kg; E = estatura em metro.

Tabela 2. Gasto Energético Total (GET) para crianças segundo a ingestão dietética de referência (DRI: dietary reference intake)¹⁸

Faixa etária/gasto energético kcal/dia	0-6m	7-12m	1-2 a	3-8a	9-13a	14-18a
Masculino	570	743	1.046	1.742	2.279	3.152
Feminino	520	676	992	1.642	2.071	2.368

Recomenda-se que para o cálculo das necessidades calóricas basais (NCB) se obtenha a média da combinação destas duas equações, e para o paciente com DII recomenda-se a oferta de 120% do cálculo calórico total.

Após o cálculo da REE deve-se ajustar o resultado de acordo com a atividade física do paciente, da seguinte maneira:

- a.** REE x 1.3: crianças bem nutridas em repouso, com estresse leve-moderado e pequena cirurgia.
- b.** REE x 1.5: crianças ativas com estresse leve-moderado; criança inativa com estresse severo (trauma, sepse, câncer e cirurgia extensa) ou criança com atividade mínima e desnutrição, que vai passar pelo estirão do crescimento.
- c.** REE x 1.7: criança ativa que vai passar pelo estirão do crescimento ou estresse severo.

As necessidades de líquidos de manutenção podem ser calculadas pela equação de Holliday-Segar¹⁹ descrita na tabela 3, complementando a ingestão de líquidos quando necessário (água).

Tabela 3. Valor energético e calórico total para crianças obtido pela Equação de Holliday & Segar³⁵

Peso corporal	Necessidades hídricas/calóricas
Até 10 kg	100 ml*/kg/dia
De 11 a 20 kg	1.000 ml* + 50 ml/kg acima de 10 kg
Acima de 20 kg	1.500 ml* + 20 ml/kg acima de 20 kg

*1 ml = 1 kcal.

Aspectos preventivos

Recomenda-se avaliação de nutricionista (integrante da equipe multidisciplinar) para todos os pacientes com DII ao diagnóstico e durante a evolução da doença para adequar o estado nutricional²⁰.

O papel da nutrição enteral oral suplementar na manutenção da remissão, prevenção de recaídas (20% das necessidades calóricas), além de otimizar o crescimento e estado nutricional²¹.

Suporte nutricional para todo paciente com DC com indicação cirúrgica para diminuir o risco de complicações pós-operatórias²⁰.

Administrar vitamina B12 em pacientes com DC em ressecções de mais de 20 cm de íleo distal com ou sem combinação com a válvula ileocecal²⁰.

Suplementar vitamina B9/ácido fólico em pacientes com DII tratados com sulfassalazina ou metotrexato²⁰.

Dietas com baixo teor de fibras e resíduos são apenas recomendadas para os pacientes com DII em momentos de fezes diarreicas ou para prevenir a obstrução intestinal em pacientes com DC estenosante até a conduta definitiva do processo suboclusivo²⁰.

Ainda não está estabelecida a recomendação de carboidratos específicos na DC para a recomendação na prática clínica, sendo necessários estudos pediátricos controlados²⁰.

Ingestão dietética de referência (DRI) para macronutrientes				
Faixa etária	Carboidrato	Fibra	Lipídio	Proteína
0-6 meses	60	ND	31	9,1
7-12 meses	95	ND	30	11
1-3 anos	130	19	ND	13
4-8 anos	130	25	ND	19
Masculino				
9-13 anos	130	31	ND	34
14-18 anos	130	38	ND	52
Feminino				
9-13 anos	130	26	ND	34
14-18 anos	130	26	ND	46

ND: Não definido

**Ingestão Dietética de Referência (DRI) para Vitaminas
(Institute Medicine/Food and Nutrition Board, 2010)**

DRI	Vit. A mg/d	Vit. C mg/d	Vit. D mg/d	Vit. E mg/d	Vit. K mg/d	Tilamina mg/d	Riboflavina mg/d
0-6 m	400	40	5	4	2,0	0,2	0,3
7-12 m	500	50	5	5	2,5	0,3	0,4
1-3 a	300	15	5	6	30	0,5	0,5
4-8 a	400	25	5	7	55	0,6	0,6
9-13 a	600	45	5	11	60	0,9	0,9
14-18 a	900	75	5	15	75	1,2	1,3

DRI	Niacina mg/d	B6 mg/d	Folato mg/d	Vit. B12 mg/d	Ac. Pantotênico mg/d	Biotina mg/d	Colina mg/d
0-6 m	2	0,1	65	0,4	1,7	5	125
7-12 m	4	0,3	80	0,5	1,8	6	150
1-3 a	6	0,5	150	0,9	2	8	200
4-8 a	8	0,6	200	1,2	3	12	250
9-13 a	12	1,0	300	1,8	4	20	375
14-18 a	16	1,3	400	2,4	5	25	550

**Ingestão Dietética de Referência (DRI) para Minerais
(Institute Medicine/Food and Nutrition Board, 2010)**

DRI	Cálcio mg/d	Cromo mg/d	Cobre mg/d	Flúor mg/d	Iodo mg/d	Ferro mg/d
0-6 m	210	0,2	200	0,01	110	0,27
7-12 m	270	5,5	220	0,5	130	11
1-3 a	500	11	340	0,7	90	7
9-13 a	1300	25	700	2	120	8
14-18 a	1300	35	890	3	150	11

DRI	Magnésio mg/d	Manganês mg/d	Molibdênio mg/d	Fósforo mg/d	Selênio mg/d	Zinco mg/d
0-6 m	30	0,003	2	100	15	2
7-12 m	75	0,6	3	275	20	3
1-3 a	80	1,2	17	460	20	3
4-8 a	130	1,5	22	500	30	5
9-13 a	240	1,9	34	1250	40	8
14-18 a	410	2,2	43	1250	55	11

Referências

1. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
2. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:563-573.
3. Ananthkrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs C et al. Long term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2014;63:776-784.
4. Albenberg LG, Lewis JD, Wu GD. Food and the Gut Microbiota in IBD: A critical connection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(4):10.
5. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8:1179-1207.
6. Whitten KE, Rogers P, Ooi CY, Day AS. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2012;13:107-112.
7. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:298-305.
8. Wall CL, Day AS, Geary RB. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol* 2013;19:7652-7660.
9. Whitten KE, Rogers P, Ooi CY, Day AS. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2012;13:107-112.
10. Day AS, Whitten KE, Lemberg DA, Clarkson C, Vitug-Sales M, Jackson R, Bohane TD. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn's disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1609-1614.
11. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009;7;15(21):2570-2578.
12. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:8-15.
13. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Metaanalysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795-806.
14. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, 1, CD000542.
15. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:501-507.
16. Afzal NA, Addai S, Fagbemi A, et al. Refeeding syndrome with enteral nutrition in children: a case report, literature review and clinical guidelines. *Clin Nutr*. 2002;21:515-520.
17. Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. WHO Tech Rep Ser 724. Geneva: World Health Organization; 1985.
18. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002;102:1621-1630.
19. Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS, et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1977;1:11-22.
20. Forbes A, Escher J, Hebuterne X, Kłęk S, Krznicar Z, Schneider S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition* 2017;36:321e347.

Tratamento medicamentoso

Adriana Nogueira da Silva Catapani

Introdução

O tratamento medicamentoso para a doença inflamatória intestinal (DII) na criança e adolescente deve ser individualizado, baseado primeiramente na diferenciação entre doença de Crohn (DC) ou Colite Ulcerativa (CU), determinação da localização e extensão da lesão, presença ou não de manifestações extraintestinais e o estado nutricional do paciente^{1,2}.

Nos casos de DC, reconhecer se esta tem caráter somente inflamatório ou doença penetrante (fistulizante) ou estenosante.

Característica específica da DII pediátrica: atividade da doença é igual à parada ou diminuição de ganho ponderoestatural e/ou puberal, que só se restabelecem com o tratamento eficaz.

Tanto DC quanto CU são doenças crônicas caracterizadas por surtos de agudização (atividade ou crise) e períodos de remissão, se o tratamento de manutenção estiver adequado.

Portanto, os objetivos do tratamento são:

- Indução da remissão clínica, laboratorial e endoscópica
- Manutenção da remissão a longo prazo

- Cicatrização da mucosa
- Redução das taxas de cirurgia
- Melhora da qualidade de vida
- Promoção do crescimento e desenvolvimento puberal adequados

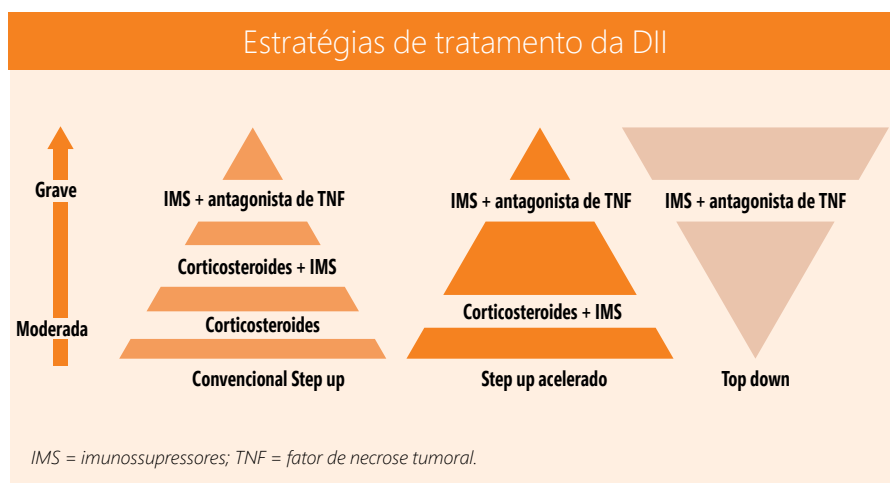
As drogas comumente utilizadas em nosso meio são descritas na tabela 1.

Tabela 1. Nome do medicamento e dose recomendada

Medicação	Dose
Aminossalicilatos	
Sulfassalazina	40 a 70mg/kg/dia VO; max 4,8 dia
Mesalazina Asacol® Asalit® Pentasa® microgrânulos de liberação prolongada	60 a 80 mg/kg/ dia VO dose única, max: 4,8g/dia mesalazina Via Retal: 25mg/kg até 1g/dia
Corticoides	
Prednisona Prednisolona	1 mg/kg/dia, 1x/dia dose máxima = 40 mg/dia; ± 8 a 10 semana VO
Metilprednisolona	1-1,5 mg/kg, máx 60 mg/dia EV
Hidrocortisona	2-4 mg/kg/dose, máx 100 mg/dose 4x/dia EV
Imunossuppressores	
Azatioprina	1,0 a 2,5 mg/kg/dia VO
6-mercaptopurina	1,0 a 1,5 mg/kg/dia VO
Metotrexato	15 mg/m ² 1x/semana, máx 25 mg/sem SC
Ciclosporina	4 a 6 mg/kg/dia
Tacrolimo	0,2 mg/kg/dia
Terapia biológica	
Infliximabe Remicade®	5 mg/kg/dose, EV, nas semanas 0, 2 e 6 (indução) e depois a cada 8 semanas (manutenção)
Adalimumabe Humira®	Administrada via subcutânea, SC, a cada 2 semanas Indução > 40 kg/peso = 160 mg 1ª dose, 80 mg 2ª dose Manutenção > 40 kg/peso = 40 mg Indução < 40 kg/peso = 80 mg 1ª dose, 40 mg 2ª dose Manutenção < 40 kg/peso = Doença ativa grave = 20 mg Doença ativa moderada = 10 mg

Adaptada de Gastroenterologia Pediátrica, Manual de Condutas e Management of Paediatric Ulcerative Colitis Guideline ECCO and ESPGHAN,2018.

Para decisão de qual droga utilizar, devemos classificar a doença na sua fase de atividade com base em um dos seguintes esquemas clássicos de tratamento:



Aminossalicilatos

Mesalazina (5-ASA) e sulfassalazina®

Indicação

A sulfassalazina e seu metabólito ativo, mesalazina, ou 5-aminossalicilato (5-ASA) são utilizadas na fase de indução e manutenção do tratamento da CU³. A mesalazina na DC tem eficácia limitada, utilizada na DC leve somente do cólon.

Mecanismo de ação

Agem topicamente na mucosa com mínimos efeitos sistêmicos, inibindo múltiplos processos da cascata inflamatória.

Forma de apresentação

Mesalazina em comprimidos de microgrânulos de liberação prolongada pode ser dissolvida em 10 ml de água, facilitando a ad-

ministração em crianças. Em alguns casos de sangramento retal importante pode-se usar mesalazina em supositórios ou enemas.

Efeitos colaterais

São mais frequentes na sulfassalazina (30% a 40%) do que na mesalazina. Incluem: dor de cabeça, náuseas, dor abdominal, diarreia, reações de hipersensibilidade (erupções cutâneas, anemia hemolítica)³.

Corticoides

Indicação

Sua ação anti-inflamatória potente é comumente utilizada para indução da remissão da atividade moderada a grave, tanto da CU como DC. Indicados como terapia de primeira escolha para indução da remissão na CU grave ou não responsivos a 5-ASA e na indução da remissão da DC quando a NEE não for possível⁴.

OBS.: nas crianças e adolescentes é preferível a NEE ao corticoide, com eficácia comparável na indução da remissão, mas sem os efeitos colaterais do corticoide e ainda melhora do estado nutricional do paciente (vide tratamento nutricional, vide capítulo 13). Nunca devem ser utilizados como tratamento de manutenção da DII. Pacientes cortico-dependentes ou corticorresistentes devem ser reavaliados para outros tipos de tratamentos, assim como aqueles que durante seu tratamento de manutenção apresentem reativação da doença, com necessidade de utilizar ciclos de corticoide por mais de uma vez ao ano.

Forma de apresentação

Geralmente utilizado por via oral (VO), em casos de doença em atividade muito grave há necessidade de internação do paciente e uso de corticoide endovenoso (EV). Assim que as condições clínicas do paciente melhorarem, deve ser prescrito VO e mantido até que a remissão clínica se estabeleça, sempre visando usar o corticoide por menor tempo possível, devido aos seus

efeitos colaterais e complicações com o uso crônico (Dosagem da tabela 1)¹⁻³.

Efeitos colaterais

Supressão adrenal, atraso de crescimento, hipertensão arterial, cosméticos, metabolismo ósseo, entre outros, dependendo da dose e duração. Budesonida: corticoide de ação tópica e com baixos efeitos colaterais sistêmicos pode ser usada em alguns casos, no máximo 12 mg/dia por 2 a 4 semanas em pacientes com DC leve a moderada de íleo distal e/ou cólon direito (cápsulas VO) ou na forma de enemas para CU distal³.

Antibióticos

Metronidazol

Indicação:

Ainda utilizado para o tratamento da doença perianal, abscessos e até fechamento de fistulas.

Efeitos colaterais

Náuseas, gosto metálico, que se resolvem com a suspensão da droga, ou neuropatias periféricas, que podem ser irreversíveis^{1,2}.

Ciprofloxacino

Indicação

Efeitos semelhantes ao metronidazol, podendo ser utilizado por pacientes intolerantes ao metronidazol.

Efeitos colaterais

Náuseas, urticária, diminuição do apetite, distúrbios do sono e visão, tontura entre outros que se resolvem com a suspensão da droga.¹⁻²

Tiopurinas: azatioprina e 6-mercaptopurina

Indicação

Azatioprina (AZA) e seu metabólito, a 6-mercaptopurina (6-MP), são utilizadas para fase de manutenção da remissão nos pacientes

de DC e CU, tanto adultos como pediátricos⁵. A introdução precoce de AZA ou 6-MP está indicada na DC moderada a grave para a manutenção do tratamento, lembrando que o início da ação dessas drogas ocorre após 6 a 10 semanas de uso.

Mecanismo de ação

Bloqueiam a rápida proliferação celular dos processos inflamatórios (linfócitos T e B), resultando em imunossupressão⁵.

Efeitos colaterais

Ocorrem em ½ dos pacientes, principalmente no 1º ano de uso. São eles:

- Intolerância em 15%, náuseas dose-dependentes
- Reação de hipersensibilidade (febre, náuseas e artralgias)
- Hepatotoxicidade (3% a 5%)
- Mielotoxicidade (leucopenia 2,2% a 15%)
- Pancreatite aguda (3%)
- Risco aumentado de câncer de pele não melanoma e de útero

Esquema recomendado para a avaliação de toxicidade

- Hemograma (aplasia de medula): inicial (anemia ou leucopenia) e trimestral (leucopenia e plaquetopenia)
- Função hepática (hepatotoxicidade): TGO e TGP trimestral
- Amilase: se sintomas sugestivos de pancreatite

OBS: AZA associada mesalazina; aumento de mielotoxicidade AZA associada a anti-TNF: melhora ação do anti-TNF, diminui formação de anticorpos⁶.

Metotrexato (MTX)

Indicação

Efetivo no tratamento da artrite reumatoide, passou a ser utilizado na manutenção de remissão da DC refratária em adultos e crianças, nos pacientes intolerantes a 6-MP e com DII associada a artrites, junto ou não aos anti-TNF⁴.

Mecanismo de ação

Inibidor da di-hidrofolato redutase.

Efeitos colaterais

Sintomas gripais, náuseas, vômitos, aumento de transaminases e menos frequente mielossupressão. Doença hepatocelular grave é rara⁴. Efeitos teratogênicos importantes, portanto recomendar contracepção em adolescentes. Acaba sendo pouco utilizado em nosso meio, por ser eficaz na DC via SC, alguns trabalhos IM, mas não eficaz VO.

OBS: Ciclosporina e tacrolimo são pouco utilizados em nosso meio.

Terapia imunobiológica

Imunobiológicos são medicamentos modificadores de resposta biológica. Utilizam mecanismos de ativação do próprio sistema imunológico no combate a processos inflamatórios autoimunes ou anormalidades celulares específicas.

Eficácia dos biológicos

Indução precoce:

- Reduzir complicações do tratamento
- Manter remissão (clínica/laboratorial/endoscópica/cicatrização de mucosa)
- Reduzir exacerbações
- Menos complicações futuras
- Melhor qualidade de vida

Os anticorpos monoclonais podem agir em diferentes etapas da cascata inflamatória das DII. Atualmente disponibilizados no Brasil temos:

Infliximabe (IFX)

Anticorpo monoclonal IgG1, quimérico humano/murínico contra o fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α). Foi o primeiro biológico aprovado no Brasil para o tratamento de DC moderada a grave em crianças e adolescentes.

Indicação

- a. Terapia de indução e manutenção da remissão na DC e CU moderada a grave, não responsiva a terapias convencionais (corticoides e imunossupressores) ou que apresentaram intolerância ou contraindicações a estes medicamentos^{7,8,9}.
- b. Como primeira opção de tratamento na DC perianal ativa fistulizante em combinação com procedimento cirúrgico (TOPDOWN).
- c. Como primeira opção de tratamento na DC grave em crianças que estão evoluindo mal (TOPDOWN)⁴.
- d. Para tratamento de manifestações extraintestinais que não responderam ao tratamento convencional.
- e. Quando a DC ou CU levam a comprometimento do crescimento, desnutrição ou atraso puberal^{10,11}.

Posologia IFX

Disponível dos 6 aos 17 anos de idade (bula)*.

Dose

5 mg/kg/dose EV em 2 h.

Indução: Semanas 0, 2, 6.

Manutenção: a cada 8 semanas.

Falha de resposta

Pacientes podem desenvolver imunogenicidade, com perda da eficácia e reação de hipersensibilidade, por provável formação de anticorpos anti-IFX⁸.

Não respondedor primário: 10% a 25% de crianças com DC não respondem ao tratamento após 6 semanas da indução;

Não respondedor secundário: após várias infusões no período de manutenção com a atividade controlada respondendo ao tratamento, há diminuição ou até perda da resposta.

A terapia combinada (Combo), isto é, início do tratamento com anti-TNF associado a tiopurina ou ao MTX, diminui a imunogenicidade, aumentando a eficácia e com redução do risco de perda de resposta^{4,6}. O paciente que não responde bem a um anti-TNF tem mais chance de também não responder bem ao segundo anti-TNF³.

Efeitos colaterais

- aumenta o risco de infecções graves, pelo efeito imunossupressor
- ativação de infecções oportunistas, principalmente tuberculose (TB). Por isso é mandatória uma triagem antes de se iniciar o tratamento com os anti-TNF (vide a seguir)
- reações infusionais agudas
- reações tardias de hipersensibilidade

Estas duas últimas dependentes da formação de anticorpos anti-IFX e podem aumentar as chances em pacientes que fazem aplicações esporádicas (não obedecer intervalos 2 /2 meses).

A comboterapia aumenta riscos pela toxicidade das duas drogas, principalmente maior risco de malignidade.⁶ Em crianças e adolescentes foi questionada a segurança da terapia combinada em pacientes jovens com DII após casos de linfoma hepatoesplênico de células T (LHECT). As doenças malignas mais associadas, tumores hematopoiéticos (LHECT e linfoma associado ao vírus EB) são relacionadas às tiopurinas e não ao IFX¹².

Adalimumabe (ADA)

Anticorpo monoclonal IgG1 α , 100% humano contra o fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α).

Indicação

Aprovado para pacientes pediátricos com DC moderada a grave, que perderam a resposta ao IFX ou não respondedores^{3,8}.

Posologia

Indução < 40 kg → 1ª dose 80 mg, 2ª dose 40 mg intervalo de 14 dias SC

Manutenção:

Doença atividade grave: 20 mg a cada 14 dias

Doença atividade moderada: 10 mg

Indução > 40 kg → 1ª dose 160 mg, 2ª dose 80 mg intervalo 14 dias SC

Manutenção: 40 mg a cada 14 dias

Otimização dos ANTI TNF

No caso de perda de resposta ao tratamento, devemos pensar em otimizar a dose antes de trocar de biológico.

Aumentar a dose: IFX 10 mg/kg/dose ou diminuir o intervalo IFX a cada 4 semanas e ADA 1x/semana.

OBS: em bula recomenda-se somente aumentar a dose.

Iniciar o tratamento: indicar IFX ou ADA

Conforme o Consenso Tratamento Medicamentoso DC do ECCO e ESPGHAN, 2014¹⁰:

Pacientes DC "naive" de anti-TNF α , IFX e ADA são comparáveis em eficácia, efeitos adversos. Recomendar conforme:

- Disponibilidade
- Dispensação
- Regulamentação local
- Preferência do paciente: SC a cada 2 semanas ou EV a cada 2 m
- Porém os Consensos sobre CU pediátrica do ECCO e ESPGHAN, 2012¹¹ e 2018⁹ recomendam:
- ADA indicado para o tratamento de crianças e adolescentes

com CU moderada a grave onde haja falha de resposta ou intolerância ao IFX.

Outro anti-TNF α :

Certolizumabe pegol (CIMZIA[®]) anti-TNF peguilado, poucos dados em crianças e adolescentes.

Contraindicações para o uso de anti-TNF¹³

- infecções agudas ou crônicas
- insuficiência cardíaca congestiva moderada a grave
- doenças desmielinizantes
- história de neoplasia recente, há menos de 5 anos
- neurite óptica

Potenciais efeitos adversos dos anti-TNF¹⁴

- infecções graves ou recorrentes ou reativação de infecções latentes
- malignização
- reações infusionais agudas e imunogenicidade
- síndrome lúpus-like
- alterações neurológicas: desmielinização, neurite óptica, convulsões, síndrome Guillain-Barré

Cuidados no uso dos biológicos triagem pré-infusão

- triagem e monitorização para infecções oportunistas (reativação) antes e durante o tratamento
- tuberculose (RX de tórax e PPD) sorologia hepatite B e C
- alguns autores sugerem sorologia HIV, *varicela zoster* e *Epstein barr virus*, CMV de retina, outros somente nos casos suspeitos
- tratamento de parasitoses, devido a alta prevalência em nosso meio
- observar infecções por herpesvírus, pois se presente suspender temporariamente o biológico

Vedolizumabe

Anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, anti-integrina $\alpha 4\beta 7$.

Tratamento biológico aprovado em 2014 para DII em adultos, experiência em crianças "off label" ainda muito limitada, mas crescente³.

Mecanismo de ação

Inibe a migração dos linfócitos T da mucosa intestinal, portanto sem risco de imunossupressão sistêmica, pois ação somente no intestino¹⁵.

Indicação¹⁵

- não trata manifestações extraintestinais, nestes casos associar um imunossupressor
- efetivo CU, taxa de resposta clínica de 50% na indução
- aprovado para tratamento DC e CU em adultos
- provável opção para DC e CU graves em crianças
- considerado segunda linha de opção, pós falha do anti - TNF para CU cronicamente ativa ou corticodependente⁹

Ustequinumabe

Anticorpo monoclonal anti-interleucina (IL-12/IL-23) benéfico em pacientes com psoríase e DC. Liberado no Brasil para DC em adultos¹⁶.

Biossimilares

Definição

Agente biológico altamente semelhante a uma outra droga de referência já autorizada para o uso^{3,17}. Esta definição implica que a qualidade, segurança e eficácia do biossimilar não podem afetar nenhuma molécula e/ou estrutura da medicação de origem e não diferenciar do mesmo mecanismo de ação do biológico de origem.

Tem a mesma sequência de aminoácidos, porém é um produto final diferente devido ao processo de manufaturação (linha-

gem celular, condições de crescimento, purificação), estocagem e transporte, que podem sofrer várias modificações. Assim, existem algumas dúvidas sobre a exata eficácia, imunogenicidade e farmacologia dos biossimilares.

Em 2013, a EMA* autorizou o biossimilar do infliximabe (Remicade® - Remsima®), baseada em ensaios clínicos que comprovaram a eficácia, tolerância e segurança do produto para todas as indicações em bula do produto de referência (Remicade®) para DC e CU em adultos e até crianças^{3,17}.

A principal vantagem é a redução de custos. Muitos outros biossimilares estão sendo desenvolvidos.

Conclusão

O tratamento medicamentoso para DII pediátrica apresenta atualmente várias alternativas seguras, visando indução da remissão e manutenção clínica, laboratorial e endoscópica, garantindo melhora na qualidade de vida destes pacientes e um adequado crescimento e desenvolvimento.

Importante que seja individualizado, seguindo as orientações acima descritas, com monitorização pré e durante todo o tratamento, pois devido à evolução da doença surgirão situações onde a troca será necessária.

Referências

1. Gokhale R. Crohn's disease and indeterminate colitis. In: Guandalini S. Essential Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition. 1st ed McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005.p251-260.
2. Gokhale R. Ulcerative Colitis. In: Guandalini S. Essential Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition. 1st ed McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005.p 261-268.
3. Guariso G, Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. World J Gastroenterol. 2017;23(30):5469-85.
4. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, Furman M, Rodrigues A, Russell RK; BSPGHAN IBD Working Group. Management of Crohn's disease. Arch Dis Child. 2016;101:475-80.

5. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, Mac Donald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD000067.
6. Cozijnsen MA, Escher JC, Griffiths A, Turner D, de Ridder L. Benefits and risks of combining anti-tumor necrosis factor with immunomodulator therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:951-61.
7. Corica D, Romano C. Biological therapy in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):100-10.
8. Dziechciarz P, Horvath A, Kierkus J. Efficacy of adalimumab for pediatric crohn's disease: systematic review. *J Crohns Colitis.* 2016;10:1237-44.
9. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Capri JM, Bronsky J et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1. Ambulatory Care- An Evidence-based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2);257-91.
10. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1179-207.
11. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths A, Russel RK, Dignass A. Management of pediatric ulceratives colitis: Joint ECCO/ESPGHAN Evidence-based Concensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2012;53(3):340-60.
12. de Ridder L, Turner D, Wilson DC, Koletzko S, Martin-de-Capri J, Fagerberg UL et al. Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the Porto Pediatric IBD Group. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:291-300.
13. Lovell DJ, Reiff A, Iowite NT, Wallace Ca, Chon Y, Lin SL. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1496-504.
14. Yang LS, Alex G, Catto-Smith AG. The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24:609-14.
15. Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, Albenberg L, Baldassano RN, Dawany N, et al. Vedolizumab therapy in severe pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(10):2425-31.
16. Hamilton MJ, Snapper SB, Blumberg RS. Update on biologic pathways in inflammatory bowel disease and therapeutic relevance. *J Gastroenterol.* 2012;47:1-8.
17. Sieczkowska J, Jarzebicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Gawronska A, Toporowaska-Kowalska E, et al. Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary Observations. *J Crohns Colitis.*2016;10:127-32.

Referência da tabela 1:

1. Sdepanian VR, Junqueira JCF, Koda YKL. Doença Inflamatória Intestinal. In: *Gastroenterologia Pediátrica: manual de condutas/coordenadora Vera Lucia Sdepanian.* Ed Manole, 2010. p 81-93.

Tratamento cirúrgico

Idblan Carvalho de Albuquerque

Doença perianal

Inicialmente, é fundamental salientar neste capítulo a importância da equipe multiprofissional na abordagem diagnóstica e terapêutica da doença de Crohn perianal (DCP). Além disso, os melhores resultados no tratamento dos pacientes acometidos por esta afecção são obtidos com a associação da terapia medicamentosa e cirúrgica. Em adultos, a doença de Crohn perianal ocorre em até 54% dos pacientes, sendo que as fístulas perianais são observadas em cerca de 40% destes e a recidiva clínica ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes¹. Nas crianças, as fissuras e os plicomas estão presentes em 13% a 62% dos pacientes com DC, e no momento do diagnóstico da DCP, as fístulas perianais ocorrem em 8% a 15%^{2,3}. Na prática clínica, com o objetivo de orientar a abordagem terapêutica, a *American Gastroenterological Association* (AGA) classificou as fístulas da DCP fistulizante em simples e complexas (vide tabela 1)^{3,4}.

Nas crianças, as fissuras e os plicomas estão presentes em 13% a 62% dos pacientes

Tabela 1. Classificação das fístulas na DC perianal

Fístula simples	Fístula complexa
Baixas (superficial, interesfincteriana e transesfincteriana baixa)	Altas (inter e transesfincteriana alta, supraesfincteriana e extraesfincteriana)
Orifício externo único	Orifícios externos múltiplos
Ausência de dor ou flutuação sugestiva de abscesso	Presença de dor e flutuação sugestiva de abscesso
Ausência de estenose	Estenose
Ausência de fístula retovaginal	Fístula retovaginal

Os exames complementares recomendados são o exame proctológico sob anestesia (EPA) e a ressonância nuclear magnética (RNM) de pelve. A RNM de pelve deve ser realizada quando possível antes do EPA com o intuito de avaliar a atividade inflamatória anorretal e identificar os abscessos subclínicos. Outra indicação da RNM de pelve é avaliar a resposta da terapêutica medicamentosa em função da presença ou ausência de inflamação^{5-10,12}.

É através do EPA que o cirurgião faz o estudo endoscópico da mucosa do reto, o adequado exame físico do ânus e da região perianal (tabela 2), além de realizar biópsias das áreas doentes para estudo histológico e até mesmo para a pesquisa de agentes microbianos. A fase terapêutica do exame proctológico consiste na drenagem de abscesso, curetagem das fístulas e passagem de sedenho de drenagem^{5,8,9}.

Tabela 2. Distribuição dos elementos morfológicos da DC perianal

Elementos primários	Elementos secundários	Complicações
criptite	plicoma	abscesso
fissura	fístula anorretal	estenose
úlceras	fístula anovaginal	incontinência anal

Tratamento cirúrgico

É de extrema importância ressaltar que na DCP séptica os procedimentos cirúrgicos são sempre indicados para drenar abscessos e fístulas antes do início da terapia medicamentosa; esta abordagem inicial propicia condições locais para maior eficácia do tratamento⁹.

A fístula simples e assintomática pode ser tratada com medicação ou fistulotomia associada a terapêutica clínica.

As fissuras em geral são profundas e múltiplas, com localização atípica e estão associadas aos plicomas. Essas lesões têm o mesmo comportamento cicatricial das ulcerações, sendo raramente indicada a esfínterectomia lateral interna^{9,11}.

Na DC, na fase inflamatória, as úlceras do canal anal e do reto distal apresentam boa resposta clínica ao tratamento medicamentoso, nas lesões crônicas é necessária a realização de ressecção dos bordos das lesões e curetagem para estimular a cicatrização^{5,10}.

Os plicomas anais são secundários ao edema da pele perianal e do anoderma, estão associados à redução do retorno venoso e linfático provenientes da anorretite, úlceras e fissuras (Figura 1). Como estes prejudicam a higienização, podem ser ressecados quando o paciente apresentar queixas^{5,11}.

Os sintomas da estenose anal são geralmente funcionais, tais como a dificuldade para evacuar, o tenesmo e a incontinência fecal.

O tratamento definitivo das fístulas na DCP só deve ser realizado após o controle da inflamação local e a opção terapêutica é



Figura 1. DC perianal não fistulizante.

de acordo com a gravidade dos sintomas, a classificação quanto a complexidade, a extensão do acometimento retal e da continência anal. A fístula simples e assintomática pode ser tratada com medicação ou fistulotomia associada a terapêutica clínica. Em fístulas complexas e sintomáticas é preconizado tratamento com posicionamento do sedenho após identificação e curetagem do trajeto, para garantir a sua drenagem, associada a fistulotomias regradas e parciais, que objetivam aproximação do orifício externo a borda anal⁹⁻¹².

A estenose anorretal é a principal complicação tardia, sendo proveniente da inflamação transmural do ânus e do reto ou da DCP fistulizante. Os sintomas da estenose anal são geralmente funcionais, tais como a dificuldade para evacuar, o tenesmo e a incontinência fecal. A estenose anal é um preditor da necessidade de proctomia. A dilatação anal e a estenotomia são indicadas nos pacientes sintomáticos e sem atividade inflamatória anorretal, uma vez que esses procedimentos estão associados com elevado risco de lesão esfíncteriana e incontinência fecal^{10,11}.

A estomia derivativa é uma opção cirúrgica em casos de DCP grave associada a sepse pélvica ou às complicações tardias, que são a incontinência anal e a estenose anorretal. Contudo, em adultos, 36% dos pacientes submetidos a este procedimento nunca atingem a melhora clínica, permanecendo com a estomia^{9,12}.

Tratamento clínico

Antimicrobianos

Na prática clínica, quando é identificado um processo infeccioso agudo (abscesso) ou crônico (fístula) durante o exame físico ou no exame de imagem, a DCP é denominada séptica (Figura 2A). Nesse contexto, os antimicrobianos são utilizados como uma ponte para a terapia imunossupressora (6-mercaptopurina/azatioprina) ou para a terapia com antifator de necrose tumoral (anti-TNF)^{5,8}.



Figura 2A. DCP séptica com fístulas complexas.

Imunossupressores

Os imunossupressores, 6-mercaptopurina(6-MP) e azatioprina (AZA), são fármacos efetivos para a manutenção da remissão clínica

da DC. Person et al. publicaram, em 1995, uma meta-análise com cicatrização completa ou diminuição da drenagem das fístulas em 54% dos pacientes do grupo imunossupressor quando comparado com 21% do grupo placebo^{5,8}.

Terapia biológica

O infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal quimérico de administração endovenosa efetivo e com bom perfil de segurança na DC luminal moderada a grave. No estudo ACCENT II, a resposta, na décima quarta semana, foi de 69% e de 36% na semana 54; no entanto, foi de 15% a taxa de diagnóstico de abscesso anorretal. Esse elevado número de pacientes com complicação infecciosa com o uso isolado de infliximabe ocorre em função do fechamento precoce dos orifícios sem a completa cicatrização do trajeto. Em função desses resultados, é recomendada a locação de sedenho no trajeto fistuloso antes do início da terapia com agentes biológicos^{5,13}.

O adalimumabe (ADA) é um anti-TNF humano de administração subcutânea de comprovada eficácia na DC. O estudo CHARM publicado em 2007 avaliou o uso do ADA no fechamento das fístulas. A taxa de fechamento das fístulas foi de 33% no grupo ADA e de 13% no grupo placebo na semana 56^{5,14}.

Terapia combinada

Na DCP, atualmente, a associação do tratamento clínico com cirurgias programadas apresenta os melhores resultados quando comparada com o tratamento medicamentoso ou cirúrgico isolados^{9,12}. Assim, o paciente com doença de Crohn perianal deve inicialmente ser submetido ao EPA para o adequado diagnóstico das

manifestações clínicas, bem como para a realização de procedimentos que favorecem a atuação dos medicamentos específicos para a DC (Figura 2B)^{9,12}.



Figura 2B. DCP fistulizante após oito meses de terapia combinada.

Conclusão

O objetivo do tratamento na DCP é evitar o desfecho desfavorável em que o paciente é submetido a proctectomia. A melhora do arsenal terapêutico reduziu a realização deste procedimento, ficando limitado aos casos em que a DCP progrediu com dano esfinteriano grave, gerando incontinência fecal. Os pacientes com acometimento retal na DCP têm maior chance de evoluir com proctectomia. Este procedimento não deve ser realizado na vigência de sepse anal pelos riscos elevados de complicações. Em muitos pacientes, em função da gravidade da doença, o papel do médico é aliviar os sintomas e tratar as complicações.

Referências

1. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:525-7.
2. Due Larsen MD, Baldal ME, Nielsen RG, Nielsen J, Lund K, Nørgård BM. The inciden-

ce of Crohn's disease and ulcerative colitis since 1995 in Danish children and adolescents <17 years – based on nationwide registry data. *Scandinavia J Gastroenterology* 2016;51(9):1100–05.

3. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, et al. Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *JPGN* 2017;64:818–35.
4. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875–80.
5. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *JCC* 2010;4:63–101.
6. Jones J et al. Evaluation of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *MedGen-Med.* 2005;7(2):16.
7. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1130–4.
8. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *JCC* 2014;8:1179–1207.
9. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014;63:1381-1392.
10. Shenoy-Bhangle A, Gee MS. Magnetic resonance imaging of perianal Crohn disease in children. *Pediatr Radiol* 2016;46:838-46.
11. Marzo M et al. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(5):1394–1403.
12. Strong S, Steele SR, Boutrous M, Bordineau L, Chun J, Stewart DB, Vogel J, Rafferty J. Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2015;58:1021–1036.
13. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogerzand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's Disease. *New Engl J Med* 1999;340:1398-405.
14. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatments of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940-8.

Vacinação

Elizete Aparecida Lomazi

Eliane de Oliveira Morais

A SBIm, Sociedade Brasileira de Imunizações, disponibiliza em seu site o calendário vacinal recomendado para todos os cidadãos brasileiros do nascimento à terceira idade para o biênio 2017/2018¹. Crianças e adolescentes devem ter recebido as vacinas referentes ao calendário vacinal recomendado pela SBIm, de acordo com a faixa etária, para crianças de 0 a 10 anos² e para o adolescente de 11 a 19 anos³.

O paciente pediátrico com diagnóstico de doença inflamatória intestinal (DII) preenche duas premissas que o incluem num grupo especial de indivíduos com maior risco de contrair infecções: ser portador de doença crônica e utilizar drogas imunossupressoras.

No caso de pacientes que farão uso de drogas imunossupressoras, o ideal é vacinar antes do uso da medicação, para que possam receber vacinas vivas atenuadas com segurança, e também porque esses indivíduos, quando vacinados, poderão apresentar menor resposta imunológica, particularmente se estiverem em uso dos inibidores do fator de necrose tumoral⁴.

Em pacientes pediátricos, a nutrição enteral exclusiva é considerada uma alternativa válida como terapia de indução.

Em pacientes pediátricos, a nutrição enteral exclusiva é considerada uma alternativa válida como terapia de indução, e é também uma estratégia para criar uma janela oportuna para imunização⁵, ao invés do corticoide, que é um imunossupressor.

Algumas vacinas são especialmente indicadas nos indivíduos em uso de drogas imunossupressoras⁶:

- **Vacinas pneumocócicas conjugadas VPC10 ou VPC13** (preferível). Abaixo dos 5 anos, respeitar o calendário de imunização SBlm Criança, para crianças a partir de 6 anos, adolescentes e adultos: uma dose de VPC13.
- **Vacina pneumocócica 23V (VPP23)**. Aplicar após 2 meses (intervalo mínimo) da VPC13, repetir após 5 anos, se ainda em imunossupressão.
- **Influenza (gripe)** - Dose anual. Duas doses na primovacinação antes dos 9 anos de idade.
- **Tríplice bacteriana (DTPa/dTpa)**. Após esquema básico no lactente e reforços 15/18 meses e 4/5 anos não é necessária dose adicional se o esquema básico de imunização para cada idade tiver sido administrado. Lembrar que se deve aplicar reforço a cada 10 anos da dTpa.
- **Haemophilus influenzae B**. Para menores de um ano, ver esquema básico de vacinação SBlm Criança. A partir de 1 ano, adolescentes e adultos: uma dose; para imunodeprimidos, duas doses com intervalo de dois meses.
- **Hepatite A**. Duas doses: 0 - 6 meses.
- **Hepatite B**. Quatro doses: 0 - 1 - 2 - 6 meses, com o dobro da dose recomendada para a faixa etária. Necessário solicitar a sorologia para hepatite B um a dois meses após a quarta dose. Considera-se imunizado se anti-HBs = ou >10 UI/mL.

2. Se sorologia negativa, repetir o esquema vacinal de quatro doses dobradas.

- **Meningocócicas conjugadas (MenC ou MenACWY).** Para crianças a partir de 2 meses de idade, adolescentes e adultos: ver Calendários de Vacinação SBlm para cada faixa etária. A partir de 1 ano, não vacinados: duas doses com intervalo de dois meses. Uma dose de reforço a cada cinco anos se persistir imunossupressão.
- **Meningocócica B.** Crianças entre 12 meses e 10 anos de idade, não vacinadas: duas doses com intervalo de dois meses entre elas. Adolescentes e adultos: duas doses com intervalo de um mês.
- **HPV - Papilomavírus humano.** Está recomendada para imunossuprimidos (HIV/Aids, transplantados e pacientes oncológicos – só para esses grupos, de acordo com o Programa Nacional de Imunizações) na faixa etária entre 9 a 27 anos (rede pública) e até 45 anos (rede privada).

Pessoas na vigência de imunossupressão por doença ou por fármacos podem receber vacinas inativadas. É importante atentar para os diferentes resultados de eficácia, que dependerão das condições do hospedeiro e do nível de imunossupressão. Em relação às vacinas vivas atenuadas, estas em geral são contraindicadas.

Algumas vacinas são recomendadas aos **contactantes** das crianças e adolescentes em estado de imunossupressão: Influenza e dTpa, Tríplice viral e Varicela. Atenção: no caso de aparecimento de *rash* após o uso da vacina da varicela, o receptor deverá ser afastado do imunodeprimido até que o *rash* desapareça. A vacina contra a poliomielite oral deve ser substituída pela vacina inativada.

Vacinas vivas

Em geral, vacinas vivas **não** devem ser administradas durante o período de imunossupressão.

Varicela e herpes-zóster (liberadas só para maiores de 50

Se houver necessidade, ditada por condições epidemiológicas, as vacinas inativadas podem ser utilizadas ainda durante o período de imunossupressão.

anos e só existem na rede privada) são vacinas de vírus vivos atenuados, portanto não devem ser feitas em vigência do tratamento imunossupressor. Caso se recomende vacina para *herpes-zóster*, deve-se sempre aguardar duas a três semanas para iniciar tratamento

imunossupressor. *Em tempo*: já disponível nos EUA vacina de zóster de vírus mortos.

Em relação às vacinas **SCR** (vacina tríplice viral que previne sarampo, caxumba e rubéola): Vacina atenuada, contendo vírus vivos “enfraquecidos” do sarampo, da rubéola, da caxumba, no calendário oficial a primeira dose indicada aos 12 meses e segunda dose entre 15 e 24 meses.

Dengue (3 doses com intervalo de 6 meses entre as doses - esse esquema, por si só, já dificulta proteção antes de 1 ano). Por serem vacinas vivas, não devem ser aplicadas em situação de imunossupressão, salvo se no caso da SCR, o risco da doença ultrapassar o risco de eventos adversos. Para a SCR, o ideal é que se faça essa vacina antes de iniciar o tratamento, a recomendação atual é de duas doses. Caso o paciente tenha recebido apenas a primeira dose, deve-se completar o esquema vacinal antes da imunossupressão, aguardando por duas a três semanas pós-vacina para iniciar o imunossupressor.

Febre amarela. Está contraindicada em imunossuprimidos; a indicação praticamente em todo o país é a partir de 9 meses e em uma única dose.

Se houver necessidade, ditada por condições epidemiológicas, as vacinas inativadas podem ser utilizadas ainda durante o período de imunossupressão, tendo-se o cuidado de repeti-las após o período de imunossupressão, para assegurar resposta imune adequada. Nessa situação, o esquema vacinal também pode ser encurtado, se mais conveniente. **Após três meses de cessada a condição de imunodepressão** o paciente pode utilizar vacinas vivas, bacterianas ou virais, na dependência de sua situação clínica. Essa condição praticamente exclui a vacinação contra **rotavírus**, devido à faixa etária restrita de indicação da VORH⁷.

O uso de **corticosteroides** pode levar à imunodepressão, na dependência da dose e do tempo de utilização. Doses maiores ou iguais a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente para crianças, e maiores ou iguais a 20 mg/dia para adultos, por um período maior que 14 dias, devem ser consideradas imunodepressoras e, por consequência, estes indivíduos não devem receber vacinas vivas, antes de pelo menos um mês após o término da administração da droga.

O uso de corticoides por via inalatória ou tópico, em doses de substituição fisiológica, ou em esquemas com doses altas, porém, de curta duração (menor que 14 dias), não constitui contraindicação para vacinação. O uso de corticoide em dias alternados, com doses inferiores a 2 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente não é considerado imunodepressor⁷.

Em algumas situações, quando o paciente se apresenta em estado de imunossupressão e com o calendário incompleto, é interessante aproveitar para atualizar o calendário numa primeira oportunidade de descontinuidade da imunossupressão, em geral, nas situações em que se irá proceder uma modificação de esquemas terapêuticos ou retirada da imunossupressão prévia a uma cirurgia.

O esquema vacinal deverá ser **atualizado**, sempre que possível, **até 14 dias antes do início** da nova terapia imunodepressora. Na tabela a seguir apresentamos os períodos mínimos de descontinuidade de diferentes drogas imunossupressoras para que o paciente seja considerado apto a apresentar resposta vacinal sem risco de doença.

Tabela 1. Drogas que causam imunossupressão e intervalo de descontinuidade de tratamento para aplicação de vacinas atenuadas

Drogas imunossupressoras	
Drogas	Intervalo de descontinuidade
Corticoides	4 semanas
Metotrexato	Nenhum
Sulfassalazina	Nenhum
Azatioprina e ciclofosfamida	3 meses
Inibidores de calcineurinas (ciclosporinas, sirolimo, tacrolimo)	3 meses para doses altas

Fonte: Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendários de Vacinação para pacientes especiais, 2015/2016. <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>

Nos doentes que recebem terapêutica com **antagonistas do TNF**, os dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas ou sobre a transmissão secundária de infecção através das vacinas vivas são limitados. O uso de vacinas vivas pode

resultar numa infecção clínica, incluindo infecção disseminada. A administração concomitante de vacinas vivas e antagonistas do TNF não é recomendada. A recomendação da SBIm para pacientes que se encontravam em uso de biológicos e intervalo de descontinuidade para utilização de vacinas vivas atenuadas inclui a **suspensão por cinco meias-vidas** antes de administrar a vacina viva atenuada, cada um dos biológicos apresenta meia-vida particular. A meia-vida do infliximabe é de 9 dias e do adalimumabe, 14 dias⁸.

A **imunização passiva com imunoglobulinas** deve ser considerada para situações de pós-exposição nos indivíduos suscetíveis, seguindo as orientações descritas nos capítulos específicos de imunoglobulinas, disponíveis no Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (vacinas) do Ministério da Saúde⁷.

Em lactentes saudáveis, cujas mães sejam portadoras de doença inflamatória intestinal e em uso de tratamento com **biológicos durante a gravidez**, é importante considerar que o adalimumabe cruza a barreira placentária; nesses casos os pediatras devem ser extremamente cautelosos com relação à administração de vacinas vivas durante os **6 primeiros meses** de vida do lactente, especialmente em relação ao **BCG**, que não deve ser feito durante os **7 primeiros meses** de vida, e de acordo com algumas referências só após o primeiro ano de vida⁵.

Referências

1. <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-0-100.pdf>
2. <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-crianca.pdf>
3. <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-adolescente.pdf>
4. Nguyen HT, Minar P, Jackson K, Fulkerson PC. Vaccinations in immunosuppressive-

- dependent pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Nov 14;23:7644-7652.
5. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011;106:214–23.
 6. Reich J, Wasan S, Farraye FA. Vaccinating patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2016;12:540-546.
 7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Página 45 – 47. Disponível no site: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/-01VACINA/manual_crie_.pdf
 8. Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendários de Vacinação para pacientes especiais, 2015/2016. Site: <https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-pacientes-especiais.pdf>

Transição dos cuidados da saúde do adolescente

Maraci Rodrigues

Introdução

Não há modelo estabelecido de programa de transição em adolescentes portadores de doença inflamatória intestinal (DII); no entanto, o processo deve ser formal, organizado e planejado, inspirado em consensos publicados¹⁻³. Os modelos de Escher⁴ estão resumidos no quadro 1.

O que é a transição dos cuidados da saúde do adolescente com DII?

É o processo que engloba desde a educação do adolescente sobre o que é a DII até como adquirir autonomia e poder de decisão sobre as mudanças dos cuidados da saúde da criança para os cuidados do gastroenterologista de adulto⁵.

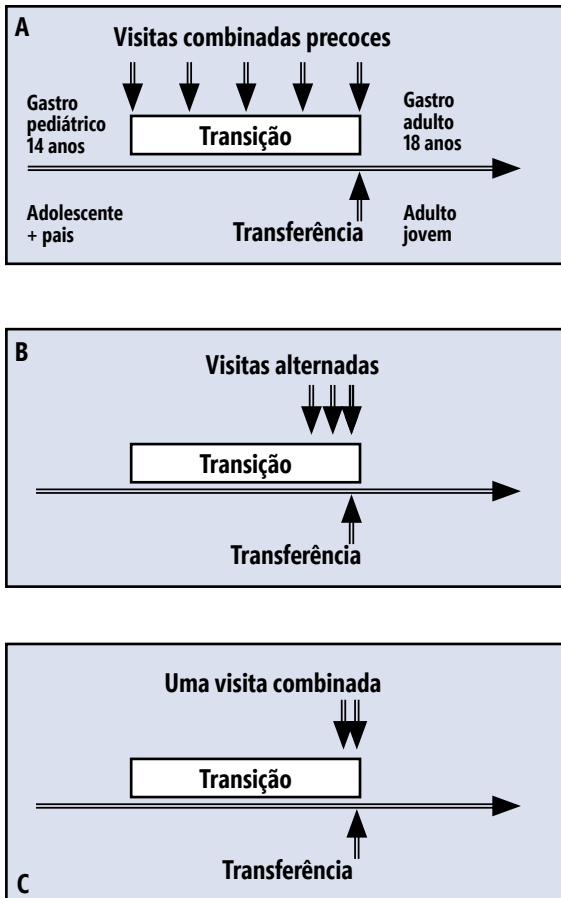
O que é a transferência dos cuidados da saúde do adolescente com DII?

É o momento individualizado de cada adolescente quando será encaminhado para os cuidados médicos do gastroenterologista de adulto⁵.

Quadro 1. Conhecimentos e responsabilidades dos adolescentes portadores de DII de acordo com a idade, segundo Hait e cols.⁵

Idade	Paciente
12-14 anos Novos conhecimentos e responsabilidades	<input type="checkbox"/> Eu posso descrever a minha doença GI <input type="checkbox"/> Eu posso dizer nomes, dose e hora de tomar medicações <input type="checkbox"/> Eu posso descrever os principais efeitos colaterais das minhas medicações <input type="checkbox"/> Eu conheço o nome do meu médico e enfermeiro <input type="checkbox"/> Eu sei usar e ler o termômetro <input type="checkbox"/> Eu posso responder pelo menos 1 questão durante a minha consulta <input type="checkbox"/> Eu posso controlar as minhas tarefas médicas durante a escola <input type="checkbox"/> Eu posso marcar ou trocar a minha consulta <input type="checkbox"/> Eu posso descrever como a minha doença afeta meu dia
14-17 anos Novos conhecimentos e práticas de independência	<input type="checkbox"/> Eu sei os nomes e motivos dos exames <input type="checkbox"/> Eu sei o que pode desencadear a minha doença <input type="checkbox"/> Eu sei a minha história médica <input type="checkbox"/> Eu sei se eu necessito de transição para Gastro de Adulto <input type="checkbox"/> Eu pego as minhas medicações e novas receitas <input type="checkbox"/> Eu respondo as perguntas durante as consultas <input type="checkbox"/> Eu fico a maioria do tempo sozinho nas consultas <input type="checkbox"/> Eu compreendo os riscos da não aderência às medicações <input type="checkbox"/> Eu entendo o impacto das drogas e álcool sobre a minha doença <input type="checkbox"/> Eu compreendo o impacto da minha doença sobre a minha sexualidade
+17 anos Assumindo as mudanças	<input type="checkbox"/> Eu sei as medicações que não posso tomar, pois interagem com as minhas medicações <input type="checkbox"/> Eu fico sozinho na consulta <input type="checkbox"/> Eu controlo as minhas obrigações fora de casa (escola, trabalho) <input type="checkbox"/> Eu sei como conseguir mais informações sobre DII <input type="checkbox"/> Eu posso pegar as medicações, marcar consulta e contato com equipe médica

Quadro 1. Modelos de transição da DII



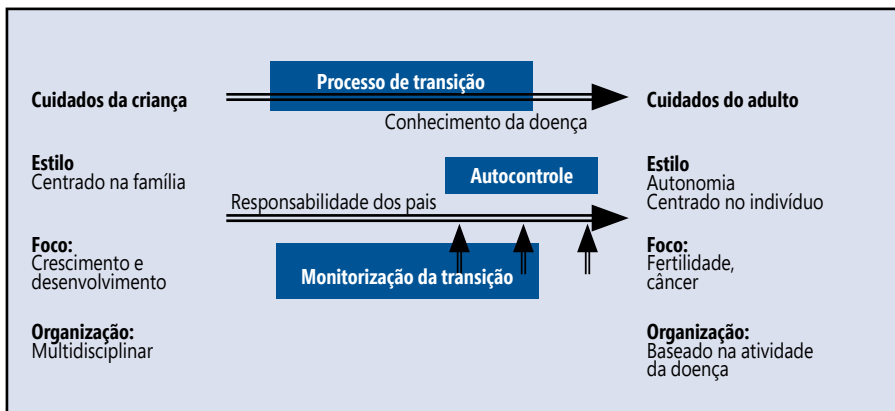
Por que é importante o Programa de Transição de adolescentes com DII?

Alguns estudos demonstraram que esses adolescentes acompanhados no Programa de Transição estarão mais aptos a atingir a continuidade do processo de cuidados da saúde e maior aderência ao tratamento da DII quando transferidos para o gastroenterologista de adulto⁶⁻⁸.

Quais são as principais diferenças dos cuidados da saúde da criança e a do adulto?

Os cuidados da saúde pediátricos e dos cuidados do adulto com doença crônica são distintos e estão resumidos na figura 1³.

Figura 1. Características do processo de transição dos cuidados da saúde da criança para o adulto.



Adaptada de van Rheenen et al.³

Os principais conhecimentos e responsabilidades que os adolescentes devem adquirir sobre a DII de acordo com cada faixa etária, segundo Hait e cols., estão resumidos no quadro 1⁵.

As principais orientações que o gastropediatra deve oferecer aos adolescentes de acordo com cada faixa etária, segundo Hait e cols.⁵, estão resumidas no quadro 2.

As principais metas do Programa de Transição elaboradas no Consenso de Transição do ECCO estão resumidas no quadro 3³.

Quadro 2. Principais orientações dos gastropediatras para os adolescentes portadores de DII, segundo Hait e cols.⁵

Idade	Equipe médica
12-14 anos Novos conhecimentos e responsabilidades	<input type="checkbox"/> Discutir a ideia de consultas sem os pais ou cuidadores no futuro <input type="checkbox"/> Encorajar independência, fazendo parte das consultas sem os pais ou cuidadores <input type="checkbox"/> Começar oferecer informações sobre drogas, álcool, sexualidade e exercícios <input type="checkbox"/> Estabelecer objetivos de autocontrole específicos durante as consultas
14-17 anos Novos conhecimentos e práticas de independência	<input type="checkbox"/> Sempre focar as explicações no paciente do que na família <input type="checkbox"/> Pedir para o paciente escolher quando os pais devem estar na sala <input type="checkbox"/> Informar ao paciente que os pais devem ser legalmente informados sobre sua condição <input type="checkbox"/> Discutir a importância de preparar o paciente para independência dos pais e controlar ansiedade <input type="checkbox"/> Continuar com objetivos específicos: pegar prescrição, marcar consultas, lista de medicações, contato por escrito da equipe médica <input type="checkbox"/> Plano de futuro: escola, trabalho
+17 anos Assumindo as mudanças	<input type="checkbox"/> Lembrar paciente e família que o paciente > 18 anos tem direito de fazer as próprias escolhas <input type="checkbox"/> Desenvolver plano específico de autocontrole fora de casa (escola, trabalho) <input type="checkbox"/> Fornecer resumo médico para escola, trabalho ou transição <input type="checkbox"/> Fornecer lista gastro adulto e visita inicial

Quadro 3. Metas principais do programa de transição do adolescente portador de DII³

1. Capacitar o adolescente para conhecimento específico, autoconfiança e poder de decisão para o cuidado da própria doença
2. Educação dos pais: transferir a responsabilidade do controle da doença para seu filho
3. Transferência: Gastropediatra elabora uma carta-resumo por escrito e sempre na fase inativa da doença
4. Modelo de transição mais comum inclui gastropediatra, gastro adulto, enfermeira especializada
5. Coordenação do processo de transição: enfermeira especializada
6. Necessidades individuais podem exigir: psicóloga, assistente social e cirurgiões.

As principais informações que o gastropediatra deve incluir no resumo do caso clínico do adolescente portador de DII para a transferência para o gastroenterologista de adulto, sugeridas por Leung e cols.⁹, estão resumidas no quadro 4.

Quadro 4. Informações do adolescente portador de DII para a transferência

• Diagnóstico e ano diagnóstico (DC, CU, colite indeterminada)
• Localização e gravidade da doença (Classificação de Paris)
• Manifestações extraintestinais
• Datas, motivos e intercorrências das internações
• Datas dos procedimentos cirúrgicos
• Complicações: fístula, abscesso, infecções, pancreatite, citopenia
• Terapêutica médica atual e do passado: doses e duração
• Reações adversas às medicações
• Calendário de agendamento das consultas
• Nomes e resultados dos procedimentos laboratoriais realizados
• Nome e contato do gastropediatra, enfermeira
• Conhecer quais medicações são potencialmente perigosas para gravidez, discutir contracepção e planejamento da concepção

Referências

1. Baldassano R, Ferry G, Griffiths A, Mack D, Markowitz J, Winter H. Transition of the patient with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutrition*. 2002;34(3):245-248.
2. NICE guideline 2016. Transition from children's to adults' services for young people using health or social care services nice.org.uk/guidance/ng43.
3. van Rheenen PF, Aloï M, Biron IA, Carlsen K, Cooney R, Cucchiara S, et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on transitional care in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;1032-1038.

4. Escher JC. Transition from pediatric to adult health care in inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2009;27(3):382-6.
5. Hait EJ, Barendse RM, Arnold JH, et al. Transition of adolescents with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: a survey of adult gastroenterologists. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2009;48(1):61-65.
6. Tuchman LK, Slap GB, Britto MT. Transition to adult care: experiences and expectations of adolescents with a chronic illness. *Journal compilation 2008 Blackwell Publishing Ltd, Child: Care, Health and Development.* 2008;34(5):57-563.
7. Cole R, Ashok D, Razack A, Azaz A, Shaji S. Evaluation of outcomes in adolescent inflammatory bowel disease patients following transfer from pediatric to adult health care services: case for transition. *J Adolescent Health.* 2015;57:212-217.
8. Whitfield EP, Fredericks EM, Eder SJ, Shpeen BH, Adler J. Transition readiness in pediatric patients with inflammatory bowel disease: A patient survey of self management skills. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):36-41.
9. Leung Y, Heyman MB, Mahadevan U. Transitioning the adolescent inflammatory bowel disease patient: guidelines for the adult and pediatric gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(10):2169-2173.



ISBN 978-65-80098-00-2



9 786580 098002