

**ATUALIZAÇÃO  
EM DOENÇAS  
INFLAMATÓRIAS  
INTESTINAIS:**  
**Conectando ciência à  
prática diária**



**GEDIIB**

Grupo de Estudos da Doença  
Inflamatória Intestinal do Brasil

**Editores**

Rogério Saad Hossne

Claudio Sady Rodrigues Coy

---

**ATUALIZAÇÃO EM  
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS  
INTESTINAIS:**  
**Conectando ciência à prática diária**

**Curso de atualização do GEDIIB na SBAD 2019**



Grupo de Estudos da Doença  
Inflamatória Intestinal do Brasil

---

XVIII SEMANA BRASILEIRA DO APARELHO DIGESTIVO

Fortaleza, CE • 2019

**Editores Responsáveis**

Rogério Saad Hossne

~~Claudio Sady Rodrigues Coy~~

**Cláudio Saddy Rodrigues Coy**

**Coordenação editorial e gráfica**

Fátima Lombardi

**Edição e produção**

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

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

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

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

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

Atualização em doenças inflamatórias intestinais :

conectando ciência à prática diária : curso de  
atualização do GEDIIB na SBAD 2019 / editores

Rogério Saad Hossne, Claudio Sady Rodrigues

Coy. -- São Paulo : Office, 2019

“GEDIIB-Grupo de Estudos da Doença Inflamatória

Intestinal do Brasil”

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-87181-48-0

1. Doenças inflamatórias intestinais 2. Gastroenterologia - Congressos 3.  
Semana Brasileira do Aparelho Digestivo (18. : 2019 : São Paulo, SP) I.  
Hossne, Rogério Saad. II. ~~Coy, Claudio Sady Rodrigues~~

19-31081

CDD-616.34  
NLM-WI 522


**Índices para catálogo sistemático:**

1. Doenças inflamatórias intestinais : Medicina  
616.34

Cibele Maria Dias - Bibliotecária - CRB-8/9427

# Sumário

<b>Prefácio.....</b>	<b>5</b>
<b>Diretoria.....</b>	<b>7</b>
<b>Comissão.....</b>	<b>8</b>
<b>Autores.....</b>	<b>12</b>
<b>Capítulo 1 - Atualização diagnóstica e uso prático dos consensos de doenças inflamatórias intestinais.....</b>	<b>19</b>
Renata de Sá Brito Froes	
Marcia Henriques de Magalhães Costa	
<b>Capítulo 2 - Investigação endoscópica na doença inflamatória intestinal.....</b>	<b>29</b>
Eloá Marussi Morsoletto	
Luiz Gustavo de Quadros	
Fernanda de Oliveira Azôr	
<b>Capítulo 3 - Avaliação radiológica na doença inflamatória intestinal: quando e com qual método?.....</b>	<b>41</b>
Marjorie Argollo	
Guilherme Bertoldi	
<b>Capítulo 4 - Marcadores de atividade na doença inflamatória intestinal (DII).....</b>	<b>63</b>
Andrea Vieira	
<b>Capítulo 5 - Preparando o meu paciente para a imunossupressão: com o que devo me preocupar?.....</b>	<b>77</b>
Orlando Ambrogini Jr.	

<b>Capítulo 6 - Terapia convencional na retocolite ulcerativa e na doença de Crohn: quais as indicações?.....</b>	<b>89</b>
Julio Maria Fonseca Chebli	
Liliana Andrade Chebli	
Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro	
Lívia de Almeida Costa	
<b>Capítulo 7 - Terapia biológica na retocolite ulcerativa e doença de Crohn: momento atual.....</b>	<b>97</b>
Adérson Omar Mourão Cintra Damião	
Luciane Reis Milani	
<b>Capítulo 8 - Distúrbios nutricionais na prática diária das doenças inflamatórias intestinais.....</b>	<b>115</b>
Daniéla Oliveira Magro	
<b>Capítulo 9 - Biossimilares: noções gerais e aplicação na prática diária.....</b>	<b>127</b>
Bianca Pocopetz Facas	
Karoline Soares Garcia	
Natalia Queiroz	
Fabio Teixeira	
<del>Bianca Loyo Pena Schiavotti da Silva</del>	
Natália Souza Freitas Queiroz	
Fábio Vieira Teixeira	
<b>Capítulo 10 - Terapia biológica e tratamento cirúrgico das doenças inflamatórias intestinais: a controvérsia persiste.....</b>	<b>139</b>
Abel Botelho Quaresma	
Gilmara Pandolfo Zobot	
Ornella Sari Cassol	
Paulo Gustavo Kotz	
	
<b>Capítulo 11 - DII na urgência: como conduzir.....</b>	<b>147</b>
Antonio Carlos Moraes	
Fernanda Mourão	
<b>Capítulo 12 - Aspectos éticos na relação médico-paciente na doença inflamatória intestinal - Nossa vivência.....</b>	<b>171</b>
Sender J. Miszputen	
Antônio José Carneiro	
Eduardo Lopes Pontes	

# Prefácio

## Prezados leitor,

Os dados disponíveis sobre as Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) no Brasil têm mostrado um aumento preocupante nas taxas de prevalência e incidência, sendo que em alguns estados brasileiros as mesmas já se equiparam a países desenvolvidos.

Dessa forma, todo material científico que aborde os diversos aspectos das DII é de grande valia para os profissionais que lidam com a doença.

Essa publicação cumpre um dos principais objetivos estatutários do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB): divulgar atualizações científicas para os profissionais envolvidos nos tratamentos e cuidados com os doentes portadores de DII, contribuindo, dessa forma, para o exercício da especialidade, em franca expansão entre nós.

Neste livro, o leitor terá a oportunidade de aprofundar e atualizar seus conhecimentos e sua prática diária através da leitura dos diferentes tópicos e assuntos relacionados ao diagnóstico: endoscópico, radiológico, marcadores e consensos, passando pela terapêutica: preparo do paciente para imunossupressão, terapia convencional e biológica, nutrição, cirurgia, urgências e finalizando com atualização em biossimilares e aspectos éticos em DII.

---

Em cada um dos temas aqui apresentados, você, leitor, terá a oportunidade da leitura de capítulos escritos em conjunto por diversos médicos e profissionais da saúde com experiência e vivência nas DII.

Gostaríamos, por fim, de agradecer aos colaboradores e autores de cada destes capítulos, que aceitaram o desafio, disponibilizaram seu tempo e seus conhecimentos na elaboração deste livro. Sua dedicação e esforço serão devidamente recompensados pela difusão e reconhecimento da qualidade das informações aqui publicadas e disseminadas a todos os interessados no estudo da DII.

A você leitor, desejamos uma ótima leitura e uma excelente atualização.

**Rogério Saad Hossne**  
**Presidente**

**Claudio Cloy**  
**Coordenador da**  
**Comissão Científica**

## Diretoria 2019 - 2020

### **Presidente**

Rogério Saad-Hossne

### **Vice-presidente**

Eduardo Garcia Vilela

### **Secretária geral**

Lígia Yukie Sasaki

### **Secretária adjunta**

Genoile Oliveira Santana

### **Tesoureiro**

José Miguel Luz Parente

### **Tesoureiro adjunto**

Antônio Carlos da Silva Moraes

### **Conselho fiscal**

### **Titulares**

Orlando Ambrogini Júnior  
Luis Felipe de Campos Lobato  
Hélio Rzetelna

### **Suplentes**

Wilson Roberto Catapani  
Deborah Nadir Ferreira Botelho  
Antônio Lacerda Filho



## Comissão

### **Comissão de defesa e ética**

Sender Jankiel Miszputen  
Eduardo Lopes Pontes  
Antonio José de Vasconcellos

### **Comissão de admissão associado**

Andrea Viera  
Alexander de Sá Rolim  
Maria Luiza Queiroz de Miranda

### **Comissão científica**

Cláudio Saddy Rodrigues Coy  
Cristina Flores  
Rodrigo Bremer Nones

### **Assuntos internacionais e interinstitucionais**

Antônio Carlos da Silva Moraes  
Paulo Gustavo Kotze  
Fábio Vieira Teixeira

### **Cadastro nacional de pacientes**

Mikaell Alexandre Gouvea Faria  
Renata de Sá Brito Fróes

---

## REVISTA

Editor: Adérson Omar Mourão Cintra Damião

Co-editor: José Miguel Luz Parente

### Site e mídias sociais

Éverson Fernando Malluta

Rodrigo Galhardi Gasparini

Liliana Andrade Chebli

Márcia Henriques de Magalhães Costa

### GEDIIB Jovem

Genoile Oliveira Santana (Coordenador)

Eduardo Garcia Vilela (coordenador)

Cristina Flores

Helio Rzetelna

#### **Candidatos:**

#### **Comissão Avaliadora**

*Jaciane Araújo Mota Fontes*

*Júlio Pinheiro Baima*

*Rogério Serafim Parra*

*Wilson Roberto Catapani*

*Maraci Rodrigues*

*Orlando Ambrogini Junior*

#### **Jovem pesquisador**

#### **Comissão de Pesquisa**

Adriana Ribas Andrade (Coordenadora)

Júlio Maria Fonseca Chebli (Coordenador)

### Organização do congresso

Rogério Saad-Hossne (Presidente)

Cláudio Saddy Rodrigues Coy (Diretor científico)

Eduardo Garcia Villela

Ligia Yukie Sassaki

Genoile Oliveira Santana

José Miguel Luz Parente

Antônio Carlos da Silva Moraes

Rodrigo Bremer Nones

Cristina Flores

Paulo Gustavo Kotze

Fábio Vieira Teixeira

Rogério Serafim Parra

---

## **Centros de excelência**

### **Referência**

Marco Antonio Zerôncio (Coordenador)

Juliano Coelho Ludvig

Ana Teresa Pugas Carvalho

Cyrla Zaltman

Orlando Ambrogini Junior

## **Trabalhos multicêntricos**

Paulo Gustavo Kotze (Coordenador)

Ligia Yukie Sassaki

Daniela Magro

**Faltando Marjorie, Marley e  
Adriana Catapani**

## **Enfermagem**

Jaqueline Ribeiro de Barros (Coordenadora)

Silvia Alves da Silva Carvalho (Sub-coordenadora)

Ligia Yukie Sassaki

Tania das Graças de Souza Lima

Maria Sonia Batista dos Santos

Lucia Helena Lourenço

Clarice Maria Specht

## **Gastropediatria**

Adriana Nogueira da Silva Catapani (Coordenador)

Idblan Carvalho de Albuquerque

Maraci Rodrigues

Vera Lucia Sdepanian

Luciana Rodrigues Silva

Jane Oba

Elizete Lomazi

Silvio Carvalho

## **Endoscopia**

Luiz Gustavo de Quadros

Eloá Marussi Morsoletto

## **Radiologia e ultrassonografia**

Guilherme Augusto Bertoldi (Coordenador)

Marjorie Costa Argollo (Coordenadora)

---

## Nutrição

Daniéla Oliveira Magro (Coordenadora)  
Claudio Saddy Rodrigues Coy (Coordenador)  
Carina Rossoni  
Raquel Rocha dos Santos

## Medicamentos e biossimilares

**Colocar o nome da comissão em Negrito igual as comissão**

Fábio Vieira Teixeira (Coordenador)  
Natália Souza Freitas Queiroz (Coordenadora)  
Dannilo Brito Silveira  
Stefania Burjack Gabriel Campbell  
Francisco Guilherme Cancela E Penna  
Renata de Sá Brito Fróes

## Cirurgias

### Cirurgia

Henrique Sarubbi Fillmann (Coordenador)  
Roberto Luiz Kaiser Junior (Coordenador)

**Acrescentar os seguintes nomes**

**Luiz Bertoncelo  
Ornela Casol  
Gilmara Pandolfo**

## Regionais

Eduardo Garcia Vilela (Coordenador)

### **SUL**

Abel Botelho Quaresma (Coordenador)  
Gilmara Pandolfo Zabot  
Ornella Sari Cassol

**Aqui nas regionais pedir para o Eduardo  
acertar, pis esta errado**

### **SUDESTE**

Bianca Loyo Pona Schiavetti da Silva (Coordenador)  
Luiz Felipe de Campos Lobato  
Ellen Fracioni

### **CENTRO-OESTE**

Mardem Machado de Souza (Coordenador)  
Helenice Arantes de Faria

### **NORDESTE**

~~Bruno Cesar da Silva (Coordenador)~~  
Carlos Brito  
Jozêlda Lemos Duarte

### **NORTE**

Sergio Figueiredo de Lima Jr. (Coordenador)  
Carmem Lobo (AM)

### **SÃO PAULO**

Rogério Serafim Parra (Coordenador)

## Autores

### **Abel Botelho Quaresma**

Professor de Coloproctologia da Universidade do Oeste de Santa Catarina - UNOESC. Responsável pelo ambulatório de Doenças Inflamatórias intestinais da Universidade do Oeste de Santa Catarina - UNOESC. Coordenador do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB em Santa Catarina (interior). Titular da Sociedade Brasileira de Coloproctologia - SBCP, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva 0 SOBED e do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil GEDIIB. Mestre em Ciências Médicas com área de concentração em cirurgia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC. Doutorando em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR. CRM-SC 6.645.

### **Adérson Omar Mourão Cintra Damião**

Professor do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. Membro do Grupo de Doenças Intestinais da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP - HCFMUSP. Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG. Membro Fundador do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB. CRM-SP 39.270.

---

## **Andrea Vieira**

Professora Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Chefe da Clínica de Gastroenterologia da Santa Casa de São Paulo. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG. CRM-SP 97.843

## **Antônio Carlos Moraes**

Presidente da Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro. Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital Copa D'Or - Rio de Janeiro. Mestre em Clínica Médica-Gastroenterologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e da Federação Brasileira de Gastroenterologia – FBG. Membro do European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO e da American Gastroenterology Association. CRM-RJ 52.43606-9.

## **Antônio José Carneiro**

Professor Associado da Faculdade de Medicina – UFRJ. CRM-RJ 52.374.715

~~Bianca Pocopetz Facas~~

**Em negrito**

Médica Residente de Gastroenterologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC-FMUSP. CRM-SP 173.569

## **Daniéla Oliveira Magro**

Nutricionista. Pesquisadora do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. CRN-SP 6216

## **Eduardo Lopes Pontes**

Professor Associado da Faculdade de Medicina – UFRJ. CRM-RJ 52.230.382.

## **Eloá Marussi Morsoletto**

Chefe do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital São Vicente de Curitiba. Membro Fundadora do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB. Membro e Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED/PR. Presidente da Sociedade Paranaense de Gastroenterologia e Nutrição. CRM-PR 5.634.

---

### **Fabio Vieira Teixeira**

Mestre e Doutor em Cirurgia pela Universidade Estadual Paulista - UNESP/ Mayo Clinic Scottsdale. Proctologista e Diretor da Clínica Gastroáude, Marília – SP. Coordenador da Comissão de Medicamentos e Biossimilares do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil – GEDIIB. CRM-SP 70.396.

### **Fernanda de Oliveira Azor**

Endoscopista na Kaiser Clínica. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Membro do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil – GEDIIB e da Comissão de Endoscopia do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil – GEDIIB. Preceptora do CET-SOBED do Hospital Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto. CRM-SP 161.405.

### **Fernanda Mourão**

Médica do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Copa D’Or - Rio de Janeiro. CRM-RJ 52.102909-6.

### **Gilmara Pandolfo Zobot**

Ex-presidente da Associação Gaúcha de Coloproctologia – AGCP. Membro da Sociedade Brasileira de Coloproctologia - SBCP, Associação Gaúcha de Proctologia - AGCP, Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e European Crohn’s and Colitis Organisation – ECCO. Coordenadora da Capital e Região Metropolitana do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB no Rio Grande do Sul. CRM-RS 24.108.

### **Guilherme Bertoldi**

Médico Radiologista. Membro do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Fellow em Radiologia pela Duke University Medical School - NC - EUA. Membro do Grupo de Estudos de Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil – GEDIIB. CRM-PR 16.856

### **Julio Maria Fonseca Chebli**

Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - Minas Gerais. Membro Titular do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e da Federação Brasileira de Gastroenterologia – FBG. Pesquisador pelo CNPq. CRM-MG 27.435.

---

## **Karoline Soares Garcia**

Médica Residente de Gastroenterologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC-FMUSP. CRM-SP 172.010.

## **Liliana Andrade Chebli**

Professora Adjunta da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. Membro Titular do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB. Médica Preceptora do Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF. CRM-MG 33.879.

## **Lívia de Almeida Costa**

Médica Preceptora do Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF. CRM-MG 52.538.

## **Luciane Reis Milani**

Mestre em Gastroenterologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Assistente do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo. Médica Colaboradora do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital das Clínicas da FMUSP. Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED e do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil – GEDIIB. CRM-SP 102.760.

## **Luiz Gustavo de Quadros**

Mestre e Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Professor Colaborador da Faculdade de Medicina do ABC. Endoscopista da Kaiser Clínica e Hospital Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto. Chefe do Centro de Ensino e Treinamento da Sociedade Brasileira de Endoscopia no Hospital Beneficência Portuguesa de São José do Rio Preto. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Videocirurgia – SOBACIL. Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões – CBC. Membro Titular Especialista do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva – CBCD. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia – SOBED. Membro Internacional da American Society for Gastrointestinal Endoscopy – ASGE. Sócio Titular do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil – GEDIIB. Individual Member of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE. Membro da European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO. Coordenador da Endoscopia do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil – GEDIIB. CRM-SP 125.610.



---

## **Marcia Henriques de Magalhães Costa**

Professora Assistente de Gastroenterologia, Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF. Membro Titular do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB, da Federação Brasileira de Gastroenterologia - FBG e da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva - SOBED. CRM-RJ 52.61098-7.

## **Marjorie Argollo**

Médica Especialista em Gastroenterologia e Endoscopia. Membro Titular do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória do Brasil – GEDIIB. Mestre pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Estágio Avançado em Doenças Inflamatórias Intestinais no Humanitas Clinical and Reserach Center, Mão, Itália. CRM-SP 127.444.

## **Natalia Sousa Freitas Queiroz**

Doutora em Gastroenterologia pela Universidade do Estado de São Paulo - USP. Médica Assistente do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC-FMUSP. Coordenadora da Comissão de Medicamentos e Biossimilares do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil – GEDIIB. CRM-SP 132.275.

## **Orlando Ambrogini Jr**

Professor Afiliado da Disciplina de Gastroenterologia da UNIFESP. CRM-SP 47.467

## **Ornella Sari Cassol**

Coloproctologista. Pós-Graduada no Doutorado em Clínica Cirúrgica na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS. Mestre pela Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC. Professora e Preceptora na Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS e na IMED. Membro da Sociedade Brasileira de Coloproctologia - SBPCP, Associação Gaúcha de Proctologia - AGCP, Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB e European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO. Coordenadora do Interior do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB no Rio Grande do Sul. CRM-RS 35.637.

---

### **Paulo Gustavo Kotze**

Fundador do Serviço de Coloproctologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR. Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR. Membro do comitê Educacional do European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO. CRM-PR 16.561.

### **Renata de Sá Brito Froes**

Mestrado pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ. Titular da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – SOBED e da Federação Brasileira de Gastroenterologia – FBG. Membro do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil – GEDIIB e da Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro – AGRJ. Doutoranda na Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. CRM-RJ 52.758.051.

### **Sender J. Miszputen**

Professor Associado da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP. CRM-SP 11.416.

### **Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro**

Professora Adjunta da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF. Membro Titular do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB. Médica Preceptora do Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF. CRM-MG 32.919.



## Capítulo 1

# Atualização diagnóstica e uso prático dos consensos de doenças inflamatórias intestinais

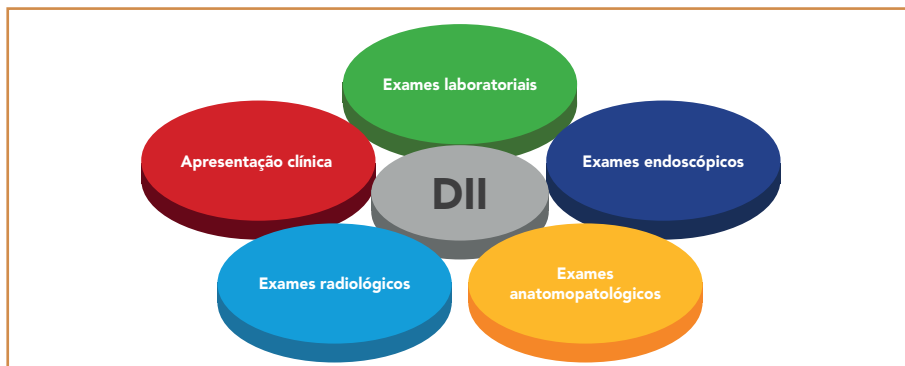
Renata de Sá Brito Froes  
Marcia Henriques de Magalhães Costa

Infelizmente não existe um exame que estabeleça o diagnóstico da retocolite ulcerativa (RCU) e da doença de Crohn (DC). Para tal, a associação de dados clínicos, laboratoriais, endoscópicos, radiológicos e anatomopatológicos é necessária (Figura 1).<sup>1</sup>

O correto diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais (DII) é importante pela diferenciação com doenças infecciosas e pela possibilidade de mudança da história natural das DII quando a terapêutica é instituída precocemente.

A seguir serão expostas as recomendações para o diagnóstico das DII dos principais consensos.

**Figura 1. Diagnóstico da DII**



## **APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

A DII acomete principalmente jovens em fase produtiva, com pico entre a 3ª e 4ª décadas de vida.<sup>2</sup>

O principal sintoma é a diarreia inflamatória com pus e sangue. Como na RCU o processo inflamatório geralmente se inicia no reto, com extensão colônica variável, o paciente pode ter dor abdominal, urgência e tenesmo.<sup>2</sup> Os sintomas podem ser debilitantes, comprometendo as atividades diárias, com ansiedade e depressão.<sup>3</sup>

Como a DC pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal, os sintomas dependerão do local acometido e do fenótipo da doença (inflamatório, estenosante ou penetrante). Assim, apesar da maior frequência de dor abdominal e diarreia, podem estar presentes: perda ponderal, febre, anemia, déficit de crescimento, fístulas/abscessos perianais e queixas de disfagia, odinofagia e epigastralgia.

No fenótipo estenosante, os sintomas obstrutivos de plenitude, vômitos e distensão abdominal com dor são os mais observados. A fadiga também é comum e em geral multifatorial (inflamação, anemia e deficiências nutricionais).<sup>4</sup>

Outros sintomas são relacionados às manifestações extraintestinais, como artralgias (periféricas e axiais), lesões dermatológicas (pioderma gangrenoso e eritema nodoso, entre outras), alterações oculares (uveítes, episclerite e esclerites) e icterícia (colangite esclerosante primária, mais em homens com RCU).<sup>2</sup>

Na história pessoal do paciente com suspeita de DII devem ser investigadas complicações tromboembólicas, doenças metabólicas ósseas, colelitíase, nefrolitíase e outras doenças imunomediadas.<sup>5</sup> O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) parece agravar ou desencadear a DII, fato não comprovado com os inibidores seletivos da COX.<sup>2</sup>

Na história familiar deve ser questionada DII e outras doenças imunomediadas.<sup>4</sup>

Apesar de ainda não ser consenso, recentemente foi publicado artigo com sinais e sintomas que são pontuados em escore de suspeição de DC (Tabela 1). Pontuação  $\geq 8$  tem sensibilidade e especificidade aproximada de 0,94 e OR 290 ( $p < 0,0001$ ) para diagnóstico de DC, devendo o paciente seguir com a investigação laboratorial e endoscópica.<sup>5</sup>

**Tabela 1. Sinais de alarme para o diagnóstico da DC<sup>5</sup>**

Critérios para seleção de pacientes para doença de Crohn	
SINTOMA	PONTOS
1. Fístula perianal complexa ou de difícil cicatrização, ou abscesso ou lesões perianais (excluindo hemorroidas) – Sim = 5 pontos	
2. Parentes de primeiro grau com DII confirmada – Sim = 4 pontos	
3. Perda ponderal não intencional (5% do peso habitual) nos últimos 3 meses – Sim = 3 pontos	
4. Dor abdominal crônica (> 3 meses) – Sim = 3 pontos	
5. Diarreia noturna – Sim = 3 pontos	
6. Febre baixa (até 38,5 graus) nos últimos 3 meses – Sim = 2 pontos	
7. Ausência de dor abdominal após ingestão alimentar, principalmente após comer vegetais – Sim = 2 pontos	
8. Ausência de urgência retal – Sim = 2 pontos	
<b>TOTAL DE PONTOS</b>	

Somar todas as respostas "sim", se o total for igual ou maior do que 8, encaminhar o paciente ao exame de calprotectina.

Na história social o tabagismo, apesar de controverso na RCU, é considerado fator de pior prognóstico da doença.<sup>1,2</sup>

## EXAMES LABORATORIAIS

### Hematológicos

Os principais achados são anemia (mulheres Hb < 12 g/dL e homens < 13 g/dL) e trombocitose. A macrocitose pode indicar deficiência de vitamina B12 ou folato e a normocitose, anemia de doença crônica. A proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) são marcadores de atividade inflamatória inespecíficos e costumam estar elevados na DII em atividade, mas até 20% da população pode apresentar polimorfismo onde a PCR não se elevará. Na RCU distal estes marcadores podem não se alterar.<sup>1</sup>

A hipoalbuminemia pode indicar uma inflamação acentuada de maior gravidade.<sup>1</sup>

### Coprológicos

Pesquisa de parasitos e outros patógenos, *Clostridium difficile* e marcadores inflamatórios como a calprotectina fecal (CF) e lactoferrina fecal (LF) são úteis. Níveis de CF se correlacionam com a atividade endoscópica, podendo ser usados na diferenciação entre DII e síndrome do intestino irritável (SII) e na monitorização terapêutica. Diferentes *cut off* são descritos, com os mais aceitos descritos na tabela 2.<sup>1</sup>

**Tabela 2. Interpretação dos valores de calprotectina fecal<sup>1</sup>**

Níveis de calprotectina Significado fecal	Significado	Observações
< 100	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inflamação muito improvável</li><li>• Não sugestivo de DII</li></ul>	
100-250	<ul style="list-style-type: none"><li>• - Sugestivo de Inflamação de baixo grau</li><li>• Considerar fator de erro</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Repetir o teste</li></ul>
>250	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inflamação muito provável</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Afastar infecções</li><li>• Encaminhar para colonoscopia</li></ul>

## **Testes genéticos**

Não indicados no diagnóstico da DII e restritos a pesquisa.<sup>4</sup>

## **Marcadores sorológicos**

Direcionados a antígenos microbianos (ASCA) ou autoanticorpos (pANCA), têm baixa sensibilidade e especificidade e seu uso rotineiro não está indicado no diagnóstico da DII.<sup>1</sup>

## **EXAMES ENDOSCÓPICOS**

A ileocolonosopia (colonosopia com intubação do íleo terminal) com biópsias é o exame recomendado na avaliação inicial dos pacientes com suspeita de DII, exceto na colite aguda grave, onde a retossigmoidoscopia tem menor risco. Apesar de não haver achado endoscópico específico, algumas características sugerem cada um dos diagnósticos.

Enquanto o acometimento contínuo e difuso da mucosa colônica a partir do reto (eritema, perda do padrão vascular, friabilidade, erosões e ulcerações, pseudopólipos ou perda de haustrações) com uma transição bem marcada para mucosa normal é muito sugestivo de RCU, lesões descontínuas, úlceras profundas/serpiginosas, estenoses, fístulas e envolvimento perianal direcionam para DC.<sup>1</sup>

Devem ser realizadas biópsias com pelo menos 2 fragmentos dos 6 segmentos avaliados (íleo terminal, ascendente, transverso, descendente, sigmoide e reto), mesmo que macroscopicamente normais, com os fragmentos acondicionados em frascos separados e identificados.<sup>4,7</sup>

A endoscopia digestiva alta é recomendada apenas nos pacientes com DC com sintomas altos ou na população pediátrica. Os aspectos sugestivos são nodularidade mucosa, ulcerações aftoides/lineares e estenoses duodenais.<sup>7</sup>

O envolvimento exclusivo do delgado ocorre em até 30% dos pacientes com DC e é um desafio. Estes casos devem ser avaliados por videocápsula endoscópica (VCE), exames radiológicos seccionais ou ultrassom intestinal (USI). Na vigência de sintomas obstrutivos, a VCE deve ser precedida de exame radiológico ou cápsula de patência.<sup>4</sup>



A VCE detecta lesões mínimas, que apesar de inespecíficas, têm por recomendação do consenso da ECCO (2019) que pelo menos 3 úlceras no delgado em pacientes sem uso de AINEs por pelo menos 1 mês antes do exame são altamente sugestivas do diagnóstico de DC.<sup>1</sup>

A enteroscopia não faz parte dos exames de rotina na suspeita de DC, sendo reservada para situações especiais com necessidade de biópsias ou de terapêutica.<sup>9</sup>

## **EXAME ANATOMOPATOLÓGICO**

Para análise adequada é necessário que o material seja acompanhado de boa história clínica e relatório endoscópico.<sup>8</sup>

O diagnóstico microscópico da RCU baseia-se na combinação de distorção arquitetural de cripta (20% dos pacientes no início dos sintomas), atrofia mucosa, infiltrado inflamatório difuso com plasmocitose basal (achado mais precoce), criptite e abscessos de criptas. Não há um número estabelecido de achados para o diagnóstico, mas a combinação de dois a três dos seguintes tem 75% de chance de acerto: distorção arquitetural acentuada; aumento acentuado da densidade da cripta; superfície irregular e intensa inflamação difusa na ausência de granulomas genuínos.<sup>2</sup>

Na DC, os achados compatíveis são: lesões descontínuas, irregularidade focal de criptas; granulomas não caseosos (não relacionados à lesão da cripta), inflamação transmural, úlceras profundas e fissuras. Infelizmente, os granulomas estão presentes na minoria dos casos, sendo mais frequentes na população pediátrica, onde a inflamação focal do TGI superior pode auxiliar na diferenciação entre DC e RCU.<sup>8</sup>

## **EXAMES RADIOLÓGICOS**

Os exames radiológicos (USI, enterorressonância - ERM e enterotomografia - ETC) não têm grande aplicabilidade no diagnóstico da RCU, exceto na diferenciação com a DC. Na DC são ferramentas fundamentais

para a investigação do intestino delgado, permitindo a detecção de fístulas, estenoses e abscessos. Algumas características nestes exames auxiliam na diferenciação entre o predomínio inflamatório ou fibrótico das estenoses, facilitando a decisão terapêutica.<sup>1,9</sup>

A ressonância magnética (RM) de períneo e canal anal é o método de maior acurácia no diagnóstico e classificação da DC perianal e é recomendado como primeira linha na investigação do envolvimento desta região.<sup>1,9</sup>

## CONCLUSÕES

Conforme foi possível demonstrar em todo este capítulo, o diagnóstico da DII não é simples e requer uma equipe multidisciplinar bem integrada. Apesar de toda a semiologia clínica e complementar, em até 10% dos casos o diagnóstico diferencial entre RCU e DC não é possível.

Na tabela 3 são resumidos achados que podem ajudar na diferenciação entre RCU e DC.<sup>10</sup>

**Tabela 3. Diferenças entre DC e RCU<sup>10</sup>**

Diagnóstico	Achados típicos de RCU	Achados típicos de DC
<b>Apresentação clínica</b>	Diarreia com urgência	Diarreia acompanhada de dor e desnutrição
	Diarreia predominantemente sanguinolenta	Lesões perianais Massa abdominal
<b>Exames endoscópicos e radiológicos</b>	Inflamação colônica difusa e superficial	Lesões assimétricas
	Envolvimento do reto	Envolvimento principalmente do íleo e cólon direito
	Erosões rasas e úlceras	Úlceras longitudinais e fissuras profundas
	Sangramento espontâneo	Estenoses e fístulas
<b>Exame anatomopatológico</b>	Inflamação difusa/contínua na mucosa e submucosa	Inflamação descontínua transmural
	Distorção na arquitetura da cripta	Fissuras ou úlceras aftosas e granuloma

### **Conclusões**

1. O diagnóstico das DII é baseado na associação dos dados clínicos, endoscópicos, radiológicos, anatomopatológicos e complementados pelos exames laboratoriais;
2. No diagnóstico das DII é importante afastar as etiologias infecciosas;
3. O diagnóstico precoce permitirá o tratamento na janela de oportunidade, mudando a história natural da doença;
4. O diagnóstico da RCU deve ser suspeitado se há hematoquezia e urgência;
5. Os dados clínicos são fundamentais para o diagnóstico e apesar de ainda não estar nos consensos, o uso de sinais de alarme e sua pontuação para o diagnóstico da DC podem facilitá-lo;
6. A PCR e VHS são marcadores de atividade inflamatória inespecíficos;
7. A CF pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre DII e a SII;
8. Os testes genéticos ainda não são indicados para o diagnóstico da doença;
9. A utilização rotineira de marcadores sorológicos não está indicada;
10. Ileocoloscopia com 2 biópsias dos 6 segmentos avaliados deve ser realizada;
11. A EDA está recomendada apenas nos pacientes com sintomas gastrointestinais altos e na população pediátrica;
12. A avaliação do delgado é mandatória nos pacientes com suspeita de DC e ileocoloscopia normal, podendo ser realizada com: VCE (na ausência de sintomas obstrutivos), ERM, ETC ou USI;
13. A enteroscopia está recomendada nos pacientes com lesões suspeitas nos exames radiológicos para obtenção de amostras teciduais;
14. Para avaliação adequada do patologista é necessário que o material seja encaminhado em frascos separados, identificados e acompanhados de uma boa história clínica e relatório endoscópico;
15. Os exames radiológicos são fundamentais na avaliação do intestino delgado, detectando fístulas, estenoses e abscessos e definindo melhor a característica inflamatória ou fibrótica das estenoses, importante na decisão terapêutica entre clínica e cirúrgica;
16. A RM de períneo e canal anal é o método de maior acurácia do diagnóstico e classificação da DC perianal;
17. O diagnóstico da DII não é simples e requer uma equipe multidisciplinar bem integrada.

## REFERÊNCIAS

1. Maaser C et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;144–164K.
2. Magro F et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;649–670.
3. Rubin DT et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114(3).
4. Lichtenstein GR et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn’s Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018;1–37.
5. Danese S et al. Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn’s disease: An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis* 2015: 601–606.
6. Gomollón F et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;3-25.
7. Annesea V et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(12):982–1018.
8. Magro F et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(10):827–851.
9. Panes J et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;7(10):556-585.
10. Bernstein CN et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):803-18.



## Capítulo 2

# Investigação endoscópica na doença inflamatória intestinal

Eloá Marussi Morsoletto • Luiz Gustavo de Quadros  
Fernanda de Oliveira Azôr

## INTRODUÇÃO

A ileocolonosopia desempenha papel fundamental no diagnóstico, manejo e acompanhamento das doenças inflamatórias intestinais (DII), podendo diferenciar a doença de Crohn (DC) da retocolite ulcerativa (RCU).<sup>1</sup> É útil na exclusão de diagnósticos diferenciais, na avaliação da atividade da doença e na resposta aos tratamentos, bem como permite a terapêutica de complicações como estenoses.<sup>2</sup>

É procedimento seguro e com baixa taxa de eventos adversos. Contraindicações relativas incluem megacólon tóxico e colite grave. Preparos para limpeza do cólon com fosfato sódico e uso de anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados, pois podem causar alterações de mucosa que mimetizam a DII.<sup>3</sup> Em casos de contraindicação à colonoscopia, a sigmoidoscopia flexível se torna alternativa viável para análise distal do cólon e biópsias.<sup>1</sup>

Ainda na década de 90, a importância da cicatrização da mucosa, especialmente para a DC, foi negativamente influenciada pelo arsenal terapêutico disponível na época: corticosteroides, salicilatos e antibióticos. Devido ao baixo poder de cicatrização destas medicações, os estudos mostravam que o aspecto endoscópico não se correlacionava com a

melhora clínica. O uso de corticosteroides, mesmo com confirmação da melhora endoscópica, não melhorava o prognóstico. Com a introdução de novas drogas imunossupressoras - azatioprina e metotrexato – e, posteriormente, a terapia biológica – infliximabe (e posteriormente, novos biológicos), o termo cicatrização de mucosa passou a ser fundamental e “endpoint” de estudos terapêuticos.<sup>4</sup>

Assim, a eficácia dos tratamentos com relação à cicatrização da mucosa foi uma evolução da indicação da ileocolonosopia, já que o prognóstico das doenças inclui: redução das intervenções cirúrgicas, remissão prolongada e redução do risco de câncer colorretal.<sup>5</sup>

Com a importância da avaliação da atividade inflamatória endoscópica, evoluiu-se então para a tentativa de definição mais rigorosa do termo “cicatrização da mucosa”.<sup>2</sup>

### **ECCO (Organização Europeia de Colite e Crohn) STATEMENTS 10B6**

Na ausência de uma definição formalmente validada, cicatrização da mucosa pode ser definida como ausência de ulceração da mucosa, ou com um escore CDEIS=0, ou um escore SES-CD=0. [EL3] [Voting Results:100% concordância]

Alcançar a cicatrização da mucosa com a terapêutica na DC está associado a diminuição na taxas de recaídas, de internamentos e necessidade de cirurgia. [EL2] [Voting Results: 100% concordância]

Recorrência precoce pós-operatória (escore de Rutgeert  $\geq$  i2) está associada com altas taxas de recorrência clínica e cirúrgica. [EL1]. Portanto, adaptação terapêutica deve ser considerada. [EL2] [Voting Results:100% concordância]

Na RCU, a inflamação não ultrapassa a lâmina própria – ao contrário da DC na qual o acometimento é transmural, envolvendo todo o trato gastrointestinal (TGI).<sup>2</sup>

Em casos de DC de apresentação leve, a mucosa pode estar endoscopicamente normal ou com úlceras aftoides devido à expansão do folículo linfoide. Em casos moderados a graves, as úlceras coalescem, tornando-se extensas, profundas, com as mais variadas formas,

porém frequentemente longitudinais e serpiginosas. Com a piora do quadro, ocorre edema e/ou hiperplasia de mucosa e submucosa entre as úlceras, configurando o aspecto de “pedra em calçamento” - mais comum na DC que na RCU. O mais comum é o aspecto salteado, com áreas de mucosa normal (histológica e endoscopicamente), intercaladas por segmentos com atividade inflamatória. O reto é o segmento menos afetado, com maior acometimento de cólon direito e ceco.<sup>7</sup>

A preservação do reto é clássica da DC. No entanto, em um subgrupo de pacientes com RCU isso pode ocorrer, principalmente crianças; a preservação histológica é incomum, ocorrendo em 5% dos casos ou menos. Nos casos de colangite esclerosante primária (CEP) associada a RCU, mais da metade dos pacientes pode desenvolver a doença com preservação retal, podendo representar um fenótipo diferenciado da doença.<sup>8</sup>

No que se refere à endoscopia digestiva alta (EDA), achados como úlceras aftoides, estenoses, fístulas e eritema podem ser encontrados. Podem ser concomitantes à doença distal ou a apresentação ser mais tardia.<sup>1</sup>

A resposta inicial à injúria tecidual na RCU é um aumento de fluxo sanguíneo superficial causando eritema, congestão vascular e edema. A arquitetura vascular se torna embaçada e pouco visível, como resultado do edema associado (apagamento do padrão vascular). Observamos uma granulidade fina da mucosa, devido às múltiplas pequenas elevações por edema, intercaladas por pequenas depressões das criptas colônicas, configurando o aspecto em “lixa molhada”.

A inflamação aparece de forma ascendente, mais contínua e proximal a partir da borda anal, apresentando linha demarcatória com transição abrupta da mucosa alterada para a normal.<sup>8</sup>

A ileíte isolada pode ser encontrada na doença de Crohn; já na RCU há a chamada ileíte de refluxo, em casos de pancolite, com poucos centímetros de mucosa afetada, nunca com úlceras profundas. A endoscopia digestiva alta, exames de imagem de intestino delgado e marcadores sorológicos auxiliam quando há dúvida diagnóstica.<sup>1</sup>



## COMO CLASSIFICAR?

Os sistemas de pontuação endoscópica foram desenvolvidos em testes terapêuticos para avaliar o prognóstico da doença e analisar a eficácia dos tratamentos. Há dois índices endoscópicos mais utilizados para avaliação da DC: *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) (tabela 1) e *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) (tabela 2). Ambos com boa concordância intra/interobservador.<sup>9</sup>

O CDEIS ainda é padrão ouro para medir a atividade da doença. No entanto, tem sido mais usado em ensaios clínicos, pois envolve análise da profundidade das úlceras - critério de difícil avaliação. Além disso, possui fraca associação com CDAI.<sup>9,10</sup>

**Tabela 1. Escore CDEIS**

	Íleo	Cólon direito	Cólon transversal	Cólon esquerdo + sigmoide	Recto	Total
Úlceras profundas (12 se presente, 0 se ausente)	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	Total 1
Úlceras superficiais (6 se presente, 0 se ausente)	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	Total 2
Superfície atingida pela doença (0 – 10 cm)	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	Total 3
Superfície ulcerada (0 – 10 cm)	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	_____ +	Total 4
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 = Total A						
Número de segmentos explorados (n = 1-5) n						
Total A/n = Total B						
Estenose ulcerada (3 se presente, 0 ausente) C						
Estenose não ulcerada (3 se presente, 0 se ausente) D						
Total B + C + D = CDEIS						

O valor do escore varia entre 0-44. Quanto mais elevado for o escore maior é a gravidade endoscópica da doença.

Adaptado de: De Freire e cols.<sup>4</sup>

**Tabela 2. SES-CD**

	0	1	2	3
Presença de úlcera	Nenhuma	Úlceras Aftoides (0.1 cm a 0.5 cm)	Úlceras Largas (0.5 cm a 2 cm)	Úlceras Muito largas (> 2 cm)
% Área com ulcerações	Nenhuma	< 10%	10-30%	> 30%
% Área acometida pela doença	Nenhuma	< 50%	50-75%	> 75%
Presença de estenoses	Ausente	Única, porém ultrapassada	Múltiplas, porém ultrapassadas	Não ultrapassada

SES-CD = somatória de todas as variáveis analisadas nos 5 segmentos: íleo terminal, cólon direito, cólon transverso, cólon esquerdo e reto.

	Íleo terminal	Cólon direito	Cólon transverso	Cólon esquerdo	Reto	Somatória
Presença de úlceras	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	A (máx = 15)
% Área ulcerada	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	B (máx = 15)
% Área acometida pela doença	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	C (máx = 15)
Presença de estenose	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	D (máx = 15)
Total						Total (máx = 60 PTS) (A+B+C+D)

Os seguintes parâmetros endoscópicos são analisados em cada um dos cinco segmentos (reto, sigmoide, cólon esquerdo, cólon transverso, cólon direito e íleo):

- presença ou ausência de úlceras profundas e/ou superficiais;
- porcentagem de superfície afetada/ulcerada;
- presença de estenose ulcerada/não ulcerada.

São avaliados e somados, produzindo uma pontuação de 0 a 44, onde quanto maior a pontuação, maior a gravidade da doença.<sup>9</sup>

Um escore  $< 3$  é considerado como remissão endoscópica. A redução de pelo menos 6 pontos (ou queda de 50% em alguns estudos) indica uma resposta terapêutica.<sup>11</sup>

O SES-CD simplifica o CDEIS. Avalia o tamanho da úlcera, porém não utiliza o critério de profundidade, que denota maior gravidade. Utiliza quatro variáveis: tamanho da úlcera, porcentagem de superfície ulcerada, superfície afetada e presença de estenose. A pontuação é feita por segmentos e somada de forma a dar uma pontuação que varia de 0 a 60 pontos, onde quanto maior a pontuação, maior a gravidade e o comprometimento da mucosa.<sup>9</sup> Como o CDEIS, também não tem correlação com o CDAl.

De acordo com Buchner e Lichtenstein<sup>9,10</sup>, o SES-CD mostrou ser um índice potencialmente ideal para uso prático, visto que a retirada da estenose na avaliação da escala não melhorou a resposta final, podendo servir como justificativa para a retirada do parâmetro dos índices endoscópicos. Assim como a estenose, a quantidade de segmentos analisados também não foi critério determinante, o que também reforçaria a positividade do uso futuro dessa escala por gastroenterologistas.<sup>9</sup> Além disso, é um escore mais simples, pois requer menos cálculos.

O consenso da *International Organization of the Study of Inflammatory Bowel Disease* (IOIBD) definiu a resposta endoscópica na DC como uma diminuição na SES-CD ou CDEIS em mais de 50%; enquanto a remissão endoscópica é definida como um escore SES-CD de 0-2.<sup>12</sup>

Permanece a dúvida sobre os limites ideais para mudança mínima clinicamente significativa dos parâmetros. Sem esse dado, conforme as diretrizes do STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) considera-se para remissão endoscópica a ausência ou não de úlceras.<sup>9</sup>

O escore de Rutgeerts (tabela 3) foi elaborado visando estimar a recidiva após anastomose ileocolônica. Artigos atuais mostram concordância intra e interobservador, é um escore usado em diversos ensaios clínicos. É simples, avaliando a extensão, tipo e número de lesões (úlceras) encontradas na anastomose e neoíleo terminal. Em graus i0 e i1 a recorrência é baixa. Em graus mais graves - i3 e i4 – a recidiva clínica pode chegar

a 100% em quatro anos. Possui algumas limitações, devido ao componente de subjetividade entre erosões/úlceras aftoides e úlceras maiores; paralelamente, não leva em conta as lesões colorretais e a friabilidade da mucosa ileal e seu caráter inflamatório e cicatricial. A ileocolonosco-  
pia pós-cirúrgica é recomendada 6 a 12 meses após, pois os resultados influenciam a decisão terapêutica.<sup>11</sup> O IOIBD considera como remissão endoscópica pós-cirúrgica os graus i0 e i1.<sup>12</sup>

### **Tabela 3. Escore de Rutgeerts (doença de Crohn recorrente pós-operatória)**

I0: sem úlceras aftoides
I1: < 5 úlceras aftoides
I2: > 5 úlceras aftoides com mucosa normal entre elas ou área sem lesões grandes ou lesões confinadas à anastomose ileocolônica (< 1 cm de extensão)
I3: Iléite aftoide difusa, com mucosa inflamada difusamente
I4: Inflamação difusa com úlceras maiores, nódulos e/ou estenose

Na RCU define-se como remissão a ausência de friabilidade, de ulcerações e o retorno do padrão vascular normal.<sup>13</sup>

A classificação de Montreal descreve a distribuição tanto na DC quanto na RCU com excelente concordância interobservador. Na RCU, a classificação inclui:

- a) E1: proctite;
- b) E2: RCU esquerda distal à flexura esplênica e
- c) E3: RU extensa estendendo proximal à flexura esplênica.

Cerca de 30% a 50% dos casos têm doença restrita ao reto e sigmoide no momento inicial de diagnóstico; 20% a 30% possuem colite esquerda e 20% pancolite.

Já para a DC de Crohn, a classificação de Montreal inclui a idade no momento do diagnóstico, bem como a localização e comportamento da doença.

Em 1955, Truelove e Witts elaboraram um dos primeiros escores endoscópicos, que avaliava o padrão da mucosa na RCU ativa. O escore analisava a mucosa do reto e sigmoide. Desde então, diversos escores foram sendo construídos em ensaios clínicos, são eles: escore de Baron, escore de Baron modificado, Powell-Tuck Index, UC Disease Activity Index (UCDAI), o Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) e o subescore endoscópico de Mayo (tabela 4).<sup>14</sup>

**Tabela 4. Subescore endoscópico de Mayo**

Normal (0)	Sem sinais inflamatórios
Leve (1)	Eritema
Moderado (2)	Friabilidade, erosões
Severo (3)	Sangramento espontâneo, ulcerações

O UCDAI foi desenvolvido em um estudo com placebo. Compõe-se de uma escala de 4 graus (0 a 3) avaliando três achados endoscópicos: friabilidade, exsudação e hemorragia espontânea.<sup>14</sup>

O subescore endoscópico de Mayo é o mais utilizado em ensaios clínicos e aceito globalmente. Avalia em uma escala de 4 pontos (0 a 3). Um subescore endoscópico de 0 ou 1 é considerado cicatrização de mucosa, com pequena probabilidade de colectomia. O escore de Mayo também avalia a frequência de evacuações, sangramento retal, os achados endoscópicos e avaliação global (incluindo dor abdominal, achados de exame físico, dentre outros).<sup>15</sup>

Já o UCEIS classifica três achados endoscópicos na parte mais afetada do cólon: padrão vascular, sangramento, erosões e úlceras. Foi então simplificado para 8 pontos: a) erosões e úlceras (0 a 2); b) padrão vascular (0 a 2) e sangramento (1 a 4), com concordância interobservador, excluindo a friabilidade da avaliação. A extensão da doença não é avaliada, pois o escore foi desenvolvido com retossigmoidoscopia flexível e não com colonoscopia. Ainda não é amplamente utilizado. A remissão tem como objetivo um número igual ou menor que 1. Esse escore mostra forte correlação com os desfechos relatados pelos pacientes.<sup>14</sup>

Atualmente, existem diversos aplicativos para celular com os escores endoscópicos, visando acelerar os cálculos até então demorados. Podemos citar o IGBD Scores® e o Gdii calc® disponíveis para download gratuito.

## ONDE BIOPSIAR?

A biópsia da mucosa é etapa primordial na avaliação endoscópica. A análise correta na primeira colonoscopia realizada é de suma importância, pois, iniciada terapia medicamentosa, a diferenciação entre a RCU e DC pode se tornar ainda mais difícil.<sup>3</sup>

Características histológicas de inflamação crônica auxiliam no diagnóstico das DII. Distorção arquitetural, aumento de celularidade na lâmina própria e plasmocitose basal sugerem cronicidade, assim como metaplasia de células de Paneth em cólon esquerdo. Áreas de mucosa normal micro e macroscopicamente em meio a mucosa afetada sugerem o diagnóstico de DC.<sup>3</sup>

A ausência de inflamação endoscópica nem sempre indica ausência de inflamação histológica. Cerca de 1/3 das biópsias de mucosa aparentemente cicatrizada pode conter inflamação histológica vigente.<sup>11</sup>

O granuloma epitelióide - apesar de sugerir DC - não é patognomônico da doença, podendo estar presente tanto em RCU com lesão de criptas quanto na tuberculose ou em infecções fúngicas e bacterianas, dentre outras. Já o granuloma de lâmina própria, sem associação à lesão de cripta, corrobora o diagnóstico de DC. Porém, são detectados apenas em 13,6% a 55,6% das biópsias.<sup>3</sup> Os granulomas não caseosos são encontrados em menor frequência nas úlceras maiores, devido a obliteração dos elementos celulares epitelióides de onde os granulomas surgem.<sup>7</sup>

No exame de investigação inicial, biópsias devem ser obtidas tanto do tecido afetado quanto do endoscopicamente sem alterações, em frascos separados conforme os segmentos. São necessárias ao menos duas biópsias de cinco regiões: íleo terminal, cólon direito, cólon transverso, cólon esquerdo e reto. As taxas de detecção de granuloma se elevam quando as biópsias são feitas na borda das úlceras menores ou das erosões.<sup>3</sup>

Nos pacientes pediátricos, a DC de trato superior isolada é mais comum, sendo a EDA recomendada na avaliação inicial, mesmo sem sintomas. Já em adultos, apesar de acometer até 16% dos pacientes, o exame só é indicado quando há sintomatologia, como perda de peso, náuseas e vômitos. Na suspeita de DII, duas biópsias devem ser colhidas de esôfago, estômago e duodeno. É útil na diferenciação com a doença celíaca que pode apresentar quadro clínico semelhante.<sup>1</sup>

No que se refere ao rastreio e vigilância do câncer colorretal (CCR), a colonoscopia deve ser iniciada - tanto na DC quanto na RCU - oito anos após o diagnóstico. Nos casos de colangite esclerosante primária associada (CEP), o exame é recomendado anualmente a partir do diagnóstico, devido ao alto risco de CCR deste grupo. A prática de biópsias aleatórias vem sendo substituída pela biópsia direcionada com a evolução da tecnologia dos endoscópios. As recomendações do Consenso Internacional (SCENIC) destacam como recomendações o uso de cro-moendoscopia com biópsia direcionada no lugar das biópsias aleatórias e uso de aparelhos de alta definição ao invés dos endoscópicos de definição padrão.<sup>1</sup>

### COMO DESCREVER O LAUDO?

A distinção entre DC e RCU pode ocorrer em até 85%, com grande impacto futuro no tratamento clínico e cirúrgico.<sup>8</sup> Atualmente não existe consenso sobre a forma correta de descrição do laudo.<sup>16</sup> Sendo a diferenciação diagnóstica crucial para nortear a terapêutica, torna-se cada vez mais necessária a padronização dos laudos - principalmente no primeiro exame antes da introdução de medicações que possam vir a “mascarar” e confundir a análise criteriosa em exames posteriores.

Antes mesmo do laudo descritivo, é de fundamental importância a ileocolonoscopia bem realizada. Tempo mínimo de exame, preparo eficiente dos cólons e técnica correta de inserção do aparelho são alguns dos fatores determinantes para o sucesso do exame.

Como sugestão dos autores, o ideal seria incluir os seguintes itens na descrição do laudo:

1. Tipo de anestesia
2. Condições de preparo – Escala de Boston ou descrição detalhada sobre o preparo
3. Motivo da solicitação do exame com as queixas importantes do paciente ou suspeita diagnóstica do médico que o solicitou.
4. Avaliação perianal: alterações perianais como visto anteriormente podem ser determinantes na diferenciação das DII
5. Divisão do laudo por seguimentos colônicos. Descrever os achados por segmento de proximal para distal, relatando a retirada do aparelho, momento em que o exame da mucosa deve ser detalhadamente realizado. Descrever a distância que foi percorrida no íleo terminal e, na ausência de intubação ileocecal, relatar. Nos casos de RCU, relatar o limite entre a mucosa sem alterações e a afetada.
6. Descritivos por segmento sobre extensão afetada pela doença, extensão ulcerada, tamanho e profundidade das úlceras, estenoses ulceradas ou não ulceradas e transpostas ou não com aparelho convencional
7. Conclusão – Incluir os escores endoscópicos – CDEIS ou SES-CD / Mayo / Rutgeerts
8. Procedimentos realizados

Quanto aos descritores usados, deve-se detalhar de forma sucinta. Ao descrever uma úlcera, recordar dos escores e sua aplicabilidade. Detalhar o tamanho, formato - se superficiais e profundas - e a porcentagem de área acometida pela doença e pelas úlceras. Já as estenoses, devem ser avaliadas como ulceradas ou não ulceradas, ultrapassadas ou não pelo colonoscópio. É importante usar os descritores que possam ser posteriormente aplicados dentro dos principais escores.



## REFERÊNCIAS

1. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology* 2018;24(35):4014-4020.
2. Pagnini C et al. Endoscopic scores for inflammatory bowel disease in the era of 'mucosal healing': Old problem, new perspectives. *Digestive And Liver Disease* 2016;48(7):703-708.
3. Shergill AK et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015;81(5):1101-1121.
4. Freire PAV, Portela F, Sofia C. Escores endoscópicos na doença de Crohn. *Rev Port Coloproct* 2017;3(7):126-134.
5. Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointestinal Endosc.* 2012 jun 16; 4(6):201-211.
6. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(12):982-1018.
7. Gajendran M et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 2018;64(2):20-57.
8. Fausel RA, Kornbluth A, Dubinsky MC. The first endoscopy in suspected inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2016;26(4):593-610.
9. Buchner AM, Lichtenstein GR. Editorial: endoscopic scoring systems in Crohn's disease for evaluation of responsiveness to treatment. *The American Journal of Gastroenterology*, 2017;112(10):1593-1595.
10. Lichtenstein GR et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, 2018;113(4):481-517.
11. Ruiz MA, Kaiser Junior RL, Quadros LG. Terapia celular na doença de Crohn. São José do Rio Preto: Dlr Serv Ltda, 2018. 427 p.
12. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ et al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut* 2016;65:1447-55.
13. Tontini GE, Bisschops R, Neumann H. Endoscopic scoring systems for inflammatory bowel disease: pros and cons. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2014;8(5):543-554.
14. Sturm A et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018;13(3):273-284.
15. Clark C, Turner J. Diagnostic modalities for inflammatory bowel disease. *Surgical Clinics of North America*, 2015;95(6):1123-1141.
16. Devlin SM et al. Recommendations for quality colonoscopy reporting for patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2016;22(6):1418-1424.

## Capítulo 3

# Avaliação radiológica na doença inflamatória intestinal: quando e com qual método?

Marjorie Argollo  
Guilherme Bertoldi

### INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), incluindo a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCUI), são condições inflamatórias crônicas e progressivas do trato gastrointestinal, que podem levar a um dano tecidual cumulativo, com impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados.<sup>1,2</sup>

Atualmente, a ileocolonosopia permanece como método padrão ouro para o diagnóstico e avaliação da atividade inflamatória nos pacientes com DII.<sup>3,4</sup>

A remissão endoscópica na doença de Crohn é definida como ausência de úlceras à colonoscopia e na retocolite ulcerativa como ausência de friabilidade e ulcerações (como definido pelo Subescore Endoscópico de Mayo  $\leq 1$ ).

Atingir a remissão endoscópica é considerada como um dos objetivos terapêuticos a ser alcançados nas DII e deve ser avaliada entre 3 a 6 meses na RCUI e entre 6 a 9 meses na DC, após otimização terapêutica.<sup>5</sup> Entretanto, a ileocolonosopia é um procedimento invasivo, de custo elevado e pouco tolerado pelos pacientes, com necessidade de preparo intestinal e sedação, o que pode limitar o seu uso no monitoramento da

DII, além de apresentar risco elevado de perfuração intestinal e sangramento, em casos de atividade inflamatória grave.<sup>6,7</sup>

Além disso, a DC pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, com elevada prevalência de acometimento em segmentos do intestino delgado, podendo evoluir com dano tecidual transmural e ocorrência de complicações extraluminais associadas, como fístulas com outras estruturas intra-abdominais e abscessos.

Achados de hipertrofia mesenterial e linfonodomegalias, adjacentes às áreas de inflamação intestinal, não são incomuns e podem também auxiliar na interpretação e monitoramento da atividade inflamatória na DC. Nesses casos, a ileocoloscopia isolada não é capaz de avaliar a extensão da doença ou ainda de identificar complicações extraluminais, sendo mandatória a complementação diagnóstica com exames seccionais de imagem.<sup>8,9</sup>

Atualmente, a enterografia por ressonância nuclear magnética (ERM) firmou-se como método de referência para avaliação de segmentos do intestino delgado, monitorização da atividade inflamatória e identificação de complicações, em contraste com a enterografia por tomografia computadorizada (ETC), na qual há necessidade de exposição à radiação ionizante. No entanto, a ERM é um método menos acessível, de custo elevado, com elevado consumo de tempo para a sua realização e interpretação.<sup>3</sup>

A ecografia intestinal (EI) surge como um método complementar de imagem, ampliando o arsenal de tecnologia complementar na abordagem diagnóstica e monitoramento de pacientes com DC e RCUI.<sup>10,11</sup>

## UTILIZAÇÃO DOS MÉTODOS DE IMAGEM

Nesse contexto, surge a necessidade de novas técnicas menos invasivas e de amplo acesso para auxiliar no diagnóstico e seguimento de pacientes com DII. A ecografia intestinal é um método não invasivo,

de baixo custo, acessível e que pode ser realizada pelo médico assistente, permitindo avaliação em tempo real em relação ao diagnóstico e atividade inflamatória nas DII.<sup>12</sup>

Consideram-se como os principais objetivos dos exames de imagem na avaliação da DC: auxílio no diagnóstico, na definição do local e a extensão das lesões (cartografia das lesões), avaliação da atividade inflamatória da doença, detecção de complicações e auxílio na avaliação da resposta terapêutica.

Dentro do arsenal radiológico utilizado na avaliação/diagnóstico de DC pode-se citar:

1. Radiologia convencional/contrastada
2. Ecografia intestinal (EI)
3. Tomografia computadorizada (TC)
4. Ressonância magnética (RM)

O raio X simples de abdome era um exame rotineiro na abordagem de pacientes com DII em emergências, sendo utilizado dentro de uma rotina de abdome agudo, com o objetivo principal de identificar complicações perforativas ou obstrutivas. Entretanto, ele foi sendo gradativamente substituído pelo ultrassom abdominal e pela TC, principalmente com a introdução das TCs com baixa dose de radiação.<sup>33</sup>

Contudo, em lugares nos quais esses métodos não estão disponíveis, o raio X deve continuar sendo realizado. Não possui indicação em outras situações não emergenciais, devido à dificuldade em detectar a localização e a presença de atividade da doença.<sup>34</sup>

Os métodos radiológicos mais empregados no estudo do trato digestório eram o trânsito delgado e clister opaco; porém, devido a limitações com relação à avaliação do comprometimento extramucoso da doença, essas técnicas são cada vez menos empregadas nos dias atuais. Portanto, na atualidade, os métodos seccionais de imagem (ultrassonografia intestinal - USI, enterografia por tomografia computadorizada - ETC e por ressonância magnética - ERM) são os métodos empregados nas diversas

etapas do manejo dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal, conforme abaixo.

### **Diagnóstico**

De acordo com as recomendações de consensos internacionais, os métodos seccionais de imagem devem ser realizados no diagnóstico de doença inflamatória intestinal. Em pacientes com suspeita de doença de Crohn, duas perguntas devem ser feitas: Este paciente tem doença de Crohn? e Qual a sua localização e severidade?.<sup>35</sup>

### **Ecografia intestinal**

Técnicas acuradas, amplamente acessíveis e não invasivas para a diferenciação entre doença inflamatória intestinal e condições não inflamatórias são atualmente limitadas. Tal abordagem traz como benefício reduzir o tempo no retardo diagnóstico e poupar o uso indiscriminado de métodos complementares endoscópicos.<sup>13</sup>

Um estudo prospectivo conduzido por Novak et al. teve como objetivo avaliar o uso da ecografia intestinal realizado pelo gastroenterologista assistente como método diagnóstico para detecção de inflamação intestinal luminal comparada ao exame “padrão ouro” de ileocolonosopia em 58 pacientes com sintomas de diarreia e/ou dor abdominal.<sup>14</sup> No geral, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para diagnóstico de doença inflamatória intestinal nessa população de pacientes foram de 80%; 97,8%; 88,9% e 95,7%; respectivamente, destacando a ecografia intestinal realizada à beira do leito como método acurado para detecção de inflamação intestinal luminal.

Uma meta-análise de estudos prospectivos comparou a acurácia de diferentes exames seccionais de imagem, como a ecografia intestinal (EI), ressonância magnética (RNM), tomografia computadorizada (TC) e tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) para o diagnóstico de doença inflamatória intestinal.<sup>15</sup> No total, 33 estudos e 1.406 artigos foram incluídos para análise final. A sensibilidade média

estimada para o diagnóstico de DII baseada por paciente foi alta e sem diferença significativa entre os métodos de imagem analisados: 89,7%, 93,0%, 87,8% e 84,3% para EI, RNM, cintilografia e TC, respectivamente. A especificidade média estimada por paciente foi de 95,6% para EI, 92,8% para RNM, 84,5% para cintilografia e 95,1% para TC. A sensibilidade média estimada por segmento intestinal foi de 73,5% para EI, 70,4% para RNM, 77,3% para cintilografia e 67,4% para TC. A especificidade média estimada por segmento intestinal foi de 92,9% para EI, 94,0% para RNM, 90,3% para cintilografia e 90,2% para TC.

Calabrese et al. reportaram que a ecografia intestinal mostrou 79,7% de sensibilidade e 96,7% de especificidade para o diagnóstico de doença de Crohn suspeita, com uma sensibilidade de 89% e especificidade de 94,3% na avaliação de pacientes com doença de Crohn confirmada, reforçando a utilização da EI como método de imagem acurado e confiável na avaliação inicial da doença de Crohn.<sup>16</sup>

### ***Enterografia por TC ou RM***

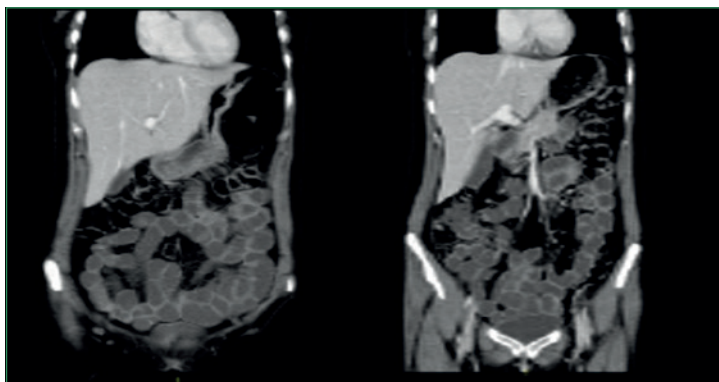
A acurácia diagnóstica da entero-TC na identificação de doença inflamatória em atividade, extensão do envolvimento intestinal, presença de doença extraluminal e remissão da doença é semelhante à enterografia por RM (entero-RM),<sup>36-38</sup> porém com a desvantagem de utilizar radiação ionizante.

Os dois métodos permitem:

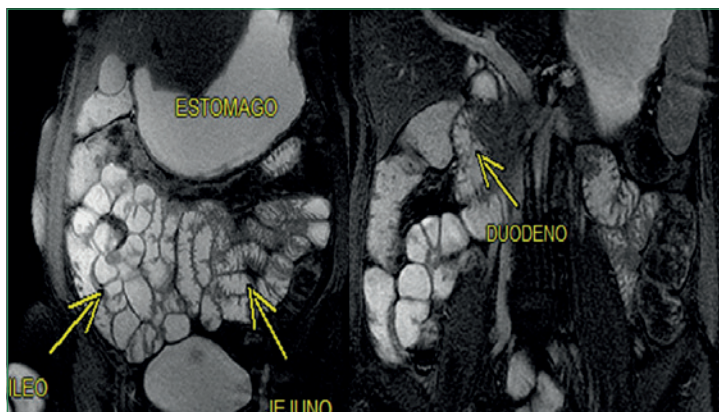
- estabelecer os segmentos intestinais acometidos, precisando o local e a extensão das lesões;<sup>39</sup>
- diagnóstico das alterações parietais transmuralis;<sup>39</sup>
- diagnóstico das alterações extraintestinais mesentéricas e peritoneais.<sup>39</sup>

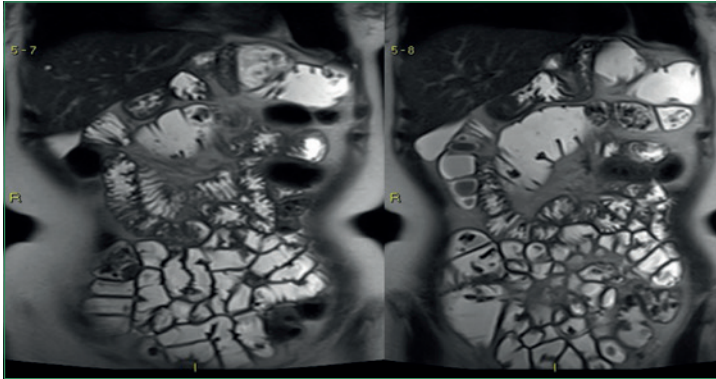
Um estudo multicêntrico do Reino Unido com 284 pacientes diagnosticados ou suspeitos de recidiva de doença de Crohn mostrou que o ERM tinha sensibilidade significativamente maior para a extensão da doença

do intestino delgado (presença e localização) em comparação com o EI (80% vs. 70%, respectivamente). ERM também teve especificidade significativamente maior do que EI (95 vs 81%, respectivamente). Para detectar a presença de doença do intestino delgado, independentemente da localização, a sensibilidade dos EI foi de 92%, em comparação com 97% para ERM. A sensibilidade para a doença de delgado ativa foi significativamente maior para ERM do que para o EI (96% vs. 90%).<sup>40-45</sup>



Entero-TC reconstrução coronal, fase venosa: distensão satisfatória do delgado.





Enterorressonância - Cortes coronais ponderados em T2.

### **Atividade da doença**

Até recentemente, o controle sintomático da doença bastava como parâmetro terapêutico em pacientes com DII; entretanto, os objetivos terapêuticos na DII expandiram-se e em 2015 o consenso STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease) foi sugerido por um grupo de especialistas em DII e iniciativa da IOBD (International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Diseases).

Nesse consenso, alvos terapêuticos para o monitoramento e seguimento de pacientes com DII foram definidos e preconizam na doença de Crohn a remissão clínica, laboratorial e endoscópica e/ou radiológica (remissão transmural) após seis a nove meses da otimização terapêutica, conceitos enfatizados também pelo estudo CALM.<sup>5,17</sup>

Nos pacientes com retocolite ulcerativa, objetivos bem definidos também foram sugeridos e mais recentemente ampliados e direcionados para atingir a remissão endoscópica acompanhada de uma melhora também nos parâmetros histológicos, reavaliadas após três a seis meses da otimização do tratamento.<sup>18</sup> Pacientes que conseguem atingir tais alvos terapêuticos evoluem melhor a longo prazo, com menores taxas de hospitalizações, necessidade de cirurgia, além de outras complicações associadas.<sup>19,20</sup>



Panés et al. conduziram uma meta-análise de 68 publicações para acessar o uso de diferentes técnicas seccionais de imagem (EI, ERM e ETC) na avaliação da atividade inflamatória em pacientes com DC, concluindo que todos os métodos de imagem avaliados apresentaram boa acurácia, exibindo sensibilidade e especificidade semelhantes, para identificar e classificar a atividade inflamatória da doença, detectar a presença de complicações associadas, oferecendo benefício para o seguimento e monitoramento da progressão da doença.<sup>21</sup>

Mais recentemente, Allocca et al. comprovaram a equivalência entre a realização da EI isolada versus a realização da ileocolonosopia juntamente com a ERM na avaliação de pacientes com diagnóstico de DC impactando na tomada de decisão pelo médico assistente.

O mesmo grupo de autores investigou o uso da EI no monitoramento da atividade inflamatória em pacientes com RCU, comparado à atividade inflamatória endoscópica de acordo com o subescore endoscópico de Mayo.<sup>11</sup> A presença de espessamento de parede acima de 3 mm com padrão prevalentemente hipoecogênico, hipervascularização de acordo com os critérios de Limberg e linfonodomegalia, estiveram correlacionadas com atividade endoscópica 2-3 de Mayo, com elevada acurácia para detecção de inflamação ativa.

Um estudo de Samuel et al. avaliou pacientes com DC com enterografia por TC e ileocolonosopia. Do grupo de pacientes com resultados normais de ileoscopia, 53,7% desses pacientes apresentavam DC ativa no intestino delgado. O exame ileoscópico pode, portanto, falhar no DC do íleo distal, pois a doença pode pular o íleo terminal ou estar confinada à porção intramural da parede do intestino e do mesentério.<sup>46</sup>

ETC e ERM são usadas para avaliar o intestino delgado. Ambas as técnicas podem estabelecer a extensão e atividade da doença com base na espessura da parede e aumento do realce de contraste intravenoso.<sup>47</sup>

A avaliação da DC inclui tanto o intestino quanto os tecidos circundantes, já que a doença geralmente se inicia na mucosa e se estende para

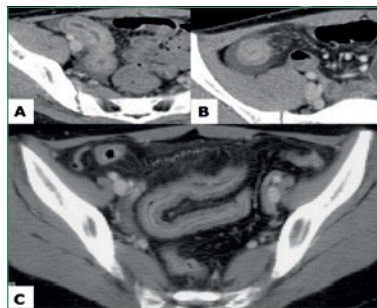
toda a parede do intestino, potencialmente envolvendo as estruturas perientérica (gordura mesentérica ou órgãos adjacentes).<sup>48,49</sup>

Tanto a TC como a RM são capazes de avaliar a extensão do acometimento intestinal, assim como, com alta acurácia, definir os fenótipos de apresentação da doença, como inflamatório (não estenosante e não fistulizante), estenosante e penetrante/fistulizante. Essa classificação visa obter uma correspondência com as classificações de Viena e Montreal, podendo ser usada para decisões terapêuticas, como tratamento medicamentoso, intervenção através de dilatação com balão, enteroplastias ou ressecções.<sup>48,49</sup>

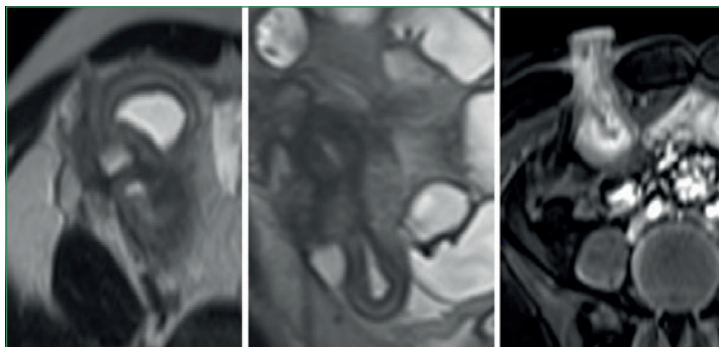
Os critérios de atividade inflamatória utilizados na interpretação dos exames seccionais de imagem (ERM e ETC) estão demonstrados no quadro abaixo, e servem para avaliar o dano estrutural cumulativo e também a presença de atividade inflamatória, aspectos estes que contribuem para definição da eficácia da terapêutica adotada.

### Quadro 1. Critérios de atividade inflamatória – ERM e ETC

Aguda	Crônica
Espessamento parietal (> 3 mm)	Espessamento parietal (> 3 mm)
Realce estratificado da parede	Realce homogêneo ou tardio da parede
Densificação/obliteração de planos adiposos mesentéricos	Proliferação fibroadiposa mesentérica
Ulcerações, fistulas, coleções	Estenoses fixas/dilatação a montante
Linfonomegalias mesentéricas	



Enterotomografia - Cortes axiais após a injeção de contraste endovenoso, demonstrando espessamento parietal (A), densificação mesentérica (B) e realce estratificado (C).



Enterorressonância - Cortes axiais ponderados em T2 demonstrando espessamento parietal com edema da submucosa (A e B) e cortes axiais ponderados em T1 pós-contraste com realce estratificado (C).

### **Resposta à terapia**

De acordo com as recomendações atuais para o acompanhamento de pacientes com DII, faz-se necessária reavaliação do status inflamatório após otimização terapêutica entre três a seis meses nos casos de RCUI e seis a nove meses nos casos de DC.<sup>5</sup> Apesar da ileocoloscopia representar o método de escolha para avaliação da resposta terapêutica, os métodos seccionais de imagem vêm ganhando espaço para esta avaliação.

Kotze et al., em um estudo prospectivo, comprovaram o uso da EI como alternativa acurada para acessar e definir remissão da doença de forma objetiva, com normalização das alterações radiológicas, em pacientes com DII tratados com vedolizumabe.<sup>22</sup>

Um outro estudo utilizando exame ecográfico contrastado, CEUS (contrast enhanced ultrasound), demonstrou que as alterações nos parâmetros da microvasculatura mural intestinal foram estatisticamente significativas em pacientes respondedores ao tratamento com vedolizumabe, comparados àqueles não respondedores.<sup>23</sup>

Resultados do estudo STARDUST, ainda em andamento, avaliando a estratégia do “treat-to-target” guiada por achados na ecografia intestinal comparada à estratégia baseada em critérios clínicos e laboratoriais, em pacientes com DC tratados com 5-aminosalicilato, devem fornecer informações relevantes ao tema, fortalecendo a EI como técnica acurada e objetiva para o monitoramento da resposta terapêutica em pacientes com DII. (<https://clinicaltrials.gov>; NCT03107793).

Apesar de dispormos de diversos escores de avaliação de atividade inflamatória e resposta terapêutica utilizando os métodos de imagem, principalmente a ERM,<sup>50</sup> preconiza-se que a análise seja objetiva e prática, com critérios subjetivos quanto a modificação dos padrões inflamatórios e severidade, graduando em alterações leves, moderadas ou severas. É importante salientar que para avaliação de resposta terapêutica, é preciso comparar exames semelhantes, ou seja, ETC com ETC ou ERM com ERM.<sup>51</sup>

## **Complicações**

As complicações são comumente observadas nos pacientes que apresentam lesões mais severas e principalmente naqueles com fenótipo de doença penetrante. Elas podem ser divididas em estenoses, seja ela inflamatória ou fibrótica, fístulas e coleções. Em muitas situações, as complicações se apresentam com quadro de abdome agudo, associado a alterações clínico-laboratoriais, que devem ser investigadas prontamente, preferencialmente com métodos seccionais de imagem com execução mais rápida, ou seja, ultrassonografia e tomografia computadorizada. Em pacientes que se apresentam estáveis clinicamente, porém com suspeita de complicações, podemos utilizar as modalidades diagnósticas previamente descritas, ou seja, EI, ETC e ERM.

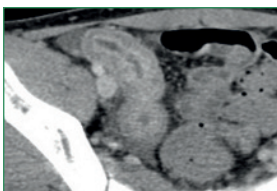
### **Estenoses - inflamatória e fibrótica**

As estenoses se caracterizam como redução no diâmetro da luz intestinal, podendo ser causadas por edema da parede, observado nos casos

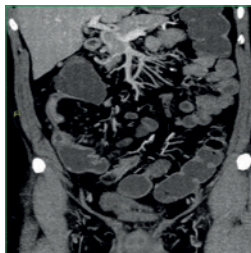
de enterite aguda, na maioria das situações apresentando resposta/resolução com terapia medicamentosa, ou por substituição do tecido normal das paredes das alças por fibrose, o que constitui uma modificação irreversível, necessitando na maioria das vezes de intervenções cirúrgicas ou endoscópicas.

Parente et al. demonstraram uma sensibilidade e especificidade da EI para detectar a presença de lesões estenosantes em pacientes com DC entre 79%-100% e 98%-100%, respectivamente.<sup>26</sup>

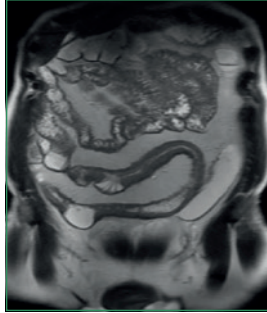
Apesar da capacidade de identificar a presença de estenose, a ecografia intestinal, assim como os outros métodos de imagem seccionais, ainda não permite a diferenciação entre estenoses inflamatórias ou fibróticas.<sup>27</sup> Portanto, diversos estudos visam comprovar o uso da ecografia intestinal em conjunto com a elastografia para distinguir estenoses prevalentemente inflamatórias daquelas prevalentemente fibróticas, implicando assim diretamente o manejo terapêutico (otimização do tratamento clínico ou indicação cirúrgica).<sup>28-30</sup>



Enterotomografia - Estenose inflamatória envolvendo segmento de íleo.



Enterotomografia - Corte coronal pós-contraste com estenose do cólon ascendente.



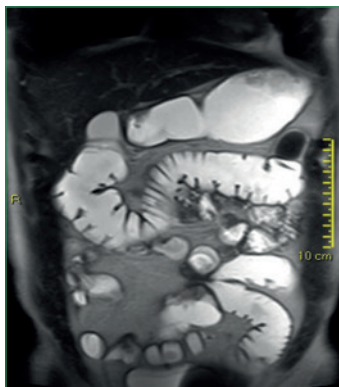
Enterorressonância - Corte coronal ponderado em T2, com extenso segmento de íleo distal estenosado, apresentando hipossinal da parede (tecido fibroso) - Dr. Matteo Baldisserotto.

### ***Fístulas e abscessos***

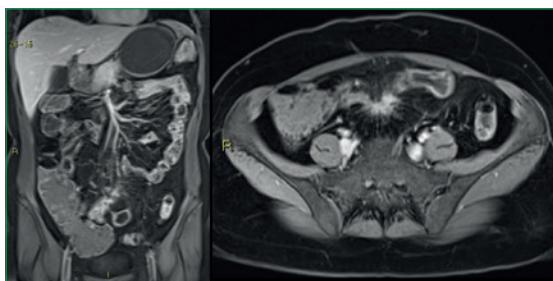
No padrão penetrante/fistulizante, é possível identificar a ulceração mucosa profunda estendendo-se além dos limites da serosa, para a gordura mesentérica adjacente, podendo ser em fundo cego ou se comunicar com outra estrutura, caracterizando um trajeto fistuloso (por exemplo, entero-entérica, enterocólica, enterocutânea, enterovesical).<sup>48,49</sup> A doença penetrante também pode acarretar a formação de abscessos mesentéricos.



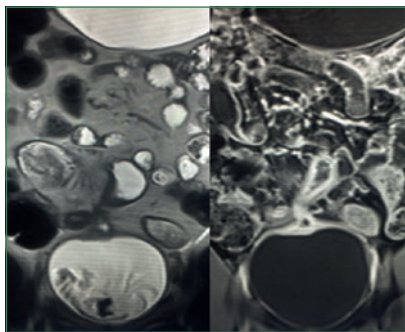
Enterorressonância - Corte axial demonstrando trajetos fistulosos entre alças de íleo distal.



Enterorressonância - Corte coronal ponderado em T2, com fístula ileossigmoideana.



Enterorressonância - Cortes coronal (A) e axial (B) ponderados em T1 pós contraste, demonstrando microabscessos no mesentério.



Enterorressonância - Cortes coronais demonstrando fístula ileovesical.

A acurácia diagnóstica para detecção de fístulas intracavitárias pela ecografia intestinal foi avaliada em 4 estudos incluindo um total de 99 lesões no intestino delgado ou cólon em 216 pacientes, com uma sensibilidade e especificidade entre 67% a 87% e 90% a 100%, respectivamente.

Resultados ajustados de 3 estudos mostraram sensibilidade de 74% (intervalo de confiança de 95%; 67%-79%) e especificidade de 95% (intervalo de confiança de 95%; 91%-97%).<sup>21</sup>

O valor da ecografia intestinal para detecção de abscesso intracavitário em pacientes com DII foi avaliado em 3 estudos utilizando a cirurgia como referência, incluindo um total de 42 lesões em 242 pacientes. A sensibilidade para o diagnóstico de abscesso variou entre 81% a 100%, com especificidade entre 92% a 94%.<sup>21</sup>

No estudo conduzido por Gasche et al., a presença de abscesso intra-abdominal foi corretamente identificada em 9/9 pacientes e excluída em 22/24 pacientes (sensibilidade de 100% e especificidade de 92%).<sup>31</sup>

### **Dano estrutural**

Dano tecidual na DC é descrito como a presença de complicações irreversíveis e cumulativas avaliadas pelo índice de Lèmman.<sup>1</sup> O diagnóstico precoce e tratamento adequado respeitando a janela de oportunidade constitui atualmente um dos objetivos no manejo desses doentes.

Um estudo prospectivo de 142 pacientes avaliando a presença e gravidade de atividade inflamatória pelos índices de MaRIA (RNM) e Lèmman (RNM + exame endoscópico) mostrou que 4 em cada 10 pacientes apresentam já no momento do diagnóstico de DC alguma complicação com dano intestinal, associados a pior evolução da doença a longo prazo.<sup>32</sup>

Rispo et al., avaliando de maneira prospectiva um total de 71 pacientes com DC, comprovaram elevada concordância entre as técnicas de RNM e ecografia intestinal na avaliação e quantificação de dano tecidual pelo escore de Lèmman.



## CONCLUSÕES

Os exames seccionais de imagem guiados por tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e ecografia constituem modalidades de imagem valiosas e complementares à ileocolonosopia na avaliação de alterações murais das alças intestinais e extramurais necessárias para o diagnóstico e monitoramento de pacientes com doença inflamatória intestinal, auxiliando no manejo terapêutico e prevenção de progressão da doença.

## CASO CLÍNICO

Paciente feminina, 31 anos, com doença de Crohn em íleo terminal em atividade clínica e laboratorial, encaminhada para avaliação e otimização terapêutica.

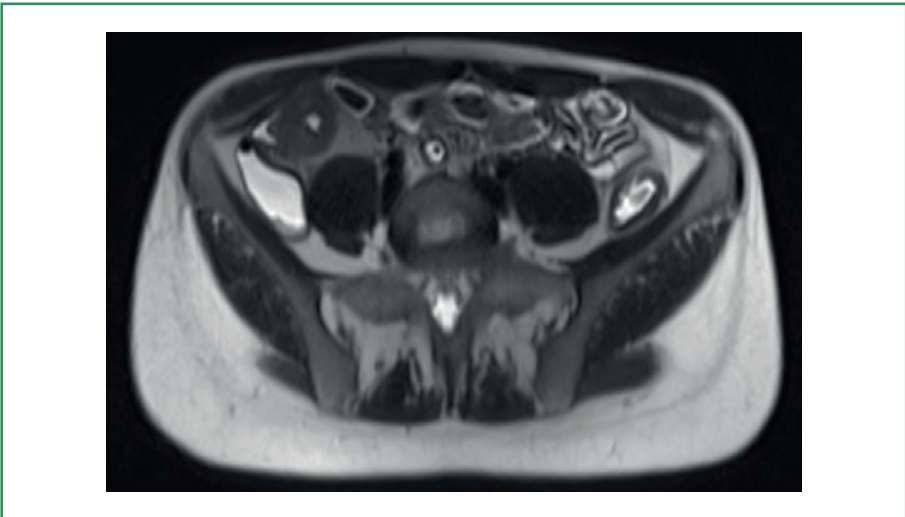
**Figura 1. Ecografia intestinal com sinais de atividade em íleo terminal. Espessamento de parede (7 mm) prevalentemente hipocogênica, estendendo-se por cerca de 12 cm, associada à hipertrofia mesenterial.**



**Figura 2. Ecografia intestinal com presença de hipervascularização ao power doppler estendendo-se por toda a parede e mesentério (Limberg 4).**



**Figura 3. Entero-RNM com achados similares aos descritos pela EI. Espessamento parietal de alça em íleo terminal (8 mm), estendendo-se por cerca de 15 cm com leve dilatação de alças a montante.**



**Figura 4. Ileocolonosopia com evidência de úlceras em íleo terminal.**



## REFERÊNCIAS

1. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1415–22.
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
3. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25.
4. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun;11(6):649–70.
5. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015;110(9):1324–38. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2015.233>
6. Damore LJ 2nd, Rantis PC, Vernava AM 3rd, Longo WE. Colonoscopic perforations. Etiology, diagnosis, and management. *Dis Colon Rectum*. 1996 Nov;39(11):1308–14.
7. Eckardt VF, Gaedertz C, Eidner C. Colonic perforation with endoscopic biopsy. *Gastrointest Endosc*. 1997 Dec;46(6):560–2.
8. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Jul;8(4):244–50.
9. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019 Feb;13(2):144–64.
10. Allocca M, Fiorino G, Bonifacio C, Furfaro F, Gilardi D, Argollo M, et al. Comparative accuracy of bowel ultrasound versus magnetic resonance enterography in combination with colonoscopy in assessing Crohn's disease and guiding clinical decision-making. *J Crohns Colitis*. 2018 Jul;
11. Allocca M, Fiorino G, Bonovas S, Furfaro F, Gilardi D, Argollo M, et al. Accuracy of humanitas ultrasound criteria in assessing disease activity and severity in ulcerative colitis: a prospective study. *J Crohns Colitis*. 2018 Nov;12(12):1385–91.

12. Novak KL, Jacob D, Kaplan GG, Boyce E, Ghosh S, Ma I, et al. Point of care ultrasound accurately distinguishes inflammatory from noninflammatory disease in patients presenting with abdominal pain and diarrhea. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:4023065.
13. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42; quiz e30.
14. Ultrasound D, Enhancement C, Lu C, Merrill C, Medellin A, Novak K, et al. Bowel ultrasound state of the art. 2019;271-88.
15. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008 Apr;247(1):64-79.
16. Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, Kannengiesser K, Hanauer SB, Bruining DH, et al. Bowel ultrasonography in the management of Crohn's disease. a review with recommendations of an international panel of experts. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May;22(5):1168-83.
17. Colombel J, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vašek T, et al. Articles effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. 2017;6736(17):1-11.
18. Ungaro R, Colombel J-F, Lisoos T, Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in ulcerative colitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jun;114(6):874-83.
19. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Feb;16(2):338-46.
20. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):461-3.
21. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sanchez V, Gisbert JP, Martinez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(2):125-45.
22. Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, Al-Darmaki A, Devlin SM, Kaplan GG, et al. Real-world clinical, endoscopic and radiographic efficacy of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Sep;48(6):626-37.
23. Goertz RS, Klett D, Wildner D, Atreya R, Neurath MF, Strobel D. Quantitative contrast-enhanced ultrasound for monitoring vedolizumab therapy in inflammatory bowel disease patients : a pilot study. 2018;0(0):1-8.
24. Bryant RV, Friedman A, Wright EK, Taylor K, Begun J, Maconi G, et al. Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease : an underused resource with potential paradigm-changing application. 2018;1-14.

25. Carter D, Eliakim R. Feasibility of bedside bowel ultrasound performed by a gastroenterologist for detection and follow-up of inflammatory bowel disease. *Isr Med Assoc J.* 2017 Mar;19(3):139–42.
26. Parente F, Maconi G, Bollani S, Anderloni A, Sampietro G, Cristaldi M, 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 Apr;50(4):490–5.
27. Coelho R, Ribeiro H, Maconi G. Bowel thickening in Crohn's disease: fibrosis or inflammation? Diagnostic ultrasound imaging tools. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jan;23(1):23–34.
28. Lu C, Gui X, Chen W, Fung T, Novak K, Wilson SR. Ultrasound shear wave elastography and contrast enhancement: effective biomarkers in Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Mar;23(3):421–30.
29. Serra C, Rizzello F, Pratico' C, Felicani C, Fiorini E, Brugnera R, et al. Real-time elastography for the detection of fibrotic and inflammatory tissue in patients with stricturing Crohn's disease. *J Ultrasound.* 2017 Dec;20(4):273–84.
30. Giannetti A, Matergi M, Biscontri M, Tedone F, Falconi L, Franci L. Real-time elastography in Crohn's disease: feasibility in daily clinical practice. *J Ultrasound.* 2017 Jun;20(2):147–55.
31. Gasche C, Moser G, Turetschek K, Schober E, Moeschl P, Oberhuber G. Transabdominal bowel sonography for the detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Gut.* 1999 Jan;44(1):112–7.
32. Fiorino G, Morin M, Bonovas S, Bonifacio C, Spinelli A, Germain A, et al. Prevalence of bowel damage assessed by cross-sectional imaging in early Crohn's disease and its impact on disease outcome. *J Crohns Colitis.* 2017 Mar;11(3):274–80.
33. Lameris W, van Randen A, van Es HW, van Heesewijk JP, van Ramshorst B, Bouma WH, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ.* 2009;338:b2431.
34. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and E S G A R evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013;7(7):556–85.
35. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018.
36. Ilangovan R, Burling D, George A, Gupta A, Marshall M, Taylor A. CT enterography: review of technique and practical tips. *Br J Radiol.* 2012;85(1015):876–86.
37. Park MJ, Lim JS. Computed tomography enterography for evaluation of inflammatory bowel disease. *Clin Endosc.* 2013;46(4):327–66.
38. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small bowel Crohn's disease. *AJR.* 2009;193:113–21.

39. Vogel J, Moreira AL, Baker M, Hammel J, Einstein D, Stocchi L, et al. CT enterography for Crohn's disease: accurate preoperative diagnostic imaging. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1761-9.
40. Fiorino G, et al., Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of Disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(5):1073-80.
41. Puylaert CA, et al. Grading of Crohn's disease activity using CT, MRI, US and scintigraphy: a meta-analysis. *Eur Radiol*, 2015;25(11):3295-313.
42. Messaris, E., et al., Role of magnetic resonance enterography in the management of Crohn disease. *Arch Surg*, 2010;145(5):471-5.
43. Mendoza JL, et al. Using of magnetic resonance enterography in the management of Crohn's disease of the small intestine: first year of experience. *Rev Esp Enferm Dig*, 2012;104(11):578-83.
44. Castiglione F, et al., Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: direct comparison of bowel sonography and magnetic resonance enterography. *Inflamm Bowel Dis*, 2013;19(5):991-8.
45. Taylor SA, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018.
46. Samuel S, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012;10(11):1253-9.
47. Qiu Y, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating Disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014;40(2):134-46.
48. Sinha R, Verma R, Verma S, Rajesh A. MR enterography of Crohn disease: part 1, rationale, technique, and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(1):76-9. doi: 10.2214/AJR.10.7253. Review.
49. Sinha R, Verma R, Verma S, Rajesh A. MR enterography of Crohn disease: part 2, maging and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(1):80-5.
50. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn's disease. Vol. 49, issue 11, nov 2017, pag. 1211-1217.
51. Diagnostic pathways in Crohn's disease 0009-9260/ 2019 Published by Elsevier Ltd on behalf of The Royal College of Radiologists.

## Capítulo 4

# Marcadores de atividade na doença inflamatória intestinal (DII)

Andrea Vieira

Na doença inflamatória intestinal (DII) é fundamental a monitorização frequente dos pacientes para determinar a atividade inflamatória, eficácia do tratamento, gravidade da doença, riscos de complicações, eventual associação com outras doenças. A avaliação direta da mucosa por meio da ileocolonosopia ainda é o padrão ouro para este fim; entretanto, trata-se de procedimento invasivo, dispendioso, que consome tempo, pode trazer complicações aos pacientes e gerar desconforto.<sup>1</sup>

Índices clínicos de atividade são frequentemente utilizados com esta proposta, porém sua acurácia é comprometida pela substancial subjetividade e pobre correlação com índices endoscópicos. Marcadores bioquímicos como a proteína C-reativa (PCR) são importantes na prática clínica, mas têm sensibilidade limitada, particularmente na retocolite ulcerativa (RCU).<sup>2</sup>

As modalidades radiológicas como enterografia por ressonância ou tomografia são capazes de avaliar o intestino delgado e fornecer informações sobre o aspecto transmural da inflamação. Alguns estudos têm demonstrado correlação da ressonância com o índice de gravidade endoscópica da doença de Crohn (DC).<sup>3</sup>

A mucosa intestinal inflamada contém neutrófilos em abundância; assim, avaliar os grânulos derivados dos neutrófilos, por meio dos



marcadores fecais, como a lactoferrina e calprotectina, parece ser atualmente a melhor maneira não invasiva de acessar a inflamação do intestino.<sup>4</sup>

A lactoferrina, um marcador sensível e específico de inflamação entre pacientes com DII, é um componente importante dos grânulos de neutrófilos e é liberada durante o processo de degradação de neutrófilos. Os níveis de lactoferrina são tipicamente elevados em pacientes com DII ativa e tendem a correlacionar-se bem com os níveis de calprotectina. Além da identificação da doença ativa, semelhante à calprotectina, a lactoferrina pode servir como marcador de cicatrização da mucosa.<sup>5</sup>

S100A12 é uma proteína calgranulina de ligação ao cálcio que é expressa em neutrófilos ativados. A expressão de S100A12 é mais restrita a granulócitos, com liberação ocorrendo no local da inflamação entre pacientes com DII. S100A12 é um candidato atraente como biomarcador diagnóstico, dada sua alta sensibilidade e especificidade na diferenciação de pacientes pediátricos com DC de pacientes saudáveis. No entanto, apesar desses achados e da capacidade da S100A12 de distinguir a DII da síndrome do intestino irritável (SII), a S100A12 também está elevada em outras condições inflamatórias, como a doença de Kawasaki e a artrite inflamatória.<sup>5</sup>

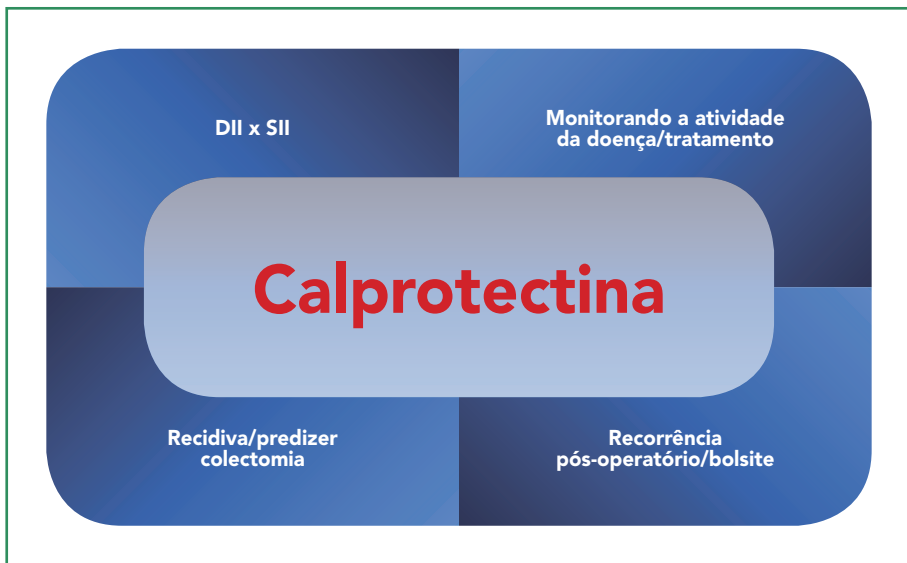
A lipocalina-2 (Lcn-2), também referida como lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos (NGAL), é armazenada em grânulos de neutrófilos e liberada em locais de inflamação. A Lcn-2 tem demonstrado utilidade como biomarcador de RCU ativa. Enquanto Lcn-2 se correlaciona com outros marcadores de inflamação, não parece distinguir entre RCU e CD. Além disso, Lcn-2 pode estar elevada em outras condições, como doença renal, câncer de ovário, pancreatite aguda e crônica, doença pulmonar obstrutiva (DPOC) e doença cardiovascular, o que limita sua utilidade como biomarcador específico da DII.<sup>5</sup>

A calprotectina é uma proteína ligada ao cálcio e ao zinco que tem várias funções, como atividade antibacteriana e antifúngica, inibição das metaloproteinases e indução da apoptose. Este marcador é estável nas fezes por uma semana, em temperatura ambiente, e pode ser medido

por meio de teste de ELISA usando menos do que 5 gramas de fezes. Inúmeros estudos têm demonstrado forte relação da calprotectina fecal com a atividade inflamatória do intestino.<sup>1,6</sup>

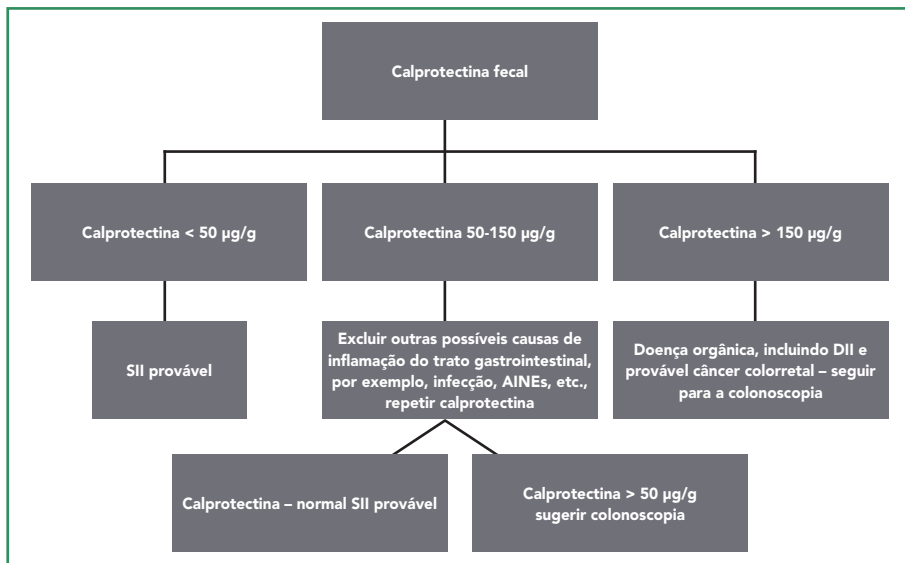
Dentre as aplicações clínicas da calprotectina fecal (Figura 1) é importante destacar que ela é considerada **o melhor método para diferenciar a síndrome do intestino irritável (SII) de outras doenças orgânicas.**<sup>6</sup>

**Figura 1. Principais aplicações da calprotectina fecal**



Na própria DII sabemos que os sintomas podem mimetizar ou se sobrepor à SII. A utilização deste marcador não invasivo pode reduzir a necessidade de realizar endoscopia, bem como eventual escalonamento do tratamento.<sup>7-9</sup> Nestes casos, observa-se que os valores de calprotectina são inferiores àqueles apresentados pelo paciente quando entra em remissão.<sup>6</sup> Abaixo segue um algoritmo proposto por Walsham NE e Sheppard RA, 2016<sup>10</sup> (Figura 2).

**Figura 2. Algoritmo calprotectina fecal**



Porém, é importante salientar que algumas condições não relacionadas a DII podem elevar a calprotectina fecal (Tabela 1).<sup>1</sup> Por outro lado, quando se comparam a DC e a RCU, a maioria dos trabalhos demonstra diferenças significativas nos valores da calprotectina fecal.<sup>11-13</sup>

**Tabela 1. Condições não relacionadas à DII que elevam calprotectina**

Categoria	Condição
Infecção	Diarreia infecciosa
Inflamação	Diverticulite
	Colite microscópica
	Enterite/Colite eosinofílica
	Enteropatia autoimune
Doença celíaca não tratada	
Neoplasia	Gastrointestinal
Drogas	IBP/AINH
Miscelânea	Úlcera péptica
	Cirrose
	Polipose juvenil

Há um estudo que mostrou ótima correlação da calprotectina e achados anormais da radiologia do intestino delgado (sensibilidade de 100% e especificidade de 91%).<sup>14</sup>

Entretanto, outra série evidenciou que a correlação da calprotectina com o índice endoscópico e histológico foi maior no cólon do que no intestino delgado.<sup>15</sup> Assim, ainda fazem-se necessários mais estudos para definir o ideal *cut off* para utilizar a calprotectina fecal como marcador de atividade no intestino delgado.

A comparação da calprotectina e índices de atividade endoscópica tem demonstrado bons resultados em vários estudos, com sensibilidade variando de 60,4% a 100%.<sup>1,16</sup> Desta forma, podemos concluir que os marcadores fecais ajudam na **monitorização da atividade inflamatória** na DII.<sup>1,16</sup>

Valores muito elevados de calprotectina em pacientes com RCU, em especial nos graves e que são internados, têm correlação diretamente proporcional ao **risco de colectomia**. Tal achado foi demonstrado em 2009 em um estudo que envolveu 90 pacientes.<sup>17</sup>

Os marcadores fecais também estão sendo avaliados como uma ferramenta de monitoramento para avaliar a **resposta ao tratamento**. Algumas análises pontuam queda estatisticamente significativa da calprotectina em pacientes que recebem tratamento, principalmente com infliximabe, e atingem a remissão, chegando a normalizar os valores. Essa observação pode ter uma aplicação clínica significativa, permitindo avaliação precoce da resposta ao tratamento e a rápida identificação de pacientes com necessidade de intensificação da dose ou mudança terapêutica.<sup>18,19</sup>

Outro trabalho avaliou pacientes em remissão profunda sustentada dosando calprotectina a cada quatro semanas. Pacientes que recidivaram, apresentaram valores de calprotectina acima de 300 mg/kg três meses antes da crise. Nesse estudo, duas dosagens consecutivas de calprotectina, com intervalo de um mês, apresentaram os melhores resultados de sensibilidade; 61,5%; e especificidade; 100%; par **prever a recidiva**.<sup>20</sup>

Em um outro estudo, a diminuição da concentração de calprotectina foi correlacionada a resposta clínica e cicatrização da mucosa. Os níveis de calprotectina em um único paciente com exacerbação da RCU começaram a diminuir mesmo após 1 semana de tratamento (prednisolona 80 mg e ácido 5-aminossalicílico 3 g/dia) e quase se normalizaram antes do paciente atingir a remissão clínica.<sup>21</sup>

Røseth e colaboradores também notaram grandes reduções na mediana da concentração de calprotectina quando os pacientes evoluíram de doença ativa para remissão clínica. A avaliação endoscópica constatou que 97,8% dos pacientes tinham cicatrização completa da mucosa e 84,4% não tinham atividade histológica.<sup>21</sup>

Além disso, em uma revisão retrospectiva mais recente de 68 pacientes com RCU, os níveis de calprotectina correlacionaram-se significativamente a atividade endoscópica, cicatrização da mucosa e atividade histológica. Calprotectina =  $\leq 60$   $\mu\text{g/g}$  estava relacionada a remissão profunda (área sob a curva: 0,92; sensibilidade: 86%; especificidade: 87%).<sup>22</sup>

Numerosos estudos em pacientes com doença quiescente demonstraram que o aumento dos níveis de calprotectina pode prever a recidiva da doença em 12 meses, particularmente em pacientes com RCU.<sup>23-27</sup>

Entretanto, essas medidas representaram apenas fotografias dessa doença crônica; os biomarcadores devem ser medidos continuamente ao longo do tempo, como foi feito no estudo prospectivo STORI.<sup>28</sup> Em 115 pacientes com DC, o tratamento com infliximabe foi interrompido e os pacientes foram acompanhados por pelo menos 1 ano. Na análise multivariada, calprotectina  $\geq 300$   $\mu\text{g/g}$  associou-se significativamente ao tempo de recidiva ( $p = 0,04$ ). Além disso, uma proporção maior de pacientes com calprotectina  $\geq 300$   $\mu\text{g/g}$  recidivou (71,4%) em comparação àqueles com calprotectina  $< 300$   $\mu\text{g/g}$  (39,1%;  $p = 0,0002$ ).<sup>28</sup>

Da mesma forma, em um estudo prospectivo de pacientes adultos com RCU em remissão clínica recebendo terapia de manutenção contínua com infliximabe ( $n = 87$ ), os níveis de calprotectina permaneceram  $< 40$   $\mu\text{g/g}$  em pacientes com remissão profunda sustentada, enquanto

pacientes com recidiva tiveram níveis significativamente mais elevados de calprotectina três meses antes da crise.<sup>20</sup> Além disso, duas medições consecutivas de  $> 300 \mu\text{g}/\text{kg}$  em um período de 1 mês previram o risco de exacerbação clínica com uma especificidade muito alta (100%) e sensibilidade modesta (61,5%).<sup>20</sup>

Outro estudo prospectivo de 49 pacientes com DC e 55 pacientes com RCU, nos quais a calprotectina foi medida a cada 3 meses, o dobro da concentração de calprotectina foi associado com um risco aumentado de 100% de recidiva (hazard ratio [HR]: 2,01; 95% de intervalo de confiança [IC]: 1,53-2,65;  $p < 0,001$ ).<sup>29</sup>

Além disso, o risco relativo de recaída atenuou-se com o tempo (HR: 0,80; IC 95%: 0,75-0,86;  $p < 0,001$ ), diminuindo em 20% por 3 meses.<sup>29</sup> Portanto, o monitoramento longitudinal da calprotectina pode auxiliar na avaliação do risco de recidiva na DII. Por fim, o desenvolvimento de testes remotos (domiciliares) para pacientes pode facilitar a medição da calprotectina para o monitoramento rotineiro de doenças. Este tipo de iniciativa é mais conveniente para os pacientes e foi identificado como importante pela Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO).<sup>30</sup>

CALM, um estudo aberto, randomizado e controlado, conduzido na Europa e no Canadá, foi o primeiro estudo a mostrar, prospectivamente, que um algoritmo de monitoramento de sintomas e biomarcadores é bem-sucedido e resulta em melhores resultados. O monitoramento baseado em marcadores objetivos é muito importante na DII, uma vez que a atividade da doença latente pode interferir nos resultados a longo prazo.

Em uma análise mais aprofundada dos dados do CALM, as taxas de cicatrização da mucosa sem ulceração profunda mostraram estar associadas aos níveis de biomarcadores na semana 48, com probabilidades de atingir o objetivo de 4,5 para PCR  $< 5 \text{ mg}/\text{L}$  (IC 95%: 2,3-8,7) e 18,4 para calprotectina  $< 250 \mu\text{g}/\text{g}$  (IC 95%: 7,7-44,0).<sup>31</sup>

Quando os dois biomarcadores foram combinados, uma associação ainda mais forte foi observada, embora isso tenha sido impulsionado principalmente pela calprotectina  $< 250 \mu\text{g}/\text{g}$ .<sup>31</sup>

A alta associação entre biomarcadores e cicatrização da mucosa sem ulceração profunda foi observada independentemente da localização da doença, mesmo para doença ileal isolada. Isto foi mais evidente com calprotectina  $< 250 \mu\text{g/g}$ , mas menor para PCR  $< 5 \text{ mg/L}$ .<sup>31</sup>

A calprotectina também vem sendo estudada como potente biomarcador de **recorrência pós-operatória**. Sabe-se que os níveis de calprotectina tendem a se normalizar dois meses após a cirurgia, com subsequente elevação na recorrência da inflamação intestinal, com sensibilidade demonstrada em alguns estudos, que variou de 75% a 67%, e especificidade de 72%.<sup>32,33</sup>

Wright e colaboradores realizaram um estudo prospectivo para determinar se o nível da calprotectina é marcador de lesões recorrentes na mucosa do novo íleo e anastomose. Eles analisaram os níveis da calprotectina, PCR e índice de atividade da doença de Crohn (IADC) em 135 pacientes antes da cirurgia e com 6, 12, 18 meses após a cirurgia. A colonoscopia foi realizada com 6 e 18 meses após a cirurgia. A média da calprotectina decresceu de  $1347 \mu\text{g/g}$  (antes da cirurgia) para  $166 \mu\text{g/g}$  (6 meses após a cirurgia) e foi mais alta nos pacientes com recorrência da doença do que naqueles em remissão. Calprotectina  $> 100 \mu\text{g/g}$  identificou pacientes com recorrência endoscópica (89% de sensibilidade e 58% de especificidade, valor preditivo negativo de 91%). Isso significou que a colonoscopia pode ser evitada em 47% dos pacientes.<sup>34</sup>

Outro estudo prospectivo multicêntrico observacional realizado de 2011 a 2014 demonstrou que as concentrações da calprotectina fecal diferem significativamente em pacientes com recorrência endoscópica pós-cirurgia quando comparados aos pacientes em remissão. O melhor valor observado para distinguir remissão endoscópica e recorrência também foi de  $100 \mu\text{g/g}$  (sensibilidade 95%, especificidade 54%, valor preditivo positivo 69%, valor preditivo negativo 93%, acurácia 77%).<sup>35</sup>

Na população pediátrica foi realizado um estudo recente também com a proposta de avaliar a calprotectina como preditor de recorrência no pós-operatório. A concentração de calprotectina avaliada no

pós-operatório foi significativamente maior nos pacientes com recorrência endoscópica e histológica do que nos pacientes em remissão ( $p = 0,007$  e  $0,004$ ; respectivamente). Notou-se queda imediata da calprotectina após a cirurgia, mas a mesma voltou a se elevar na recidiva da doença. Este estudo apresentou algumas limitações por ser retrospectivo e incluir poucos pacientes.<sup>36</sup>

Em 2014 foi publicado um estudo sueco que avaliou a calprotectina como marcador da recorrência endoscópica um ano após a ressecção ileocecal. Não houve diferença estatisticamente significativa dos valores da calprotectina nos pacientes em remissão quando comparados aos pacientes com recorrência endoscópica ( $p = 0,25$ ). Entretanto, a maioria dos pacientes com valores baixos de calprotectina estava em remissão, e todos os pacientes com calprotectina elevada ( $> 600 \mu\text{g/g}$ ) apresentavam recidiva.<sup>37</sup> Resultados semelhantes foram publicados por Lamb e colaboradores,<sup>38</sup> contrariando resultados publicados por outros autores.

Por conta desta incerteza, foi realizada uma meta-análise chinesa com o objetivo de avaliar a real habilidade da calprotectina como marcador de recidiva no pós-operatório. Foram incluídos dez grandes estudos, 613 pacientes. Os valores de sensibilidade e especificidade da calprotectina para identificar a recorrência pós-operatória foram de  $0,82$  (IC de 95%) e  $0,61$  (IC de 95%), respectivamente, em oito estudos, e  $0,59$  (IC de 95%) e  $0,88$  (IC de 95%), respectivamente, em três estudos. Os autores concluem que a calprotectina é um bom marcador, deve ser dosada no pós-operatório, mas urgem mais estudos, em especial para definir o melhor *cut off* deste teste.<sup>39,40</sup>

Por fim, tem-se atribuído à calprotectina outra aplicação de ser indicador de **bolsite**. Em análise de pacientes pediátricos submetidos a proctocolectomia, valores de calprotectina acima de  $300 \mu\text{g/g}$  apresentaram sensibilidade de 57% e especificidade de 92% em prever inflamação na bolsa.<sup>41</sup>

Podemos dizer que, de fato, a calprotectina fecal tem várias aplicações clínicas e seu uso pode diminuir significativamente a necessidade



de procedimentos invasivos para o diagnóstico e monitoramento da DII. Porém, é necessário otimizar o uso dos marcadores fecais e explorar algumas áreas em que ainda temos dúvidas, como: melhor momento para realizar o teste após a indução da remissão, os valores ideais de *cut off*, bem como interpretar sua variabilidade.

Uma meta-análise de 13 estudos incluindo 744 pacientes com RCU e 727 pacientes com DC descreveu que, o ponto de corte baixo de calprotectina de 50 µg/g apresenta sensibilidade de 92%, mas especificidade modesta de 60% para avaliar a inflamação. Se o limiar for aumentado para 250 µg/g, a sensibilidade é reduzida (80%), mas a especificidade aumenta (82%).<sup>42</sup>

Dado que a precisão diagnóstica dos testes de calprotectina disponíveis é diferente,<sup>43</sup> quando esses dados são mesclados e revisados é difícil chegar com confiança a um valor-limite ideal.

A variabilidade intraindividual também precisa ser levada em consideração; de fato, uma grande variabilidade na concentração da calprotectina foi observada mesmo durante um único dia.<sup>44</sup> É improvável que um único ponto de corte possa ser aplicado a todas as várias situações nas quais a calprotectina é utilizada e, portanto, é provável que serão limiares diferentes, dependendo dos fatores presentes.<sup>44</sup>

Outros biomarcadores que vêm sendo descritos nos últimos anos são os genéticos, obtidos com o uso de técnicas de expressão gênica de mRNA de sangue total. Entre os pacientes com DII, perfis de expressão gênica obtidos de sangue total têm sido utilizados para diferenciar doença ativa de inativa. Embora esses resultados iniciais sejam promissores, a maioria dos estudos avaliando a utilidade da análise da expressão gênica foi realizada em populações pequenas e, portanto, estudos maiores ainda são necessários para avaliação adicional dessa modalidade.<sup>4</sup>

O perfil da expressão gênica a partir de biópsias da mucosa também estimulou o interesse como um meio potencialmente atrativo de identificar novos biomarcadores na avaliação da DII. Tais marcadores podem diferenciar pacientes com RCU de controles saudáveis e pacientes com ambos os subtipos de DII de colite infecciosa e controles normais.

Em resumo, os biomarcadores são ferramentas confiáveis no manejo da DII, pois demonstraram ser os principais direcionadores da decisão do tratamento durante o monitoramento e refletem os resultados endoscópicos, independentemente da localização da doença na DC. O melhor resultado para um paciente depende de uma abordagem guiada pelo monitoramento de biomarcadores objetivos. Para isso, é fundamental ter um plano de tratamento rigoroso, que inclua quatro etapas importantes ao iniciar o tratamento em pacientes com DC ativa.

Em primeiro lugar, um alvo de tratamento precisa ser determinado e, atualmente, a cicatrização da mucosa é o alvo ideal. Em seguida, antes do início do tratamento, uma avaliação inicial dos biomarcadores é obrigatória para identificar a ferramenta de monitoramento ideal, e então um plano com visitas de monitoramento rigorosas precisa ser discutido com o paciente antecipadamente. Por fim, se o biomarcador ou monitoramento clínico ainda indicar doença ativa, o tratamento deve ser adaptado de acordo. Essa abordagem pode garantir uma boa jornada para atingir o alvo, resultando em um tratamento bem-sucedido.

## REFERÊNCIAS

1. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:742-756.
2. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2011;140:1817-1826.
3. Ordas I, Rimola J, Rodriguez S, Paredes JM, Martinez-Perez MJ, Blanc E, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146:374-82,
4. Burri E, Beglinger C, Lehmann FS. Monitoring of therapy for inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86(1):1-5.
5. Barnes EL and Burakoff R. New biomarkers for diagnosing inflammatory bowel disease and assessing treatment outcomes. *Inflamm Bowel Diseases*. 2016;22(12): 2956-2965.
6. Otten CM, Kok L, Witterman BJ, et al. Diagnostic performance of rapid tests for detection of calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel disease.
7. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55:426-431.
8. Sutherland AD, Geary RB, Frizelle FA. Review of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1283-1291.
9. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North America*. 2012;41:483-495.
10. Walsham NE; Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*.2016;6:21-29.
11. Schroeder O, Naumann M, Shastri Y, et al. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1035-1042.
12. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. 2003;35:642-647.
13. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, et al. Fecal calprotectin Complements Routine laboratory Investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:756-759.
14. Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, et al. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:615-621.
15. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:1221-1229.

16. Vieira A, Fang CB, Rolim EG, Steinwurz F, Rossini LGB, Candelária PA. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory, parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Research Notes*. 2009; 2:221.
17. Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104: 673–678.
18. Sipponen T, Savilahti E, Karkkainen P, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14:1392–1398.
19. Bjorkestén CG, Nieminen U, Turunen U, et al. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:528–537.
20. Vos MD, Louis EJ, Jahnsen J, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2111–2117.
21. Røseth AG et al. Normalization of faecal calprotectin: A predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(10):1017-20.
22. Patel A et al. Fecal calprotectin levels predict histological healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1600-4.
23. Gisbert JP et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1190-8.
24. Tibble JA et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. 2000;119(1):15-22.
25. Costa F et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(3):364-8.
26. D'Inca R et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):2007-14.
27. Sipponen T, Kolho KL. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(7-8):872-7.
28. Louis E et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on anti-metabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterol*. 2012;142(1):63-70.
29. Zhulina Y et al. The prognostic significance of faecal calprotectin in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(5):495-504.
30. Magro F et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(16):649-70.
31. Reinisch W et al. Biomarker correlation with endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease: Data from CALM. Abstract OP015. 13th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 14-17 February, 2018

32. Lobaton T, Rodriguez-Moranta F, Lopez A, et al. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1034–1042.
33. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10:17–22.
34. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after Surgery. *Gastroenterology* 2015;148:938-947.
35. Boschetti G, Laidet MH, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110:865-872.
36. Hukkinen M, Pakarinen MP, Salmio LM, Koivusalo A, Rintala R, Kolho KL. Fecal calprotectin in the prediction of postoperative recurrence of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr Surg* 2016
37. Lasson A, Strid H, Ohman L, Isaksson S, Olsson M, Rydstrom B, et al. Fecal calprotectin one year ileocecal resection for Crohn's disease- a comparison with findings at ileocolonoscopy. *J Crohns Colitis* 2014;8(8):789-95.
38. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *British Journal of Surgery* 2009;96:663-674.
39. Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng Z, Xue L et al. Fecal Calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a Meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(2): 315-22.
40. Schoepfer AM, Lewis JD. Serial fecal calprotectin measurements to detect endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease: is colonoscopic surveillance no longer needed? *Gastroenterology* 2015;148(5):889-92.
41. Pakarinen MP, Koivusalo A, Natunen J, et al. Fecal calprotectin mirrors inflammation of the distal ileum and bowel function after restorative proctocolectomy for pediatric-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:482–486.
42. Lin JF et al. Meta-analysis: Fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1407-15.
43. Labaere D et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *UEG Journal.* 2014;2(1):30-7.
44. Lasson A et al. The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(1):26-32.

## Capítulo 5

# Preparando o meu paciente para a imunossupressão: com o que devo me preocupar?

Orlando Ambrogini Jr.

### MEDIDAS INICIAIS

Consideramos pacientes com alto grau de imunossupressão os usuários de imunossupressores (azatioprina, ciclosporina, tacrolimo), corticoide acima de 20 mg/d de prednisona ou uso por mais de duas semanas e todos os imunobiológicos.<sup>1</sup>

Quando há a expectativa de uso dessas medicações, inúmeros cuidados devem ser tomados: indicar corretamente a imunossupressão deve ser o primeiro deles e ter conhecimento de suas contraindicações e efeitos adversos.

No segundo momento é imperioso esclarecer o paciente para auxiliar a reconhecer efeitos indesejados precocemente e aumentar a prevenção. Medidas simples, como evitar ambientes onde se possa adquirir infecção, como aglomerações e lavar as mãos mais frequentemente, são recomendações triviais, porém com boa chance de sucesso.<sup>2</sup>

A triagem para o uso de terapia imunossupressora envolve não apenas a pesquisa infecciosa, mas também a pesquisa de outras condições associadas. Apesar dos novos biológicos apresentarem até o momento melhor performance em relação à segurança, adotaremos neste capítulo medidas semelhantes para a indicação de todos.

História de neoplasia atual ou pregressa, insuficiência cardíaca congestiva, doença autoimune e doença neurológica desmielinizante devem ser sempre questionadas e confirmadas. Essas condições são consideradas contraindicações absolutas ou relativas ao uso de anti TNF, necessitando na maior parte das vezes de acompanhamento conjunto do médico especialista em cada área.

Deve-se dar especial atenção à história de neoplasias, pois os imunossupressores podem induzir aparecimento de algumas delas, principalmente linfomas, câncer de pele e alguns tumores de órgãos sólidos. O contato frequente com o oncologista e sua orientação deve nos guiar em relação ao uso ou suspensão de qualquer outra droga imunossupressora.

Faz-se imperativa a pesquisa de qualquer infecção atual ou pregressa, principalmente direcionada para tuberculose (TB), hepatites infecciosas, herpes simples, herpes-zóster, vírus da imunodeficiência humana (HIV), HPV, infecção pelo *Clostridium difficile* e parasitoses. Nunca esquecer de abordar os antecedentes epidemiológicos importantes, como viagens recentes, local de moradia, profissão/ocupação, ingestão de água tratada e contatos com pessoas doentes.

Ao avaliarmos o paciente, além do exame físico completo, no qual devemos procurar infecções abdominais e perianais, não devemos esquecer a avaliação dentária, local de infecção muitas vezes não diagnosticado, assim como as avaliações ginecológica e dermatológica, em que há necessidade de excluir a presença de infecção e neoplasia associada.

Exames complementares são imprescindíveis neste momento, como o teste tuberculínico (TT), chamado teste da proteína purificada derivada (PPD), radiografia de tórax, sorologias para os vírus das hepatites B, C e HIV, pesquisa de toxina para *Clostridium difficile* e parasitas nas fezes, além de exames gerais e de perfil hepático.<sup>3</sup>

## AVALIAÇÃO DO RISCO DE TB

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* se faz por via respiratória de pessoas com doença ativa, caso-índice, para contactantes próximos, definidos como aqueles com 200 horas de exposição em bacilíferos positivos e 400 horas em bacilíferos negativos com cultura positiva. Indivíduos com infecção latente podem evoluir para estados de doença ativa, sobretudo nos dois primeiros anos após a infecção ou na presença de situações em que o sistema imunológico esteja comprometido. O TNF- $\alpha$  desempenha papel central no processo de formação do granuloma, portanto agentes que bloqueiam a sua ação, como o uso de terapia biológica, podem desencadear quadros de reativação da TB latente.

O risco de infecção pode ser diminuído com a vacinação profilática na infância com a BCG e a identificação precoce de casos de doença ativa para instituição do tratamento dirigido e conseqüente diminuição da sua disseminação.<sup>3,4</sup>

A TB latente consiste no período entre a entrada do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* no organismo e o aparecimento da TB doença. Sua identificação permite a instituição de estratégias terapêuticas para aqueles pacientes que apresentam maior risco de progressão para a forma ativa.

O TT, também conhecido como método de intradermoreação, ou ainda de Mantoux, consiste na aplicação da proteína purificada derivada do *M. tuberculosis*, com posterior leitura da área de endurecimento em 48 a 72 horas. As vantagens do método incluem a facilidade técnica e baixo custo.

Além de método de triagem para a TB ativa, a radiografia de tórax é utilizada para auxiliar na identificação de quais indivíduos com TB latente, com base no resultado do TT, deverão submeter-se ao tratamento.

Em pacientes assintomáticos, com resultado do TT não reator (< 5 mm), a radiografia de tórax deverá ser avaliada. Caso esteja normal, o uso de terapia biológica está autorizado, com seguimento clínico de rotina e rastreamento periódico. Na vigência de radiografia de tórax alterada



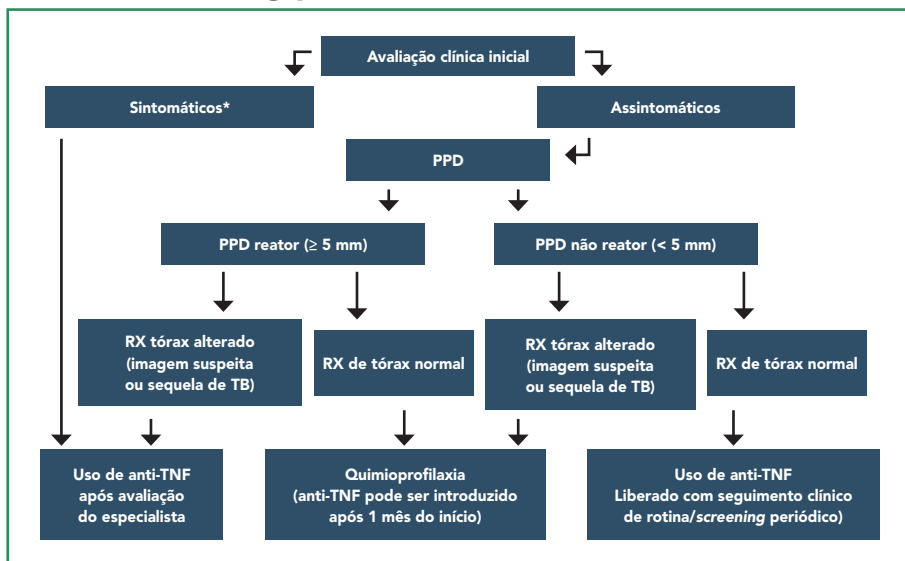
sugestiva de seqüela de TB, deverá ser encaminhado para profilaxia medicamentosa para TB e início de terapia biológica após 1 mês do seu início.

Em pacientes assintomáticos com resultado do TT reator ( $>$  ou  $=$  5 mm) e radiografia de tórax inalterada, a conduta anteriormente descrita com esquema de quimioprofilaxia deverá ser adotada. Naqueles com TT reator e radiografia do tórax alterada sugestiva de seqüela de TB, mesmo na ausência de sintomas, o uso de terapia biológica está proscrito, com necessidade de tratamento para doença ativa e avaliação do especialista.

Pacientes sintomáticos deverão ser encaminhados para imediata avaliação do especialista, ficando para segundo plano o tratamento dirigido para a doença inflamatória intestinal (DII).<sup>5</sup>

A seguir, demonstramos esquema sugerido para o rastreamento de TB latente nos pacientes portadores de DII candidatos ao uso de terapia biológica (Figura 1).

**Figura 1. Screening para a TB**



O teste IGRA (*interferon-gama-release assay*) surgiu como uma potencial alternativa ao TT para a detecção de TB latente. Consiste na quantificação da produção de interferon-gama por células T sensibilizadas pelo antígeno da TB. É mais específico que o TT, especialmente em pacientes imunossuprimidos, porém estudos na DII mostram uma grande presença de indeterminados, o que deve melhorar após a incorporação de testes de 2ª geração. No Brasil, o seu uso ainda não está validado para uso rotineiro.<sup>5</sup>

A isoniazida é o fármaco de escolha para o tratamento da TB latente no Brasil, na dose de 5-10 mg/kg (até a dose máxima de 300 mg/dia), diariamente, durante 6 meses. Após 1 mês de tratamento, a terapia imunossupressora pode ser iniciada.

O tratamento da TB ativa deve sempre ser feito de maneira conjunta com o especialista e seguir as recomendações do Ministério da Saúde, que contempla a associação de quatro fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol – RIPE). A introdução da terapia imunossupressora só está autorizada após o tratamento completo da TB, com critérios de alta definidos pelo especialista.<sup>6</sup>

## **AValiação DO RISCO DE REativação DA HEPATITE B**

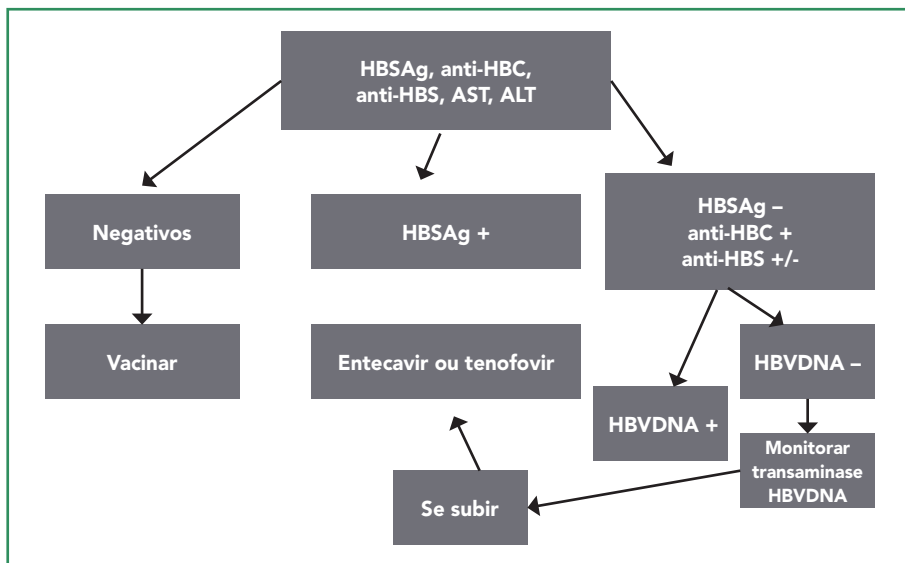
A reativação da hepatite B pode acontecer em 20% a 50% dos pacientes com DII que apresentem HBSAg positivo, na maioria das vezes é assintomática e só será confirmada por aumento de transaminases, geralmente acima de 5 vezes o valor normal e/ou aumento de 10 vezes do valor inicial de HBVDNA ou HBVDNA > 10<sup>8</sup>.

Pode acontecer durante ou após o uso de imunossupressor, causando preocupação mesmo em pacientes que tenham evoluído para outras terapias. Caso isso ocorra só se deve iniciar biológico de uma a duas semanas após o início de terapia antiviral, que deve ser continuada enquanto houver o uso do anti-TNF. Sugerimos nesse caso o acompanhamento conjunto com hepatologista. Mesmo em pacientes HBSAg

negativos, mas com positividade para outros marcadores, recomendamos a dosagem do HBVDNA, pois em situações de imunossupressão extrema há risco, mesmo que baixo, de reativação da hepatite.<sup>5,6</sup>

O esquema de diagnóstico e tratamento recomendado está na figura 2.

**Figura 2.**



## OUTRAS INFECÇÕES

Em relação à infecção pelo HIV, as observações são baseadas em relatos de casos e o que foi visto foi não haver aumento de infecções ou piora dos pacientes HIV positivos. Considera-se terapia segura quando CD4 for maior que 200 e principalmente se o paciente já estiver em terapia antirretroviral. Aqui também recomendamos o acompanhamento em conjunto com infectologista.

A hepatite C geralmente não leva à necessidade de medidas especiais, inclusive questionando-se a necessidade de *screening*. Recomendamos o acompanhamento da carga viral e auxílio do hepatologista.

Nas infecções pregressas pelo herpes-vírus ou zóster, recomenda-se observação e eventualmente vacinação. O risco de aumento de infecções por esses agentes se relaciona principalmente a corticoides ou imunossupressores e não a biológicos.<sup>7</sup>

Na detecção de infecção pelo HPV deve-se recomendar vacinação e avaliação do ginecologista. A literatura até o momento descreve piora de lesões após anti-TNF, porém sem evidência de aumento do índice de neoplasias.

Para infecções pelo *Clostridium difficile* devemos estar atentos à piora ou indução de atividade da DII, reconhecermos aumento dessa infecção nesse cenário, principalmente nos pacientes com colite ulcerativa e indicar biológicos durante ou após tratamento dessa infecção.

Já para o citomegalovírus, fato semelhante ocorre, mas a necessidade de tratamento com antivirais imediatamente ainda é controversa na literatura.

Fato inquestionável é a necessidade de tratamento preventivo da estrongiloidíase, mesmo se essa verminose não for detectada em exames de fezes, pois a infecção disseminada costuma ser fatal em pacientes que são submetidos a qualquer tipo de imunossupressão.<sup>8</sup>

## AVALIAÇÃO DA VACINAÇÃO

Infecções fulminantes e fatais já foram descritas em pacientes portadores de DII em tratamento com drogas como corticoides, azatioprina, 6-mercaptopurina e biológicos. Algumas destas podem ser prevenidas a partir da vacinação e estratégias de imunização.

A efetividade da vacinação neste grupo de pacientes depende da qualidade do sistema imunológico, que se apresenta quantitativamente normal, com níveis de IgG, IgA, IgM e IgE semelhantes aos da população geral, com imunidade humoral e celular preservadas, portanto é esperado que haja resposta adequada após vacinação em pacientes portadores de DC e RCUI, na ausência de terapia imunomoduladora.<sup>9</sup>

A melhor abordagem inicial deve ser feita durante o primeiro contato com o paciente com suspeita de doença de Crohn ou retocolite ulcerativa ainda virgens de tratamento. Riscos de exposição como ocupação, condições de moradia, viagens para áreas endêmicas devem ser questionados, assim como a atualização do cartão vacinal, devendo seguir-se as recomendações gerais, de acordo com o calendário vacinal preconizado pelo Ministério da Saúde. Ressaltando que a vacinação nesses pacientes não está associada com reativação da atividade inflamatória da doença; entretanto, cuidados devem ser lembrados previamente à administração de vacinas naqueles em uso de terapia imunossupressora, já que não podem ser utilizadas vacinas com agentes vivos, pelo risco de disseminação.

Quando possível, avaliação de anticorpos para algumas doenças infecciosas, como a varicela, pode ser realizada, para analisar a necessidade ou não de vacinação específica.

Vacinas de vírus vivos atenuados como sarampo, caxumba, rubéola, pólio - Sabin, febre amarela, varicela, BCG, febre tifoide VO e a influenza inalada não devem ser administradas em pacientes em uso de terapia imunossupressora, ou desnutrição severa com hipoproteïnemia. Se houver necessidade de vacinação nos casos da caxumba e rubéola, aguardar seis meses para iniciar tratamento com imunossupressores; naqueles que pretendem viajar para áreas endêmicas de febre amarela, instituir terapia após um a três meses da vacina; e em outros casos, aguardar pelo menos um mês após vacinação.<sup>10</sup>

Vacinas inativadas são bem toleradas por pacientes imunossuprimidos, porém pode haver inabilidade em soroconversão e manutenção de títulos de anticorpos em níveis protetores. As duas infecções mais comuns em adultos, com elevada morbimortalidade acima de 65 anos, podem ser prevenidas com vacinação e são as pneumocócicas e influenza. Compõem ainda o grupo das vacinas de vírus morto ou atenuado a antirrábica, febre tifoide injetável, hepatites A e B, HPV, meningocócica e dupla do adulto (tétano e difteria).

Como dito anteriormente, a resposta vacinal contra hepatite B pode estar reduzida e na presença de titulação do anti-HbsAg indetectável ou inferior a 10 mUI/mL um novo esquema deverá ser feito de forma completa, com o dobro de cada 1 das 3 doses ou dose reforço no 12º mês.

Caso haja urgência para início da terapia imunossupressora é permitido encurtar o esquema. Nos casos de hepatite A, caso não se observem anticorpos circulantes, estão indicadas duas doses e reforço após dez anos.

Pacientes com DII devem ser sempre vacinados contra influenza e somente por via intramuscular. A vacina via intranasal está contraindicada. A vacinação é anual e independe de o paciente estar ou não em regime de imunossupressão. Pelo menos uma dose da vacina para pneumococo deve ser dada, com revacinação após cinco anos em pacientes com mais de 65 anos e em imunossuprimidos. Vacina contra tétano e difteria deve ser administrada a cada dez anos, sendo que pelo menos uma vez na vida deve estar associada à coqueluche. A vacina meningocócica pode ser dada na DII, especialmente em pacientes em risco para essa infecção.

A vacinação para o HPV é indicada para mulheres entre 9 a 26 anos, antes do início ou recém-iniciadas na sua atividade sexual, assim como em pacientes com história prévia de condiloma, infecção por HPV (teste DNA positivo) ou com Papanicolaou anormal. Mulheres com DII com ou sem uso de imunossupressores, independentemente de sua atividade sexual, também devem ser vacinadas, por serem consideradas de alto risco. Não há até agora evidência de que o carcinoma de colo de útero esteja aumentado neste grupo de pacientes, mas o risco não deve ser desprezado.

A vacinação para herpes-zóster está indicada na prevenção e/ou redução de severidade da doença em pacientes com DII e idade superior a 60 anos; entretanto, na associação de imunossupressores com terapia biológica está contraindicada, por sua eficácia e segurança ser desconhecida, devendo ser avaliada caso a caso. Nova vacina para zóster mais eficiente e composta de antígeno desativado estará brevemente no

mercado, tornando essa prevenção mais eficiente e liberada para uso em imunossuprimidos.

Uma questão a ser lembrada é a vacinação em recém-nascidos de mães que usaram infliximabe no último trimestre. É relatada presença da droga circulante no neonato até seis meses pós-parto; portanto, vacinas para rotavirus e BCG não devem ser administradas. Apesar de não existirem estudos, o mesmo raciocínio deve ser usado para outros biológicos. Todas as vacinas de vírus mortos ou inativados podem ser dadas.<sup>11</sup>

Concluindo, podemos recomendar que a imunossupressão em pacientes com DII deve ser bem indicada, com participação ativa dos pacientes, cuidados com as contraindicações para uso dessas medicações. Deve conter revisão de infecções, onde se destacam: tuberculose e hepatite B, com seus exames específicos, além de outras como HIV, hepatite C, citomegalovirose e infecção pelo *Clostridium*. Vacinação prévia à imunossupressão sempre indicada e cuidados especiais em contraindicar vacinas com agentes vivos em quem já estiver sendo submetido a esse tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Chebli JMF, Gaburri PD, Costa LA, Chebli LA, Ribeiro TCR, Aguiar NP et al. Preparing patients with inflammatory bowel diseases for biological therapies in clinical practice. *J GHR* 2018;21;7(2):2542-2554.
2. Stallmach A, Hagel S, Bruns T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;24:167-82.
3. Kanés S. Preparing the patient for immunosuppressive therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(6):502-6.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax.* 2005;60:800-5.
5. Vaughn BP, Doherty GA, Gautam S, Moss AC, Cheifetz AS. Screening for tuberculosis and hepatitis B prior to the initiation of anti-tumor necrosis therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6):1057-63.
6. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar - Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. Tuberculose Infecção Latente: Diagnóstico. 2011.
7. Keystone EC, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1234-43.
8. Smith BJ, Nuccio BC, Graves KY, McMillan VM. Preparing patients for biologic medications for dermatologic and rheumatic diseases. *J Am Acad Phys.* 2018;31(6):23-28.
9. Bruce E Sands, Carmen Cuffari, Jeffrey Katz. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:677-692.
10. Melmed GY. Vaccination strategies for patients with inflammatory bowel disease on immunomodulators and biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1410-1416.
11. Sanches MD, Corella C, Pérez-Calle JL. Vaccines and recommendations for their use in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013;7;19(9):1354-1358.





## Capítulo 6

# Terapia convencional na retocolite ulcerativa e na doença de Crohn: quais as indicações?

Julio Maria Fonseca Chebli • Liliansa Andrade Chebli  
Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro • Lívia de Almeida Costa

### INTRODUÇÃO

O número de opções de tratamento para as doenças inflamatórias intestinais (DII) continua a se expandir em sintonia com o melhor entendimento da fisiopatologia subjacente da retocolite ulcerativa (RCU) e da doença de Crohn (DC). A grande maioria das terapias para as DII visa melhorar a resposta imunológica disfuncional ou apresenta efeitos anti-inflamatórios locais, especialmente no caso da RCU. As mais potentes dessas terapias são os biológicos, e o surgimento da terapia anti-TNF, aproximadamente há duas décadas, revolucionou o tratamento das DII moderadas a graves.<sup>1</sup>

Entretanto, uma proporção significativa de pacientes com RCU ou DC apresenta uma forma leve a moderada da doença e, provavelmente, eles não necessitarão de drogas biológicas para o controle da inflamação intestinal.<sup>1,2</sup>

Neste contexto, a terapia convencional não biológica (aqui denominada terapia convencional) tem ainda um importante papel na estratégia terapêutica direcionada ao controle do processo inflamatório e em promover a cicatrização da mucosa intestinal. Assim, os pacientes com baixo risco de progressão ou de complicações de sua doença devem ser tratados com terapia convencional (Tabela 1).<sup>1,2</sup>

### **Tabela 1. Pacientes candidatos à terapia convencional**

• Idade mais avançada no início da DII
• Não fumantes (para DC)
• Atividade leve a moderada
• Extensão anatômica localizada
• Biomarcadores normais ou pouco elevados
• Imagem normal ou pouco alterada
• Lesões endoscópicas mínimas
• Exame perianal normal (para DC)
• Reto poupado (para DC)

A seguir, discutiremos, brevemente, o papel individual das drogas convencionais para o tratamento das DII.

## **TIOPURINAS**

Estas drogas são consideradas uma boa opção para pacientes com DII moderada dependente de esteroides, onde as mesmas podem manter, pelo menos, 20% a 30% dos pacientes com DII num estado estável de remissão clínica sem esteroides no longo prazo.<sup>3</sup> Interessante que quando os pacientes alcançam remissão sustentada sem esteroides durante o tratamento com azatioprina (AZA), esta é usualmente estável e de longa duração.<sup>1</sup>

Na RCU dependente de esteroides, a eficácia da AZA é muito similar àquela observada na DC, permitindo obter-se a manutenção da remissão sem esteroides em cerca de 50% dos pacientes por pelo menos três anos.<sup>4</sup> Estas drogas também apresentam potencial para induzir remissão profunda, incluindo a cicatrização da mucosa (em 25% a 30% dos casos), embora em taxas inferiores à terapia anti-TNF.<sup>1</sup>

Na DC, estes potenciais benefícios foram reforçados por estudos de coorte demonstrando o efeito favorável das tiopurinas sobre a evolução

no longo prazo, incluindo a redução na taxa de ressecção intestinal e o retardo na progressão do fenótipo inflamatório para o fibroestenossante ou perfurante.<sup>2</sup> Interessante também é o benefício demonstrado das tiopurinas em associação com terapia anti-TNF-alfa, onde a terapia combinada com infliximabe oferece maior eficácia terapêutica para a indução de remissão sem esteroides e obtenção de cicatrização da mucosa em ambas, DC e RCU moderada a grave, em comparação à monoterapia com quaisquer das duas drogas.<sup>1</sup> Permanece discutível se este mesmo benefício favorável da AZA ocorre quando combinada com outras drogas anti-TNF.

As tiopurinas têm algumas vantagens, incluindo seu baixo custo e a qualidade e estabilidade da remissão que elas induzem naqueles pacientes responsivos às mesmas e que as toleram.<sup>1</sup> Em pacientes que alcançam remissão clínica estável com tiopurinas, a perda anual de resposta está em torno de 5% na DC, a qual compara favoravelmente a taxa observada em pacientes recebendo terapia anti-TNF, a qual varia entre 13% e 20% ao ano.

É importante ressaltar que estas drogas não deveriam ser empregadas em pacientes jovens com sorologia negativa para o vírus de Epstein-Barr, pelo risco aumentado de mieloproliferação pós-mononucleose em pacientes masculinos e risco de linfo-histiocitose hemofagocítica após infecção por este vírus em ambos os sexos. Deve-se considerar a interrupção deste tratamento dentro de três a seis meses em pacientes que não obtiveram a remissão sem corticoides.<sup>1</sup>

## METOTREXATO

Esta droga possui indicações similares à das tiopurinas, entretanto, é restrita à DC, pois sua eficácia na RCU é muito questionável. É especialmente indicada para pacientes intolerantes ou refratários às tiopurinas e que não sejam candidatos à terapia biológica.<sup>1,5</sup> Em dose semanal de indução de 25 mg por via intramuscular ou subcutânea, induz a remissão

sem esteroides em 40% dos pacientes dentro de 2 a 3 meses; a dose usual para manutenção é de 15 mg/semana. Outra indicação deste imunomodulador é o uso em comboterapia para reduzir a formação de anticorpo anti-TNF; neste caso, a droga pode ser usada por via oral em doses entre 7,5 a 15 mg/semana.<sup>5</sup>

## **AMINOSSALICILATOS**

Os aminossalicilatos são medicações efetivas na indução e manutenção da remissão na RCU leve a moderada, de qualquer extensão, sendo a terapia de primeira linha nesse contexto, sendo igualmente eficazes em doses semelhantes.<sup>6,7</sup> O uso da mesalazina de ação prolongada em uma única tomada ou em doses fracionadas não apresenta diferença quanto a segurança e eficácia da medicação.<sup>6</sup> Altas doses de 5-ASA, acima de 2,5 g, são mais efetivas que a dose padrão, de 2 a 2,5 g/dia, para induzir remissão e prevenir a recorrência,<sup>7</sup> porém não há diferenças quando comparadas com a dose de 4 g/dia.

Para o tratamento de manutenção, é recomendado o uso de mesalazina oral na dose de pelo menos 2 g/dia. A dose para indução de remissão da sulfassalazina é de 4 g/dia, ajustada de acordo com a tolerância do paciente.<sup>7</sup>

Em uma recente meta-análise comparando a mesalazina com a sulfassalazina, evidenciou-se que a última foi associada a maior taxa de remissão endoscópica e menor taxa de recorrência, porém o uso da sulfassalazina é limitado pelos efeitos adversos e a necessidade de doses múltiplas divididas ao longo do dia.<sup>6</sup>

Na doença grave, o uso dos aminossalicilatos não é tão efetivo, sendo que nos pacientes que necessitam de terapia anti-TNF, não existe benefício de uso combinado de 5-ASA para manter a remissão da doença.<sup>6</sup>

Nos pacientes com proctite, apenas 9% do aminossalicilato oral é disponível para ação nos segmentos mais distais, sendo recomendado o uso de aminossalicilato tópico como a primeira linha de tratamento, sendo

o mesmo capaz de induzir remissão clínica na maioria dos pacientes nas primeiras duas semanas, e remissão endoscópica em quatro semanas.<sup>7</sup>

É recomendado o uso de mesalazina via retal na dose de 1 g/dia, não havendo benefícios de se usar doses superiores.<sup>6</sup> No tratamento de manutenção da proctite, a medicação pode ser utilizada três vezes na semana.<sup>7</sup>

Na colite esquerda leve a moderada sugere-se o uso de aminossalicilato sob a forma de enema, na dose de 1 g/dia, associado ao uso do aminossalicilato via oral na dose de pelo menos 2 g ao dia, quando não há resposta à terapia tópica isolada. Nos casos de pancolite leve a moderada, recomenda-se o uso do aminossalicilato via oral na dose de pelo menos 2 g por dia. Nos casos de ausência de resposta recomenda-se a troca de classe de medicação (por exemplo, esteroides) ao invés de mudança de posologia ou formulação do aminossalicilato.<sup>6</sup>

Nos pacientes com DC, a mesalazina não é efetiva quando comparada ao placebo para induzir remissão clínica e endoscópica, não sendo recomendada como terapêutica de longo prazo.<sup>3</sup>

A sulfassalazina tem ação anti-inflamatória na mucosa do cólon, sendo efetiva no tratamento da colite de Crohn leve a moderada,<sup>2</sup> em doses de 3 a 6 g ao dia, porém sem eficácia na doença isolada de intestino delgado ou para a manutenção da remissão.<sup>3</sup>

## CORTICOIDES

Os corticoides (CTC) modulam a resposta imune através da interação com receptores glicocorticoides do núcleo celular. Essa interação é capaz de alterar a produção de citocinas inflamatórias, principalmente as interleucinas 1 e 6, fator nuclear kappa B e fator de necrose tumoral. As principais formas de apresentação usadas nas DII incluem prednisona, prednisolona e budesonida por via oral e metilprednisolona ou hidrocortisona por via endovenosa.<sup>1,3</sup>

O uso de corticoides deve, de preferência, ser restrito a curtos períodos de tempo, com o intuito de obter-se a remissão da doença.

Drogas poupadoras de CTC, tais como os imunomoduladores e imunobiológicos, devem ser iniciadas o mais precocemente possível, tendo em vista que a dependência aos CTC é frequente, assim como seus efeitos colaterais. Os glicocorticoides orais (prednisona, prednisolona) são efetivos em induzir remissão em 60%-80% dos casos, após 4-6 semanas de tratamento, tanto na DC quanto na RCU.<sup>1,3,6</sup>

Esta classe de droga não é recomendada como terapia de manutenção por ser ineficaz para este propósito, além de apresentar risco significativo de efeitos adversos, muitas vezes graves.<sup>7</sup>

As principais indicações dos CTC na DII estão descritas na tabela 2.

**Tabela 2. Indicações de corticosteroides nas doenças inflamatórias intestinais**

<b>Doença de Crohn</b>	<b>Retocolite ulcerativa</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença ativa ileocecal leve a moderada</li><li>• Doença ativa moderada a grave</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença ativa leve a moderada com intolerância ou não responsiva a aminossalicilatos orais</li><li>• Doença ativa moderada a grave</li><li>• Colite aguda grave durante hospitalização</li></ul>

A budesonida é um potente CTC sintético, com metabolismo de primeira passagem pelo fígado de aproximadamente 90%, tornando seu perfil de segurança mais favorável. Formulação oral de budesonida de liberação ileal está disponível, aumentando sua ação local, reduzindo os efeitos adversos e com eficácia superior ao placebo quando usada em DC ileocecal leve a moderada.<sup>3,7</sup>

No que tange à dose dos CTC, recomenda-se 0,5-0,75 mg/kg/dia de prednisona ou prednisolona em uma única dose diária. É sabido que doses superiores a 1 mg/kg/dia apresentam eficácia semelhante ou, talvez, um pouco melhor, no entanto, às custas de aumento na frequência de

efeitos colaterais, principalmente infecções oportunistas, não sendo essas doses recomendadas.<sup>1,7</sup>

O desmame deve ser gradual, reduzindo a dose em torno de 5 mg/ semana a partir da 2ª semana de tratamento. Os CTC por via parenteral são a base do tratamento da colite aguda grave, sendo recomendado o uso de metilprednisolona 60 mg/d ou hidrocortisona 100 mg a cada 6 ou 8 horas, com o intuito de indução de remissão. A resposta à corticoterapia venosa deve ser avaliada após o 3º dia e, quando esta for ineficaz, deve-se proceder com a terapia de resgate, que pode ser realizada com infliximabe, ciclosporina ou cirurgia (colectomia).<sup>6</sup>

## CONCLUSÕES

De forma sucinta, poderíamos esquematizar da seguinte forma o lugar de cada uma das drogas convencionais não biológicas no manejo das DII:

*Tiopurinas*: apropriadas para manutenção da remissão na DC moderadamente ativa sem fatores prognósticos adversos e como agente poupador de esteroides; em comboterapia com anti-TNF para o tratamento da DC e RCU moderada a grave em pacientes naives a biológicos; manutenção da remissão em pacientes com RCU não controlados com doses adequadas de 5-ASA ou para poupar esteroides em pacientes corticodependentes.

*Metotrexato*: indicações similares à das tiopurinas, entretanto, restrito à DC, sendo especialmente indicado para pacientes intolerantes ou refratários às tiopurinas e que não sejam candidatos à terapia biológica.

*5-aminossalicilatos*: são efetivos na indução de remissão e para prevenção de recorrências na RCU leve a moderada; doses de pelo menos 2,0 g/dia são mais eficazes que doses menores.

*Corticosteroides*: glicocorticoides e budesonida podem induzir remissão na DC e RCU, mas não são recomendados para manutenção da remissão.



## **REFERÊNCIAS**

1. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-670.
3. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113:481-517.
4. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, Guerra DM, Barros RM, Gaburri PD, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:613-619.
5. Johnson CM, Dassopoulos T. Update on the use of thiopurines and methotrexate in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20(11):53.
6. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
7. Chang S, Hanauer S. Optimizing pharmacologic management of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10(6):595-607.

## Capítulo 7

# Terapia biológica na retocolite ulcerativa e doença de Crohn: momento atual

**Adérson Omar Mourão Cintra Damião**  
**Luciane Reis Milani**

### INTRODUÇÃO

Nos últimos anos temos presenciado mudanças no tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) e nos objetivos terapêuticos.<sup>1-4</sup> Sem dúvida, o arsenal terapêutico na DII aumentou consideravelmente, incluindo medicações biológicas e pequenas moléculas para uso oral (tabelas 1 e 2). Hoje entendemos melhor a respeito dos mecanismos de ação de drogas tradicionalmente utilizadas na DII, como no caso dos derivados salicílicos, corticosteroides e imunossupressores.<sup>4</sup> Paralelamente, a introdução da terapia biológica e das pequenas moléculas para uso oral (ex., tofacitinibe, um inibidor de quinases intracelulares – JAKs) trouxe novos conceitos, como a remissão endoscópica, hoje incorporada aos objetivos terapêuticos, remissão esta capaz de impactar a história natural da doença (tabela 3).<sup>1-4</sup>

Um dos maiores desafios que enfrentamos no tratamento da DII é o racional e sábio uso e adequado posicionamento do arsenal terapêutico de que dispomos, extraindo o máximo da terapia convencional e aproveitando todo o potencial dos biológicos e das pequenas moléculas para uso oral, no sentido de oferecer aos pacientes com DII a melhor opção terapêutica e um tratamento mais personalizado.<sup>5-17</sup> Para tanto, vários fatores precisam ser considerados (tabela 4), tais como a eficácia da medicação,

o acesso do paciente aos tratamentos (ex., paciente público x conveniado), a gravidade e extensão da doença, os fatores preditivos de mau prognóstico (ex., doença perianal na DC, úlceras profundas na DC à ileocoloscopia), as preferências do paciente (ex., via intravenosa x subcutânea), a história pregressa de infecções e neoplasia(s) favorecendo drogas com melhor perfil de segurança (ex., vedolizumabe, ustekinumabe), a idade (ex., idosos carregam risco maior de infecções e linfoma com tiopurinas e combinação de tiopurina + anti-TNF), o sexo (ex., pacientes jovens, do sexo masculino, têm risco maior de linfoma hepatoesplênico com o uso de terapia combinada envolvendo um anti-TNF e um imunossupressor como azatioprina ou 6-mercaptopurina; idem para pacientes jovens do sexo masculino que são Epstein-Barr negativos com risco maior de linfoma se na vigência de uso de tiopurina apresentarem mononucleose infecciosa), experiência do médico e o custo-benefício.<sup>6-8,14,15,17-19</sup>

Atualmente, mais importante do que a medicação em si são as estratégias que utilizaremos para tratar o paciente com DII (processo de individualização do tratamento), aproveitando a “janela de oportunidade” (momento mais precoce da doença, quando ainda não há lesões estruturais) e o monitoramento próximo e adequado do paciente.<sup>11-13,20</sup>

### **Tabela 1. Arsenal terapêutico utilizado na doença inflamatória intestinal**

• Derivados salicílicos (sulfassalazina, mesalazina)
• Corticosteroides <ul style="list-style-type: none"><li>• Prednisona</li><li>• Hidrocortisona</li><li>• Budesonida</li></ul>
• Antibióticos (ex., metronidazol, ciprofloxacino)
• Imunossupressores (ex., azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimo)
• Pequenas moléculas para uso oral (ex., tofacitinibe)
• Terapêutica biológica <ul style="list-style-type: none"><li>• Anti-TNFs (TNF = Fator de Necrose Tumoral) – ex., infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe</li><li>• Anti-integrinas – ex., vedolizumabe</li><li>• Anti-IL-12/23 – ex., ustekinumabe</li></ul>

**Tabela 2. Imunobiológicos e pequenas moléculas para uso oral (tofacitinibe) utilizados na doença inflamatória intestinal**

Medicamento	Via	Doença	Dose/ Apresentação	Ciclos	Tempo de infusão	Pré-Medicação	Observações
Infliximabe (Anti-TNF) REMICADE® REMSIMA®	IV	DC/RCU	Ampola 100 mg 5 mg/kg/dose	Indução: Semanas 0, 2 e 6 Manutenção: 8/8 semanas	2 horas	Pode ser realizada (iv): hidrocortisona - Solucortef® (100-200 mg) + difenidramina -Benadryl® ( 25-50 mg) antes da infusão, a critério médico	Otimização do tratamento: 5 mg/kg iv cada 4 semanas ou 10 mg/kg iv cada 8 semanas
Adalimumabe (Anti-TNF) HUMIRA®	SC	DC/RCU	Ampola 40 mg Pen 80 mg Intervalo entre doses 14 dias	Indução: 1ª dose (semana 0): 160 mg SC 2ª dose (semana 2): 80 mg SC Manutenção: a partir da semana 4 40mg SC 14/14 dias	5 minutos	Não	Otimização do tratamento: 40 mg SC 7/7 dias
Certolizumabe (Anti-TNF) CIMZIA®	SC	DC	Ampola 200 mg	Indução: 400 mg SC semanas 0, 2 e 4 Manutenção: 400 mg SC 4/4 semanas	5 minutos	Não	Otimização do tratamento: 200 mg SC 14/14 dias.
Golimumabe (Anti-TNF) SIMPONI®	SC	RCU	Ampola 50 mg	Indução: 4 canetas (200 mg) SC semana 0 2 canetas (100 mg) SC semana 2 Manutenção conforme peso: < 80 kg: 50 mg SC 4/4 semanas >80 kg: 100 mg SC 4/4 semanas	5 minutos	Não	Otimização do tratamento: Pac <80 kg: 100 mg 4/4 semanas
Vedolizumabe (Ant-integrina) ENTYVIO®	IV	DC/RCU	Ampola 300 mg	Indução: 300 mg iv semanas 0, 2 e 6 Manutenção: 300 mg iv 8/8 semanas	30 minutos	Não	Otimização do tratamento: Aplicação da medicação 4/4 semanas; uma dose adicional na semana 10 pode ser empregada a critério médico na doença de Crohn
Ustekinumabe (Anti-interleucina 12/23) STELARA®	IV, SC	DC	Ampola intravenosa 130 mg Ampola subcutânea 90 mg	Indução: dose intravenosa conforme peso: ≤55 kg: 260 mg >55 a ≤85kg: 390 mg >85 kg: 520 mg Após 8 semanas: 90 mg SC Manutenção 90 mg SC: a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas	1 hora	Não	Pacientes com falhas a outras medicações: manutenção 90 mg SC 8/8 semanas. Pacientes "virgens de tratamento": considerar 90 mg SC 12/12 semanas
Tofacitinibe (inibidor de JAKs – quinases intracelulares) XELJANZ®	Oral	RCU	Comprimidos de 05 mg	10 mg VO de 12/12 h por 08 semanas; a seguir 05 mg VO de 12/12 h	-----	-----	Ptes refratários a terapias anteriores (anti-TNF, anti-integrina) considerar a continuação da dose de 10 mg VO 12/12h; nos ptes que recaírem na dose de 5 mg VO 12/12 h, o retorno para 10 mg VO 12/12 h pode ser benéfico

### Tabela 3. Objetivos do tratamento clínico da doença inflamatória intestinal

• Indução da remissão clínica
• Remissão clínica sem corticosteroide
• Manutenção da remissão clínica sem corticosteroide (remissão sustentada)
• Remissão endoscópica/histológica
• Evitar interações, cirurgia
• Incrementar a qualidade de vida

### Tabela 4. Aspectos a serem considerados na escolha do biológico e pequenas moléculas para uso oral

• Eficácia (incluindo estudos pivotais, meta-análises, "propensity score", estudos "head-to-head")
• Acesso (pacientes de serviço público x privado)
• Preferência do paciente, profissão (via subcutânea x intravenosa)
• Custo
• Segurança, história pregressa de infecções e neoplasias
• Imunogenicidade
• Gravidade da doença (infleximabe no resgate de pacientes com RCU aguda grave não responsivos à corticoterapia)
• Experiência do profissional

## ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DA DII

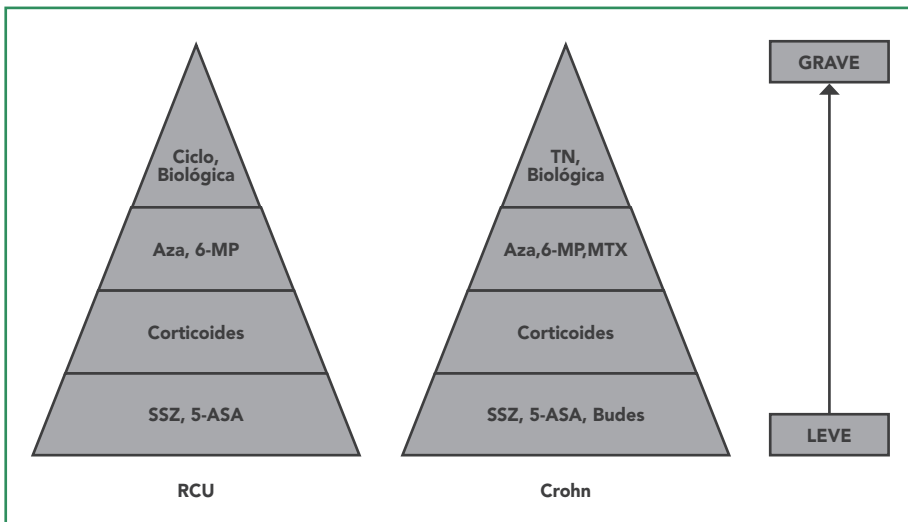
### Retocolite ulcerativa (RCU)

#### "Step-up convencional"

A estratégia denominada "step-up convencional" corresponde ao uso inicial dos derivados salicílicos (oral e/ou tópico), que constituem a base da pirâmide (figura 1). É a estratégia habitualmente recomendada pelos consensos e diretrizes de tratamento,<sup>21-30</sup> respeitando-se o devido tempo e considerando a resposta do paciente em cada nível de tratamento. Não se deve insistir em uma etapa de tratamento que não gere o efeito esperado no tempo devido, com sérios riscos para o paciente e perda do momento ideal para otimização do tratamento (perda da "janela de oportunidade").<sup>11</sup>

Pacientes não responsivos ou que requeiram, de início, tratamento mais intensivo seguem para o tratamento com corticosteroide (ex., prednisona). Caso não respondam ao tratamento ou se tornem dependentes do corticosteroide, têm indicação de imunossupressores (ex., azatioprina, 6-mercaptopurina) ou biológicos, a depender da gravidade. Ciclosporina ou infliximabe podem ser uma opção nas formas agudas graves de RCU não responsivas ao corticosteroide intravenoso (terapia de resgate). Tacrolimo, uma droga menos utilizada em nosso meio, tem sido empregada na Europa e no Japão com bons resultados.<sup>13,21-24,29,31</sup>

**Figura 1. Abordagens convencionais no tratamento da doença inflamatória intestinal ("step-up")**



SSZ = sulfassalazina; 5-ASA = 5-aminossalicilatos; AZA = azatioprina; 6-MP = 6-mercaptopurina; Ciclo= ciclosporina; Budes = budesonida; MTX = metotrexato; TN = terapia nutricional

## **Doença de Crohn (DC)**

### **"Step-up convencional"**

Na DC, ao contrário da RCU, os derivados salicílicos carecem de eficácia, exceto no caso da sulfassalazina, que pode ter algum efeito em

casos leves da doença com comprometimento colônico.<sup>32</sup> Pacientes com DC leve/moderada envolvendo a região ileocecal e/ou ascendente podem se beneficiar com o uso de budesonida oral, um corticosteroide de ação local rapidamente metabolizado na primeira passagem pelo fígado.<sup>2,26,32-35</sup> Os demais casos (moderados/graves) podem ser tratados inicialmente com prednisona. Os efeitos sistêmicos com a budesonida são menos frequentes e menos intensos do que os observados com a prednisona. Pacientes não responsivos à corticoterapia, que se tornam dependentes de corticosteroide ou que necessitam de manutenção podem se beneficiar com o emprego dos imunossuppressores como a azatioprina ou 6-mercaptopurina ou metotrexato. Caso não haja resposta, a terapia biológica está indicada. Vale ressaltar que, tanto no caso da RCU como da DC, deve-se aguardar o tempo suficiente para ação das medicações em cada etapa de tratamento, por exemplo, cerca de 2-4 semanas com o tratamento com a prednisona, 3-4 meses com o uso de azatioprina/6-mercaptopurina, 12 semanas com anti-TNF. Tal procedimento evita que os pacientes permaneçam num tipo de tratamento ineficaz ou que sejam considerados refratários precocemente, além de alertar para a mudança de patamar de tratamento (figura 1).<sup>2,19,26,33-35</sup>

### ***“Step-up convencional acelerado”***

Nesta estratégia, permite-se que, em certas condições, uma determinada etapa possa ser pulada a depender da gravidade do caso. Por exemplo, um paciente não responsivo ao corticosteroide, após tempo adequado de uso, poderia migrar para o tratamento combinado envolvendo um anti-TNF (ex., adalimumabe, infliximabe) e um imunossupressor (azatioprina - AZA, 6-mercaptopurina – 6-MP ou metotrexato - MTX). Isto porque um paciente refratário ao corticosteroide, bastante sintomático, em geral, não suporta o tempo de 3-4 meses para a ação de um imunossupressor como azatioprina ou 6-mercaptopurina. Ademais, complicações da DC ou da corticoterapia podem ocorrer nesse tempo de espera da ação do imunossupressor.<sup>11,19</sup>

Recentemente, na DC, a estratégia convencional foi comparada à estratégia convencional acelerada em que a terapia combinada com um imunossupressor (AZA, 6-MP ou MTX) mais um anti-TNF (adalimumabe ou infliximabe) foi oferecida àqueles pacientes não responsivos, do ponto de vista clínico, à corticoterapia (budesonida ou prednisona, a depender da gravidade e localização da doença, por 4-12 semanas). O estudo, denominado REACT 1 ("Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment"), envolveu 39 centros de tratamento da DII no Canadá e na Bélgica (34 centros no Canadá e 5 na Bélgica).<sup>36</sup> De novidade, os centros foram randomizados e não os pacientes (randomização por "cluster"). Assim, o estudo REACT 1 introduz novas modalidades de estudo na DII: a comparação de estratégias de tratamento e a randomização por "cluster" em que os centros são randomizados e não os pacientes. Outro exemplo de estudo comparativo de estratégias de abordagem da DC é o estudo POCER, em que se comparou a avaliação com ileocolonosopia após seis meses da cirurgia e o devido ajuste do tratamento clínico de acordo com a gravidade dos achados endoscópicos (classificação de Rutgeerts) com o acompanhamento clínico pós-operatório e ajuste terapêutico a depender da evolução clínica.<sup>37</sup> A estratégia de acompanhamento e ajuste terapêutico com base nos achados endoscópicos foi superior ao acompanhamento clínico exclusivo. Tal resultado serve de respaldo para a conduta recomendada atualmente de realização de ileocolonosopia cerca de seis meses após ressecção ileocólica e aplicação da classificação de Rutgeerts (atividade endoscópica no íleo terminal). Pacientes com índice de Rutgeerts  $\geq 2$  (i2, i3 ou i4) vão merecer tratamento ou otimização de tratamento já vigente.<sup>37</sup>

No estudo REACT 1, 21 centros (1.084 pacientes) foram randomizados para a estratégia de algoritmo de terapia combinada precoce e 18 centros (898 pacientes) para o tratamento convencional ("step-up convencional"). De acordo com o algoritmo, pacientes submetidos ao tratamento com corticosteroides (budesonida ou prednisona, a depender da gravidade e localização), e sem resposta adequada (índice de Harvey & Bradshaw - HBI



≤ 4) após 4-12 semanas, receberam terapia combinada (anti-TNF + azatioprina/6-MP ou MTX). Após 12 semanas de tratamento, no caso de falta de resposta (HBI ≥ 7), o anti-TNF era otimizado. Mais 12 semanas de acompanhamento, e na falta de resposta clínica com o tratamento combinado, o imunossupressor era mudado (de tiopurina para MTX e vice-versa). Em caso de falta de resposta após outras 12 semanas, o anti-TNF era mudado (de adalimumabe para infliximabe e vice-versa) e, finalmente, após mais 12 semanas de acompanhamento, no caso de falta de resposta clínica, o tratamento cirúrgico era discutido (ex., ressecção). Centros randomizados para o tratamento convencional não tiveram acesso ao algoritmo. O objetivo primário do trabalho foi a remissão clínica (HBI ≤ 4) em 12 meses. Os resultados em relação ao objetivo primário foram não significantes (61,9% no grupo convencional versus 66% no grupo terapia combinada precoce,  $P = 0,5169$ ). Em 24 meses, apesar da vantagem numérica da terapia combinada precoce, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (65,1% no grupo convencional versus 73,1 no grupo terapia combinada precoce,  $P = 0,0829$ ). Quando somente os pacientes em uso de corticosteroides de base foram analisados, a taxa de remissão clínica em 24 meses foi maior no grupo que recebeu terapia combinada precoce, sugerindo que pacientes com doença mais grave podem se beneficiar mais com este tipo de estratégia terapêutica. Os resultados referentes às taxas de complicações (abscesso, nova fístula, manifestações extraintestinais e eventos adversos sérios [ $P = 0,0005$ ]), de cirurgia ( $P = 0,0314$ ) e de hospitalização ou cirurgia ou complicação (0,0003), em 24 meses, foram menores no grupo terapia combinada precoce versus terapia convencional. Em suma, a terapia combinada precoce (“step-up convencional acelerado”) parece ser útil em pacientes com DC mais grave, com impacto na história da doença (desfechos clínicos e cirúrgicos) observado mais tardiamente (dois anos).<sup>36</sup>

### **“Step-up acelerado propriamente dito”**

Diferentemente da abordagem “step-up convencional acelerado”, em que o paciente recebe inicialmente o corticosteroide e depois, diante de

refratariedade, a terapia combinada (ver acima), no “*step-up acelerado propriamente dito*” como inicialmente preconizado, o paciente recebe de início o imunossupressor oral (ex., AZA/6-MP), geralmente associado ao corticosteroide.<sup>19</sup>

Dois trabalhos (AZTEC e RAPID)<sup>38,39</sup> avaliaram a terapia precoce com imunossupressor (AZA). Em ambos os trabalhos os pacientes apresentavam DC de curta duração (menos de 8 semanas de diagnóstico no AZTEC e menos de 6 meses no RAPID). A maioria dos pacientes recebeu corticosteroide concomitantemente (cerca de 70% no estudo AZTEC e praticamente todos no RAPID [96-97%]). No estudo espanhol AZTEC (AZathioprine for treatment of Early Crohns disease in adults),<sup>38</sup> a introdução precoce de AZA não foi melhor que o placebo. A taxa de remissão clínica sem corticosteroide em 18 meses (objetivo primário) foi de 44,1% no grupo AZA versus 36,5% no placebo (P = 0,48). Entretanto, a proporção de pacientes com índice de atividade da DC (CDAI) maior ou igual a 220 a partir da semana 12 foi menor no grupo AZA (11,8%) versus o placebo (30,2%), sugerindo evolução menos frequente para casos mais graves com essa estratégia. No estudo francês RAPID (Résultat de l’Adjonction Précoce d’ImmunoDépresseurs),<sup>39</sup> a proporção de pacientes em remissão clínica sem corticosteroide e sem anti-TNF por trimestre ao longo de 3 anos não foi estatisticamente diferente do grupo submetido à terapia convencional.<sup>39</sup> No entanto, houve menor ocorrência de lesões perianais ativas e menor taxa de cirurgia perianal no grupo com AZA precoce. Vale ressaltar que praticamente só casos de fístula perianal simples foram incluídos no estudo. Portanto, de acordo com este trabalho, pacientes com fístula perianal simples, pouco frequentes na DC (geralmente são fístulas complexas), poderiam beneficiar-se com o uso de AZA precoce.<sup>39</sup>

### **“Top-down propriamente dito”**

Em 2008, D’Haens et al. publicaram o trabalho em que pacientes com DC recentemente diagnosticada, moderada/grave, receberam de forma randomizada a associação de imunossupressor oral (AZA) e anti-TNF (in-

fliximabe) inicialmente versus o tratamento convencional.<sup>40</sup> Na época, os autores optaram por não manter o anti-TNF periodicamente, em uma estratégia de tratamento considerada episódica, ao contrário do que hoje fazemos (tratamento não episódico e sim com manutenção do biológico). Assim, os pacientes responsivos não receberam tratamento de manutenção e o anti-TNF foi utilizado de forma episódica após a indução, de acordo com a necessidade. A terapia “top down” caracteriza-se pela não utilização da terapia com corticosteroides no início. Em dois anos de acompanhamento, a frequência de remissão endoscópica foi de cerca de 70% no grupo “top-down” versus 20% no grupo com terapia convencional (“step-up convencional”).<sup>40</sup>

### **“Top-down modificado”**

A modificação aqui nada mais é do que manter a terapia biológica (anti-TNF) após a indução em vez da utilização episódica como no trabalho original acima descrito. No estudo REACT 2, a terapia convencional será comparada a um algoritmo semelhante ao adotado no REACT 1, exceto que no REACT 2 os pacientes com DC em atividade (clínica e endoscópica) receberão, de início, a terapia combinada (anti-TNF + AZA/6-MP ou MTX) e o corticosteroide será empregado somente se necessário e de acordo com o critério médico. Em seguida, os pacientes serão acompanhados a cada 16 semanas por ileocolonoscopia de controle, além da avaliação clínica. Em caso de falta de resposta (resposta = HBI  $\leq$  4, sem úlceras profundas e grandes à endoscopia, sem corticosteroide), os pacientes seguirão a otimização estabelecida no REACT 1. O estudo ainda está em andamento (*ClinicalTrials.gov* NCT01698307) e deverá fornecer importantes informações sobre o uso da ileocolonoscopia como instrumento de acompanhamento e os efeitos da indução e manutenção da terapia combinada precoce (“top-down modificado”) versus a terapia convencional.

Obviamente, um grande obstáculo para o recrutamento de pacientes neste estudo é o “o aceite” do paciente em realizar a ileocolonoscopia a cada quatro meses.

Quando se fala em estratégia “top-down” a pergunta inevitável que emerge é: quais os pacientes que merecem esta alternativa mais “intensiva” de tratamento já no início da doença? Para tanto, torna-se necessário destacar os fatores preditivos de doença mais grave ou “incapacitante”.<sup>41-45</sup> Na tabela 5, estão listados os fatores preditivos de evolução para DC complicada ou incapacitante. Fatores clínicos, endoscópicos, histológicos, sorológicos e genéticos têm sido descritos. Na prática, consideramos os pacientes mais jovens (doença mais grave em geral), doença perianal grave (ex., fístulas complexas), necessidade de corticosteroide sistêmico no diagnóstico, úlceras extensas e profundas à ileocoloscopia e envolvimento extenso (> 40-50 cm) do intestino delgado.<sup>41-45</sup>

**Tabela 5. Fatores preditivos de evolução para doença de Crohn (DC) complicada/incapacitante**

1. Pacientes jovens (< 40 anos no diagnóstico)
2. Doença perianal
3. Necessidade de corticosteroide no diagnóstico
4. Úlceras extensas e profundas à colonoscopia
5. Doença estenosante, penetrante
6. Envolvimento do trato gastrointestinal superior, delgado proximal, DC ileal extensa, DC retal
7. Falta de remissão endoscópica após remissão clínica
8. Doença agressiva, com muitas recaídas/ano
9. Emagrecimento importante no diagnóstico
10. Presença de granulomas
11. Obesidade, tabagismo
12. Altos títulos de ASCA, anti-OmpC e anti-CBir1
13. Mutações nos genes NOD2/CARD15, ATG16L1, MDR1

## CONCLUSÕES

O desafio que enfrentamos no tratamento da DII é a utilização adequada de todo o arsenal terapêutico de que dispomos para o tratamento dos pacientes com DII.<sup>17</sup> Enquanto na RCU a estratégia tradicional de tratamento (“step-up convencional”) é a que predomina, na DC temos

várias estratégias de tratamento, a depender da atividade da doença, perfil dos pacientes e localização/comportamento da doença, entre outros elementos. Fatores preditivos de gravidade da DC são úteis na seleção de pacientes que merecerão tratamento via estratégia “top-down”. Na tabela 6 sugerimos as situações na DC em que cada estratégia pode ser preferencialmente empregada e os estudos que a corroboram.

**Tabela 6. Estratégias de tratamento da doença de Crohn e sugestões de indicações**

Estratégias de tratamento	Estudos	Sugestão de indicação
Step-up convencional pp dito	REACT 1	Casos leves
Step-up convencional acelerado (terapia combinada precoce)	REACT 1	Casos moderados/graves
Step-up acelerado pp dito	AZTEC/RAPID	Casos moderados e fistulas simples
Top-down pp dito	TOP-DOWN	Casos graves
Top-down modificado	REACT 2	Casos graves

Sem dúvida, os biológicos e as pequenas moléculas para uso oral configuram um grande avanço no tratamento da DII (tabela 2). Além dos anti-TNFs já em uso no Brasil (ex., infliximabe e seu biossimilar, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe), outros biológicos foram incorporados ao arsenal terapêutico da DII.<sup>16,46</sup> O vedolizumabe, já aprovado no Brasil para o tratamento da RCU e da DC, é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 que reconhece seletivamente a integrina  $\alpha 4 \beta 7$ ; portanto, tem seletividade para o trato gastrointestinal (TGI), bloqueando a interação entre a integrina  $\alpha 4 \beta 7$  e seu ligante no endotélio, também específico do TGI, a molécula MAdCAM-1.<sup>47-49</sup> Sua eficácia na indução e manutenção da remissão clínica na DC e na RCU foi constatada nos estudos GEMINI,<sup>47-49</sup> com perfil de segurança satisfatório.<sup>50</sup>

O ustekinumabe, um anticorpo monoclonal humano do tipo IgG1 contra a subunidade p40 presente nas interleucinas 12 e 23, bloqueia a ação pró-inflamatória dessas citocinas.<sup>51</sup> Foi aprovado no Brasil para o

tratamento da DC ativa e na sua manutenção com base nos estudos UNITI-1 e UNITI-2 (DC ativa) e no IM-UNITI (manutenção).<sup>51,52</sup> Recentemente mostrou-se também eficaz na RCU,<sup>53</sup> porém a sua aprovação para uso na RCU no Brasil ainda é aguardada.

Vale ressaltar também as chamadas “pequenas moléculas para uso oral” como é o caso do tofacitinibe, um inibidor de quinases (JAKs) intracelulares,<sup>8,15,54-56</sup> que se mostrou eficaz na RCU<sup>23,54,56</sup> (tabela 2).

Sem dúvida, um dos grandes desafios que enfrentaremos daqui para a frente será como posicionarmos os vários biológicos – e as pequenas moléculas para uso oral – na sequência terapêutica da DII. Vivemos um momento singular em que mais de uma alternativa terapêutica pode ser oferecida ao paciente.<sup>29</sup> Estudos “head-to-head” são bem-vindos e certamente contribuirão para a tomada de decisão. Recentemente, na RCU moderada a grave, em um estudo “head-to-head”, o vedolizumabe mostrou-se superior ao adalimumabe.<sup>57</sup>

Acima de tudo, o tratamento deve ser individualizado, levando-se em conta: a) os vários aspectos salientados acima, tais como sexo, idade, gravidade da doença, história pregressa e risco de infecções, intolerâncias, preferências do paciente, acesso às medicações, custo, entre outros;<sup>17,18</sup> b) as estratégias de tratamento<sup>2,3,11,19</sup> e, finalmente, c) a monitoração adequada dos pacientes.<sup>20</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Damião AOMC, Rodrigues M, Damião EBC et al. Doença Inflamatória Intestinal. *Rev Bras Med* 2006;63:108-22.
2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF et al. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741-55.
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 389:1756-70.
4. Damião AOMC, Feitosa F, Milani LR. Tratamento Clínico Convencional na doença de Crohn. In: Cardozo WS, Sobrado CW. Doença Inflamatória Intestinal. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2015. p 305-28.
5. Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic-Protic M et al. Modern use of 5-aminosalicylic acid and compounds for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther* 2019; doi: 10.1080/14712598.2019.1666101 [Epub ahead of print].
6. Danese S, D'Amico F, Bonovas S et al. Positioning tofacitinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2106-12.
7. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. *J Crohn's Colitis* 2017;11:1258-66.
8. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:693-703.
9. Danese S, Panés J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;147:981-9.
10. Danese S, Roda G, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: towards disease clearance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;10.1038/s41575-019-0211-1 [Epub ahead of print].
11. Pariente B, Cosnes J, Danese S et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415-22.
12. Oh EH, Oh K, Han M et al. Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognosis. *PLoS One* 2017;12:e0177479.
13. Frei R, Fournier N, Zeitz J et al. Early initiation of anti-TNF is associated with favourable long-term outcome in Crohn's disease: 10-year-follow-up data from the Swiss IBD cohort study. *J Crohn's Colitis* 2019;13:1292-1301.
14. Argollo MC, Alloca M, Furfaro F et al. Interleukin-23 blockers: born to be first-line biologic agents in inflammatory bowel disease? *Curr Pharm Des* 2019;25:25-31.
15. Danese S, Argollo M, Le Berre C et al. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter? *Gut* 2019;68:1893-9.
16. Argollo M, Fiorino G, Hindryck P et al. Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *Autoimmun* 2017;85:103-16.

17. Hindryckx P, Vande-Castele N, Novak G, et al. The expanding therapeutic armamentarium for inflammatory bowel disease: how to choose the right drug(s) for our patients? *J Crohn's Colitis* 2018;12:105-19.
18. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:537-45.
19. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 2011;60:1754-63.
20. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;390:2779-89.
21. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA et al. ACG Clinical Guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
22. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2019;156:748-64.
23. Damião AOMC, Vieira A, Vilela EG et al. Guideline on ulcerative colitis. *Int J Inflamm Bowel Dis* 2019;5:12-41.
24. Teixeira FV, Vilela EG, Damião AOMC et al. Ulcerative colitis: treatment with biologicals. *Rev Assoc Med Bras* 2019;65:547-53.
25. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23.
26. Brazilian Study of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2010;47:313-25.
27. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106:199-212.
28. Talley NJ, Abreu MT, Achkar J-P et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:S2-S25.
29. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohn's Colitis* 2017;11:769-84.
30. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN et al. Clinical practice guidelines for the management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto Consensus. *Gastroenterology* 2015;148:1035-58.
31. Damião AOMC, de Azevedo MFC, Carlos AS et al. Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2019;25:1142-57.
32. Ford AC, Kane SV, Khan KJ et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:617-29.



33. Lichtenstein GR, Loftus Jr EV, Isaacs K, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113:481-517.
34. Zaltman C, Amarante HMBS, Brenner MM et al. Guideline on Crohn's disease. *Int J Inflamm Bowel Dis* 2018;4:10-41.
35. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis* 2017;11:3-25.
36. Khanna R, Bressler B, Levesque BG et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1825-34.
37. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015;385:1406-17.
38. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:766-74.
39. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758-65.
40. D'Haens G, Baert F, Van Assche G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
41. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.
42. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2010;16:2600-3.
43. Cerqueira RM, Lago P. Clinical predictive factors for Crohn's disease complications. *Acta Med Port* 2011;24 (Suppl 4):1057-62.
44. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR et al. Predictors of aggressive inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:652-9.
45. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Clinical predictors of aggressive /disabling disease: ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012;41:443-62.
46. Côte-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, et al. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *UEG Journal* 2015;3:419-28.
47. Bryant RV, Sandborn WJ, Travis SPL. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? *J Crohn's Colitis* 2015;9:356-66.
48. Soler-Ferran D, Briskin MJ. Integrin  $\alpha 4\beta 7$  antagonists: activities, mechanisms of action and therapeutic prospects. *Curr Immunol Rev* 2012;8:118-34.
49. Argollo M, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Vedolizumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:179-89.
50. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-51.

51. Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, et al. Clinical utility of ustekinumab in Crohn's disease. *J Inflamm Res* 2018;11:35-47.
52. Feagan B, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-60.
53. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1201-4.
54. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut* 2017;66:199-209.
55. Damião AOMC. Perspectivas futuras para o tratamento da doença de Crohn. In: Ruiz MA, Kaiser Júnior RL, Quadros LG (ed). *Terapia celular na doença de Crohn*. São José do Rio Preto, SP: DLR Serviços Ltda;2018. P 397- 411.
56. Teixeira FV, Damião AOMC, Kotze PG. Tofacitinib in the management of ulcerative colitis refractory to anti-TNF and anti-integrin therapies. *Arq Gastroenterol* 2018;55:192-7.
57. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1215-26.



## Capítulo 8

# Distúrbios nutricionais na prática diária das doenças inflamatórias intestinais

Daniéla Oliveira Magro

### INTRODUÇÃO

Os indivíduos com doenças inflamatórias intestinais (DII) apresentam dificuldades em permanecer nutricionalmente saudáveis por uma série de razões, que incluem os sintomas, complicações das doenças e uso de medicamentos.

Na fase ativa das DII (doença de Crohn e retocolite ulcerativa), os indivíduos apresentam diarreia, dores abdominais, náuseas, vômitos, presença de sangue nas fezes e(ou) muco, constipação, perda do apetite, fadiga e perda de peso. Estes sinais e sintomas podem influenciar de forma negativa no estado nutricional.

A dieta tem um papel fundamental nas DII e está envolvida nos diversos estágios das doenças, desde a patogênese até a reabilitação, tanto na atividade como na remissão das DII. No entanto, até o momento, não existe uma recomendação dietética específica para o tratamento das DII. Os estudos são limitados em função do tamanho das amostras, da falta de estudos randomizados ou de seguimento por longo prazo, e em função dos diferentes hábitos culturais e alimentares da população global.

A dúvida de como se alimentar após o diagnóstico das DII é muito comum entre os pacientes. Neste capítulo, destacaremos os possíveis

papéis da dieta nas DII, com a interação entre nutrientes específicos e microbiota intestinal, os efeitos de ingredientes dietéticos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, intervenção dietética na implementação clínica e deficiência de micronutrientes nas DII.

### **Desequilíbrio da microbiota intestinal nas DII**

A diminuição da diversidade na microbiota intestinal é comum em pacientes com DII, caracterizada pela diminuição das bactérias que sintetizam ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), tal como o butirato. Pacientes com doença de Crohn (DC) apresentam menor diversidade microbiana, maior alteração na proporção da microbiota, e maior instabilidade da comunidade microbiana, quando comparados com pacientes com retocolite ulcerativa (RCU). Proporções reduzidas nos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e aumentadas no filo das *Proteobacteria* são as duas mudanças mais comuns.<sup>1,2</sup> Há uma relação inversa entre a gravidade das DII e a abundância de *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bifidobacterium*.<sup>2</sup> A magnitude da disbiose associou-se a recorrência de pós-operatório na DC.<sup>3</sup>

## **COMPONENTES DIETÉTICOS PRÓ-INFLAMATÓRIOS**

### **Ácidos graxos saturados (AGSs)**

Os AGSs são mediadores pró-inflamatórios que aumentam a produção de citocinas inflamatórias (COX-2, fator de necrose tumoral [TNF- $\alpha$ ], interleucina [IL]-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 e interferon [IFN - $\gamma$ ]).<sup>1</sup> A alta ingestão de AGSs pode exacerbar a endotoxemia,<sup>1,4</sup> aumentar os lipopolissacarídeos (LPS) séricos,<sup>4</sup> a resposta inflamatória sistêmica de baixo grau e a disfunção imune, via interação com a microbiota intestinal.<sup>1</sup>

Os produtos de origem animal, como leite e derivados, carnes, banha de porco e embutidos são fontes de AGSs, assim como o óleo de coco, que apesar de ser um alimento de origem vegetal, é fonte de AGSs.

Esses alimentos devem ser evitados nas DII ou então usados em quantidades restritas (< 10% do valor total da ingestão de gorduras recomendadas). Leite e derivados podem ser substituídos pela versão desnatada e a escolha de cortes magros de carne deve ser adotada.

### **Aditivos alimentares**

Estudos em modelos animais demonstraram que dois emulsificantes, carboximetilcelulose e polissorbato-80, presentes em alimentos processados, levam a uma redução notável na diversidade microbiana e translocação bacteriana, resultando em um baixo grau de inflamação.<sup>1,5</sup> Embora estudos em humanos sejam deficientes, os indivíduos com DII devem evitar os produtos industrializados, que além de conter emulsificantes apresentam também gordura saturada e(ou) gorduras poli-insaturadas, rica em ômega-6 em sua composição.<sup>6</sup>

## **NUTRIENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS**

### **Fibras dietéticas**

São carboidratos complexos que não são quebrados pelas enzimas digestivas. Estão presentes nos grãos integrais, legumes, verduras e frutas e podem ser subdivididos em fibras solúveis e insolúveis. As fibras solúveis, em conjunto com os amidos resistentes (grão, batata, macarrão, banana) metabolizam AGCC, principalmente pelas *bifidobactérias*, que possuem ação anti-inflamatória, através da modificação da microbiota intestinal.<sup>1,5</sup>

A ingestão de fibras alimentares é importante para restaurar a proporção de bactérias produtoras de AGCC para melhorar a inflamação. A dieta baixa em resíduos é recomendada durante a atividade das doenças e comumente implementada na prática clínica, porém o nível de evidência é escasso.<sup>5</sup> As fibras não devem ser restritas para pacientes com DII em remissão, exceto aqueles com estenoses.<sup>1</sup> Além disso, evitar fibras alimentares pode contribuir para a recidiva das DII.

## **Vitamina D**

A vitamina D atua como um importante regulador imunológico e possui efeitos benéficos na restauração da disbiose. Sua deficiência é comum em indivíduos com DII, principalmente naqueles com maior tempo de doença, uso de corticoides, ressecção intestinal e pancolite.<sup>1</sup> A concentração sérica de vitamina D foi negativamente associada com atividade da doença, maior risco de cirurgia e hospitalização em pacientes com DC.<sup>5</sup> No entanto, a suplementação diária de 1.200 UI de vitamina D apenas alcançou uma redução não significativa na taxa de recidiva da DC (13% vs. 29%,  $P = 0,06$ ). Mais ensaios clínicos são necessários para confirmar a dose ideal de vitamina D e a duração da suplementação para o tratamento de DII. A vitamina D pode ser recomendada no tratamento das DII como um tratamento adjuvante, desde que seja detectada deficiência.

## **Ácidos graxos insaturados**

Os ácidos graxos insaturados incluem os monoinsaturados (MUFAs) e poli-insaturados (PUFAs). O azeite, óleo de canola e abacate são ricos em ômega-9 (MUFAs), que atua como agente anti-inflamatório. Os PUFAs são classificados em famílias ômega-3 (n-3) e ômega-6 (n-6).<sup>6</sup>

Os ômega-6, quando consumidos em excesso, são considerados pró-inflamatórios,<sup>7</sup> levando a alteração na microbiota intestinal.<sup>2</sup> São eles: os óleos de milho, amendoim, algodão, gergelim, cártamo, girassol e prímula, como também os produtos derivados desses óleos, margarinas e maionese e, ainda, como fonte importante de ômega-6, as oleaginosas (nozes, castanha-do-pará, castanha de caju, amêndoas e avelã). Já os representantes vegetais do ômega-3 são a soja (5% a 7%), a canola (7% a 10%) e a semente de linhaça (58% a 60%) e de origem animal, o óleo de peixe.<sup>8</sup>

A dieta ocidental geralmente contém altos níveis de ômega-6 e baixos níveis de ômega-3. Essa relação distorcida entre a ingestão de n-6/n-3 é considerada fator de risco para DII.<sup>6</sup> Diante dessas evidências, a recomendação é substituir os óleos fontes de ômega-6 por fontes de ômega-9 ou ômega-3, desde que sejam consumidos em pequenas quantidades, principalmente na preparação dos alimentos.

## EXCLUSÃO ALIMENTAR E PADRÃO ALIMENTAR EXCLUSIVO

Aproximadamente 57% dos indivíduos acreditam que certos alimentos são desencadeadores de recidiva das DII e cerca de 60% desses foram submetidos a uma dieta de eliminação ou orientados a evitar certos alimentos. Alimentos picantes e bebidas alcoólicas são frequentemente evitados na DC e RCU.

Embora a maioria dos estudos apoie o aumento da ingestão de fibras alimentares, em função dos seus efeitos benéficos sobre a microbiota nas DII, as fibras e os vegetais crus são evitados em 24,5% e 42%, respectivamente, por pacientes em remissão.

A restrição de longo prazo de alimentos enriquecidos com proteínas (leite e derivados, carne e peixe) pode agravar a desnutrição e a deficiência de nutrientes.

A recomendação para intolerância de alimentos deve ser tratada individualmente e o princípio é: *“se doar, não coma”*. Padrões dietéticos exclusivos foram desenvolvidos para remover componentes pró-inflamatórios ou alergias alimentares, e(ou) para adicionar nutrientes anti-inflamatórios para manter a remissão ou aliviar sintomas, porém os dados são insuficientes para sustentar tal afirmação em função da adesão e diferenças culturais.

## NUTRIÇÃO ENTERAL EXCLUSIVA

A nutrição enteral exclusiva (NEE) refere-se a uma forma “extrema” de dieta exclusiva e moduladora da microbiota intestinal para um estado anti-inflamatório. Até o momento é a primeira opção de tratamento para induzir a remissão em pacientes pediátricos com DC em atividade.<sup>1,2</sup> O tratamento com NEE, por 4 a 10 semanas, pode levar à remissão em cerca de 86% dos pacientes pediátricos, em atividade, evitando assim a introdução de drogas que retardam o crescimento.<sup>1</sup>

Quanto aos adultos com DC, os corticosteroides continuam sendo superiores à NEE para a indução de remissão clínica.<sup>2</sup> A baixa adesão às



fórmulas enterais é a principal causa para subestimar o seu efeito em adultos. A NEE é indicada para aliviar complicações complexas como fistula ou estenose, principalmente em indivíduos desnutridos, com duração aproximada de 12 semanas e, na sequência, a alimentação oral é introduzida gradativamente. Ambas as fórmulas, poliméricas (contêm proteínas, carboidratos e gorduras íntegros e baixa osmolaridade) e oligoméricas (proteínas hidrolisadas deixando poucos resíduos não digeridos e osmolaridade alta), mostraram-se eficientes. Poucos estudos demonstraram decréscimo pró-inflamatório e aumento anti-inflamatório do TGF- $\beta$  (*transforming growth fator beta*) em resposta à NEE.<sup>2</sup>

Quanto aos pacientes em remissão, a nutrição enteral parcial (fornece  $\geq 50\%$  da ingestão calórica diária necessária), com administração noturna e dieta diurna, com baixo teor de gordura, é uma escolha alimentar alternativa para prevenir recidiva tanto em crianças como em adultos com DII. A via de administração da nutrição enteral (NE) deve ser considerada em relação a conformidade, tolerância e qualidade de vida do paciente. Se a alimentação oral ou enteral for contraindicada, a nutrição parenteral (NP) deve ser levada em consideração.<sup>1</sup>

### VITAMINAS E MINERAIS NAS DII

O uso indiscriminado de polivitamínicos e suplementos pela população é cada vez mais evidenciado como desútil e às vezes potencialmente prejudicial. Populações em risco de deficiências nutricionais, como os pacientes com DII, precisam ser monitoradas e suplementadas quando houver necessidade.<sup>9</sup> Os mecanismos responsáveis pelas deficiências nutricionais nem sempre são claros e podem estar relacionados à diminuição da ingestão, má absorção ou excesso de perdas.<sup>1,9,10</sup>

O aumento da demanda metabólica relacionada ao processo inflamatório ativo também deve ser levado em consideração. As deficiências de micronutrientes e vitaminas são relativamente comuns entre os pacientes com DII, especialmente na DC, com doença ativa do intestino delgado, ou pacientes submetidos à ressecção intestinal.<sup>1,10</sup>

**Vitamina A** - é prudente suplementar em casos confirmados de deficiência, para pelo menos atingir a dose diária recomendada (RDA) de 900 µg (3.000 UI) para homens e 700 µg (2.300 UI) para mulheres.

**Vitamina B1 (tiamina)** - a deficiência de tiamina associou-se a fadiga nas DII. A suplementação de 600-1,500 mg de tiamina diariamente alivia os sintomas de fadiga.

**Biotina** - obtida a partir de fontes alimentares (fígado e rins, gema de ovo, cereais integrais e nozes) ou através da síntese de bactérias da microbiota intestinal. Sua deficiência não foi conclusiva nos estudos publicados nas DII.

**Vitamina B12** - a vitamina B12 (cobalamina) e o folato são necessários à renovação celular, sendo envolvidos especialmente na eritropoiese e as deficiências estão associadas a anemia. A deficiência de vitamina B12 é maior na DC, principalmente em indivíduos com ressecção ileal, uma vez que o íleo é o local primário de absorção. Já a deficiência de folato está associada à gravidade da doença, sendo maior em pacientes com DC (22,2%) quando comparados aos portadores de RCU (4,3%). As diretrizes da Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) recomendam a pesquisa dos níveis séricos de cobalamina e folato, pelo menos uma vez ao ano, ou na presença de macrocitose.

**Ferro** - a incidência de anemia por deficiência de ferro e fadiga é alta em pacientes com DII (36%-76%). A suplementação de ferro via oral é o principal modo de prevenir a anemia secundária à perda de sangue ou ingestão inadequada, com formas múltiplas e igualmente eficazes de ferro disponíveis. As formas mais usadas são fumarato ferroso, sulfato ferroso e gluconato ferroso, que contêm 33%, 20% e 12% de ferro elementar, respectivamente, e são frequentemente combinados com vitamina C para aumentar a absorção. Para pacientes com DII, a recomendação é de 30 mg/dia de ferro elementar para a profilaxia da anemia e 50 a 60 mg/dia para o tratamento.

A suplementação oral pode ser ineficaz na anemia normocítica, na inflamação crônica e mal tolerada, com efeitos adversos, levando a baixa

adesão ao tratamento. Em geral, a suplementação oral é considerada mais segura e mais eficaz em pacientes com DII em remissão. As diretrizes da ECCO recomendam que o ferro intravenoso seja considerado a primeira linha de tratamento em pacientes com DII em atividade clínica, intolerância prévia ao ferro oral, hemoglobina abaixo de 10 g/dL ou em pacientes com necessidade documentada de agentes estimuladores da eritropoiese.

**Zinco** - estima-se que 15% dos pacientes com DII apresentem deficiência de zinco e que essa deficiência se associa a desfechos clínicos ruins: aumento do risco de internações subseqüentes, cirurgias e complicações relacionadas à doença. A suplementação de zinco para pacientes com DC, em remissão, é de 40 mg/dia por 10 dias, e na presença de diarreia, 110 mg, fracionado em três vezes ao dia, por 8 semanas. Altas doses de suplementação por longo prazo devem ser usadas com cautela. O limite superior (maior ingestão diária acima da qual podem ocorrer efeitos colaterais/toxicidade) para este mineral é estabelecido em 40 mg/dia, e o zinco pode interferir na absorção de ferro e cobre e exacerbar suas deficiências. Por sua vez, a suplementação com cálcio ou folato pode reduzir a absorção de zinco. As duas formas suplementares mais comuns são o sulfato de zinco (23% do Zn elementar) e o gluconato de zinco (13% de Zn elementar).

Vale ressaltar que, na presença de resposta inflamatória sistêmica (níveis elevados de proteína C-reativa e baixos de albumina), as concentrações plasmáticas de vários micronutrientes (ferro, zinco, selênio, cobre e vitaminas A, C e E) são substancialmente afetadas. Com a diminuição na concentração da proteína transportadora de nutrientes, as reservas corporais são alteradas e interpretações clínicas inadequadas podem desencadear intervenções desnecessárias.<sup>2</sup>

### CONDUTA NUTRICIONAL NO PERI E PÓS-OPERATÓRIO

Segundo a Sociedade Americana para o ERAs (Enhanced Recovery After Surgery),<sup>11</sup> as principais recomendações do consenso sobre o manejo nutricional no peri e pós-operatório estão sumarizadas no quadro a seguir.

### Antes da cirurgia

1. Rastreamento nutricional para uma cirurgia de grande porte utilizando uma ferramenta simples PONS (Perioperative Nutrition Screen).
2. Perguntas do escore PONS para triagem nutricional:
  - O paciente tem IMC baixo,  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  ( $< 20$  em  $> 65$  anos de idade)?
  - O paciente apresentou perda de peso  $> 10\%$  nos últimos 6 meses?
  - O paciente reduziu a ingestão de alimentos em  $> 50\%$  na última semana?
  - O paciente tem uma albumina sérica pré-operatória  $< 3,0 \text{ g/dL}$ ?
3. Se uma pergunta de triagem no PONS for positiva para risco nutricional, deve-se encaminhar o paciente para avaliação nutricional.
4. Sugere-se a avaliação da massa livre de gordura por tomografia (TC), quando disponível, para auxiliar na predição do risco nutricional.
5. A recomendação é atingir, no perioperatório, uma ingestão de proteína  $> 1,2 \text{ g/kg/dia}$ .
6. Pacientes em risco nutricional devem receber suplementação oral, por pelo menos 7 dias, antes da cirurgia, com fórmulas imunomoduladoras (contendo arginina e óleo de peixe) e com alto teor de proteína (2 a 3 vezes/dia, mínimo 18 g de proteína/porção).
7. Quando a suplementação oral não for possível recomenda-se a nutrição enteral (NE) por um período de pelo menos 7 dias.
8. Se não for possível a suplementação oral ou NE, ou quando a exigência de proteína/Kcal for maior que 50% da ingestão recomendada, recomenda-se a nutrição parenteral (NP) para melhorar os desfechos.
9. As fórmulas imunomoduladoras devem ser consideradas para todos os pacientes submetidos a cirurgia eletiva de grande porte.

### Depois da cirurgia

1. Recomenda-se dieta rica em proteínas logo após a cirurgia, na maioria dos casos, com exceção dos pacientes com ressecção de intestino, com isquemia ou obstrução intestinal persistente. As dietas tradicionais, "líquido claro" e "totalmente líquida" não devem ser rotineiramente usadas.
2. Recomenda-se atingir a meta de ingestão de proteínas, mais do que a ingestão de calorias e protocolos padronizados para suporte nutricional.
3. Fórmulas imunomoduladoras devem ser consideradas em todos os pacientes por pelo menos 7 dias.
4. Em pacientes desnutridos que não consigam atingir os objetivos nutricionais ( $> 50\%$  de proteína/Kcal) através da ingestão oral, recomenda-se a alimentação por sonda em 24 horas e quando a NE não atingir as metas, recomenda-se a NP precoce, associada a NE, se possível.
5. Suporte nutricional oral, hiperproteico, é recomendado para todos os pacientes após a alta hospitalar, especialmente nos desnutridos, idosos e sarcopênicos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dieta é importante na gênese das DII e influencia diretamente no manejo terapêutico, embora os estudos sejam escassos. Dentre as poucas afirmações, sugere-se a exclusão de alguns componentes nutricionais, encontrados principalmente na dieta ocidental, para manter a remissão.

Durante a atividade das DII, as recomendações nutricionais mais comuns são: o automonitoramento; evitar as intolerâncias alimentares de forma individualizada; limitar a ingestão de álcool e tabagismo; adesão à dieta enriquecida com vegetais cozidos e frutas e restrita em proteína animal e fibras não digeríveis, tais como os vegetais crus.

A nutrição enteral exclusiva é recomendada em situações especiais para aliviar complicações complexas como fístula ou estenose.

A suplementação de vitaminas e minerais, se a deficiência for confirmada, deve ser realizada, principalmente no período de remissão das DII.

O rastreamento do estado nutricional deve ser considerado nas cirurgias eletivas, com o objetivo de identificar pacientes em risco nutricional e melhorar o desfecho cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

1. Zhou YQ, Xu RY, and Wan YP. The role of dietary factors in inflammatory bowel diseases: New perspectives. *J Dig Dis* 2019;20(1):11-17.
2. Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, Wierdsma N, Allan P, Fiorino G et al. Research gaps in diet and nutrition in inflammatory bowel disease. a topical review by D-ECCO Working Group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis* 2017;11(12):1407-1419.
3. Prosberg M, Bendtsen F, Vind I, Petersen AM, and Gluud LL. The association between the gut microbiota and the inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(12):1407-1415.
4. Magro DO, Kotze PG, Martinez CAR, Camargo MG, Guadagnini D, Calixto AR et al. Changes in serum levels of lipopolysaccharides and CD26 in patients with Crohn's disease. *Intestinal Research* 2017;15(3):352-357.
5. Lewis JD and Abreu MT. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152(2):398-414.e396.
6. Sugihara K, Morhardt TL, and Kamada N. The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease. *Front Immunol* 2018;9:3183.
7. Reddavid R, Rotolo O, Caruso MG, Stasi E, Notarnicola M, Miraglia C et al. The role of diet in the prevention and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Acta Biomed* 2018;89(9-5):60-75.
8. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM et al., and S. B. *Cardiologia*. First guidelines on fat consumption and cardiovascular health. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(1 Suppl 3):1-40.
9. Ghishan FK and Kiela PR. Vitamins and minerals in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46(4):797-808.
10. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP et al., and E. C. s. a. C. O. [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9(3):211-222.
11. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, Guilbert S, Kozar R, Pryor A et al., and P. Q. I. P. Workgroup. American Society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on nutrition screening and therapy within a surgical enhanced recovery pathway. *Anesth Analg* 2018;126(6):1883-1895.



## Capítulo 9

# Biossimilares: noções gerais e aplicação na prática diária

**Bianca Pocopetz Facas • Karoline Soares Garcia  
Natália Sousa Freitas Queiroz • Fabio Vieira Teixeira**

### INTRODUÇÃO

O uso de agentes biológicos no tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DII) revolucionou a história natural dessas condições, permitindo o alcance dos alvos preconizados, dentre eles resposta clínica, remissão endoscópica, redução das taxas de cirurgia e melhora de qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a propagação do uso de tais drogas tem elevado exponencialmente o custo do tratamento das DII, de tal forma que os imunobiológicos encontram-se, atualmente, na lista das medicações mais onerosas ao sistema de saúde do Brasil e de diversos outros países.<sup>1,2</sup>

Com o aumento da prevalência de DII e da necessidade crescente de acesso aos biológicos, estratégias de redução de custos têm assumido grande relevância. Nesse contexto, tem-se desenvolvido os agentes biossimilares, medicações de custo menor, com eficácia semelhante às drogas originais e que somente podem ser comercializadas após a expiração da patente dos biofármacos referência.<sup>1,2</sup>

A experiência com biossimilares em DII no Brasil ainda é limitada, tendo em vista que CT-P13, o primeiro biossimilar aprovado para o tratamento de doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), foi liberado apenas recentemente (2013 na Europa e em 2015 no Brasil).<sup>3</sup>



Ensaio clínico randomizado comparando biológicos referência e biossimilares na DII são escassos na literatura, e os estudos disponíveis frequentemente descrevem um seguimento de curto prazo.<sup>4</sup> Além disso, a maioria dos dados disponíveis sobre biossimilares na DII vem de estudos observacionais de centros europeus, que descreveram sua experiência de vida real após o *switch* de um biológico de referência para um biossimilar.<sup>5</sup>

O objetivo deste capítulo é descrever de forma sucinta os principais processos envolvidos no desenvolvimento e aprovação dos biossimilares, bem como o posicionamento desta sociedade acerca da utilização destes fármacos.

### PROCESSO PRODUTIVO

O biossimilar é desenvolvido a partir da tecnologia de DNA recombinante, apresentando estrutura molecular e propriedades biológicas muito semelhantes ao produto biofarmacêutico original que já foi aprovado. Tal categoria de medicações é aprovada em diversos países e regulamentada por entidades nacionais, como ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), FDA (*Food and Drug Administration*), EMA (*European Medicines Agency*) e *Health Canada*.<sup>6</sup>

A FDA define um biossimilar como “produto biológico altamente similar ao produto de referência, apesar de pequenas diferenças em componentes clinicamente inativos”, e que “não há diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência do produto”.<sup>7</sup>

Entretanto, embora os biossimilares tenham a mesma sequência de aminoácidos, eles não são uma cópia exata do medicamento original. Dependendo do seu processo de fabricação (por exemplo, linhagem celular, condições de proliferação, processo de purificação e formulação), podem existir diferenças na glicosilação, fosforilação, sulfatação e outras modificações pós-traducionais, que poderiam afetar a eficácia e a imunogenicidade do fármaco.<sup>8</sup>

Terapias biológicas exigem a submissão de ensaios clínicos demonstrando segurança e eficácia para aprovação por entidades regulamentadoras. No entanto, no contexto dos biossimilares, as companhias farmacêuticas precisam apenas demonstrar alta similaridade ou intercambiabilidade entre o biossimilar e seu produto originador, tornando o caminho de aprovação mais simples.<sup>7</sup>

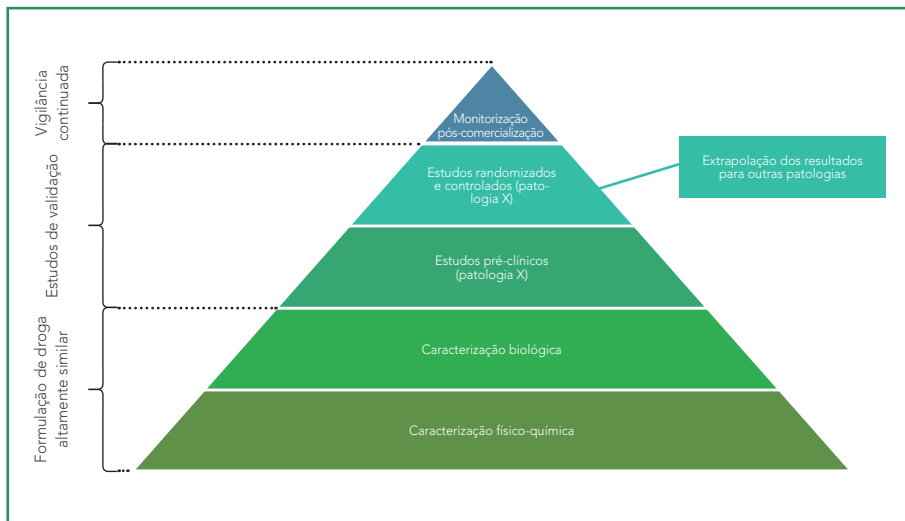
A FDA exige a comprovação de que o biossimilar seja semelhante ao biológico originador em estrutura, função, toxicidade animal, farmacocinética humana e farmacodinâmica, imunogenicidade, segurança e eficácia, permitindo assim a extrapolação de seus dados clínicos e uso em outras indicações, como DC e RCU.<sup>7</sup>

## REGULAMENTAÇÃO

O processo de aprovação e comercialização de biossimilares é regulamentado por órgãos específicos, em um processo bem estruturado, que envolve etapas rigorosamente estabelecidas. Na Europa, esse órgão regulamentador é a EMA, enquanto nos Estados Unidos é a FDA, e no Canadá é a Health Canada. No Brasil, a ANVISA assume tal jurisprudência.<sup>3</sup>

O desenvolvimento de biossimilares inicia-se a partir da caracterização físico-química do biofármaco referência e de suas propriedades biológicas. Seguindo-se a isso, produz-se uma nova droga, com características similares à medicação inovadora. Tal droga deve, então, passar por um processo de validação, que vai desde estudos pré-clínicos, de farmacocinética e farmacodinâmica, até estudos clínicos controlados e randomizados, com avaliação do uso do biossimilar em determinada patologia. Após o cumprimento de tais etapas, a droga similar pode ser comercializada, com indicações extrapoladas para as mesmas patologias para as quais o fármaco inovador já está aprovado. Ainda após a comercialização, os biossimilares continuam sob vigilância dos órgãos regulamentadores, através dos programas de farmacovigilância (Figura 1).<sup>3</sup>

**Figura 1. Princípios científicos que regulamentam o processo de aprovação e comercialização dos biossimilares**



Quando a biossimilaridade é demonstrada para uma das indicações aprovadas do produto de referência, a aprovação pode ser extrapolada para todas as indicações dadas pelo biofarmacêutico de referência com justificativa científica. No entanto, as autoridades reguladoras de medicamentos em todo o mundo ainda não chegaram a um consenso sobre a extrapolção de indicações biossimilares. Por exemplo, o CT-P13, o biossimilar para infliximabe, foi testado apenas para artrite reumatoide (AR) e espondilite anquilosante (EA) no momento de sua aprovação para doença de Crohn e colite ulcerativa no Brasil, tornando a questão controversa, uma vez que a eficácia e a segurança do CT-P13 podem diferir entre DII e AR/EA.<sup>9</sup>

No Brasil, os biossimilares aprovados para DII são CT-P13 (conhecido pelo nome comercial de REMSIMA<sup>®</sup>), que é produzido a partir do infliximabe referência (REMICADE<sup>®</sup>, Janssen), e o biossimilar do adalimumabe referência (HUMIRA<sup>®</sup>, Abbvie), que foi aprovado com o nome comercial de AMGEVITA<sup>®</sup>. Esse último, apesar de aprovado, ainda não se encontra disponível para comercialização no país.<sup>10,11</sup>

## EFICÁCIA E SEGURANÇA NA DII

### **Estudos randomizados**

A experiência clínica com o uso de biossimilares em DII ainda é limitada. Para avaliar a extrapolação da indicação do biossimilar CT-P13 na DC moderada-grave, Byong Duk *et al.* realizaram o primeiro estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de fase 3 e não inferioridade. Nesse estudo, 220 pacientes foram avaliados, sendo 111 selecionados aleatoriamente para o início do CT-P13 (56 para o grupo CT-P13-CT-P13 e 55 para o grupo CT-P13-IFX) e 109 (54 para o grupo IFX-IFX e 55 para o grupo IFX-CT-P13), ocorrendo troca na semana 30. Os pacientes receberam 5 mg/kg de CT-P13 ou infliximabe nas semanas 0, 2, 6, e depois a cada 8 semanas até a semana 54. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com uma diminuição de 70 pontos ou mais no *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) na semana 6. As taxas de resposta foram semelhantes entre os dois grupos (CT-P13 69,4%, IC 95% 59,9-77,8 vs. IFX 74,3% IC 95% 65,1-82,2), estabelecendo a não inferioridade do CT-P13 em relação ao IFX.<sup>4</sup>

### **Estudos observacionais**

Gecse *et al.*, em um trabalho prospectivo, observacional e multicêntrico avaliaram a eficácia, segurança e imunogenicidade do CT-P13 no tratamento de indução da DC (n = 126) e da RCU (n = 84). Remissão, resposta clínica e bioquímica foram avaliadas na semana 14, remissão clínica livre de corticosteroides na semana 30 e o nível terapêutico da droga foi monitorado. Após 14 semanas de tratamento, 81,4% dos pacientes com DC e 77,6% dos pacientes com RCU apresentaram resposta clínica e 53,6% dos pacientes com DC e 58,6% dos com RCU entraram em remissão clínica, segundo o CDAI e escore parcial de Mayo.

As taxas de remissão clínica foram maiores nos pacientes não expostos previamente ao IFX. A resposta bioquímica, avaliada por meio dos níveis de PCR e da contagem sérica de plaquetas, mostrou uma diminuição significativa na semana 14. Reações infusionais e eventos adversos

graves ocorreram em 6,6% dos pacientes com DC e 5,7% dos pacientes com RCU.

Os autores concluíram que o CT-P13 é seguro e efetivo na indução de remissão e resposta clínica tanto na DC quanto na RCU. Pacientes com exposição prévia ao IFX exibiram taxas de resposta diminuídas e foram mais propensos a desenvolver reações alérgicas.<sup>12</sup>

Um estudo prospectivo, observacional e multicêntrico conduzido na República Checa avaliou a resposta ao tratamento de indução com o CT-P13 em 52 pacientes com DII, sendo 30 com DC e 22 com RCU na semana 14. Nenhum paciente recebeu terapia prévia com infliximabe. A eficácia à terapia foi avaliada com os índices clínicos CDAI e escore parcial da Mayo para pacientes com DC e RCU, respectivamente.

Em pacientes com DC, a remissão clínica foi obtida em 50% dos casos, e resposta parcial nos 50% restantes. Em pacientes com RCU, a remissão clínica foi alcançada em 40,9% dos casos, a resposta clínica parcial em 54,5% e nenhuma resposta em 4,5%. Houve melhora significativa nos níveis séricos de PCR, até 14 semanas. Quatro complicações foram identificadas durante a terapia: trombose de membro inferior, herpes labial, pneumonia e reação alérgica.<sup>13</sup>

### EFICÁCIA E SEGURANÇA NO SWITCH EM DII

Para compreender como podem ser usados os biossimilares na prática, é fundamental que se conheçam alguns conceitos. O primeiro deles é intercambialidade, que se refere à possibilidade de troca de um medicamento por outro, com o qual se espera obter o mesmo efeito clínico. A prática da intercambialidade pode ocorrer através de *switch* (troca) ou substituição automática. O *switch* trata da troca de um biofármaco por um biossimilar equivalente (ou vice-versa), com a autorização e monitorização do médico assistente, enquanto a substituição automática caracteriza-se pela dispensação de um medicamento em vez de outro equivalente e intercambiável, ao nível da farmácia, sem a consulta prévia ao prescritor. Por fim, alternância

define-se por trocas múltiplas entre a utilização do fármaco referência e o biossimilar.<sup>14</sup>

Estudos de vida real têm demonstrado que uma única troca (single switch) do IFX inovador (iIFX) para biossimilar (bIFX), ou vice-versa, parece ser segura e eficaz a médio prazo. Bronswijk *et al.*, na Bélgica, avaliaram 361 pacientes que fizeram a troca do IFX referência pelo CT-P13 e concluíram, após um seguimento de seis meses, que não houve maior risco de descontinuação da medicação, índice de efeitos adversos, nem de perda de remissão clínica. Tal estudo também verificou que o switch não se associou a diferenças significativas no perfil de imunogenicidade dos pacientes, quando avaliados nível sérico de anticorpos contra as drogas e nível sérico da droga no vale de sua concentração.<sup>15</sup>

Resultados semelhantes também foram encontrados no NOR-SWITCH, um estudo randomizado, duplo-cego, que avaliou 482 pacientes com doença de Crohn, retocolite ulcerativa, espondilite anquilosante, artrite reumatoide e psoríase e confirmou que o switch do iIFX para CT-P13, quando comparado à terapia de manutenção com iIFX, foi associado à manutenção da eficácia, segurança e imunogenicidade, ao longo de 52 semanas de seguimento.<sup>16</sup> Até o presente momento, não dispomos de dados de seguimento superior a 2 anos, em pacientes que fizeram o switch das drogas acima relatadas.

Recentemente, taxas de descontinuação acima do esperado atribuíveis ao “efeito nocebo” foram descritas para pacientes com doença imunomediada que mudaram de tratamento estável com o originador infliximabe para o biossimilar CT-P13. Embora comumente não quantificada ou relatada objetivamente nas doenças inflamatórias intestinais, uma troca não médica pode ter um impacto negativo na doença percebida pelo paciente, o chamado efeito nocebo, que funciona como o oposto do efeito placebo. Esse efeito ainda não tem sido amplamente explorado na população com DII, uma vez que DC e RCU são entidades complexas, com muitos fatores de confusão envolvidos na patogênese da exacerbação da doença.

O estudo de Boone *et al.*, de 2018, observou uma taxa geral de 12% de efeito placebo, que não diferiu entre pacientes com DII e pacientes reumatológicos.<sup>17</sup>

Recomendações quanto ao uso de biossimilares vem sendo inseridas nos *guidelines* mais recentes. O consenso do Grupo de Estudos em Doenças Inflamatórias recomenda que o infliximabe biossimilar pode ser usado em pacientes com DII, tanto na terapia inicial, quanto no *switch*, em pacientes que já faziam uso de infliximabe referência e estavam em remissão clínica. Preconiza-se ainda que os biossimilares, assim como os biológicos inovadores, sejam prescritos pelo nome comercial e que o *switch* seja uma prática realizada com a prévia autorização e supervisão da equipe assistente, mediante o consentimento do paciente. Substituição automática de uma medicação referência por seu biossimilar ou vice-versa é uma prática não recomendada.<sup>10</sup>

Apesar de o *single switch* ser uma prática aceitável, segura e eficaz, estudos que suportem *switch* reverso, alternância e *switch* entre biossimilares são necessários para que tais abordagens também possam ser recomendadas. A alternância entre o biológico referência e seu biossimilar não deve ser praticada na rotina clínica. A preocupação com a alternância deve-se ao fato de que, a cada troca efetuada, vários epítomos diferentes podem ser expostos, o que pode estar relacionado à diminuição da eficácia e da segurança do tratamento.<sup>18</sup>

### **RECOMENDAÇÕES FBG (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA)/GEDIIB (GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL)**

- O biossimilar do IFX CT-P13 é eficaz e seguro na indução da resposta e da remissão clínica na DC em pacientes virgens de tratamento com anti-TNF.
- O biossimilar do IFX CT-P13 é eficaz e seguro na indução da resposta e da remissão clínica na RCU em pacientes virgens de tratamento com anti-TNF e naqueles com exposição prévia.

- Há evidências de que o monitoramento de pacientes na DII, incluindo os níveis da droga e do anticorpo antidroga, não mostrou diferença entre o biossimilar e o original.
- Uma única troca (*single switch*) do IFX para biossimilar parece ser segura e eficaz.
- A alternância entre o IFX e o biossimilar ainda não foi devidamente avaliada, portanto não deve ser recomendada.
- Estudos a longo prazo com uso de biossimilar ainda são necessários para monitorar eventos adversos em vigilância após comercialização.



## REFERÊNCIAS

1. Pillai N, Dusheiko M, Maillard MH, Rogler G, Brüngger B, Bähler C, et al. The evolution of health care utilisation and costs for inflammatory bowel disease over ten years. *J Crohns Colitis*. 2019 Jun;13(6):744–754.
2. Park KT, Ehrlich OG, Allen JI, Meadows P, Szigethy EM, Henrichsen K, et al. The cost of inflammatory bowel disease: an initiative from the Crohn's & Colitis Foundation. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 May; <https://doi.org/10.1093/ibd/izz104>.
3. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Biosimilars in IBD: From theory to practice. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Jan;14(1):22-31.
4. Ye BD et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet* 2019;6736:1–9.
5. Smits, L. J. T. et al. Clinical outcomes following a switch from Remicade® to the biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease patients: a prospective observational cohort study. *J Crohn's Colitis* 2016;10:1287–1293.
6. McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *mAbs*. 2011 Mar-Apr; 3(2):209-217.
7. Raffals LE, Nguyen GC, Rubin DT. Switching between biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
8. Schiestl M. et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol*. 2011;29:310–312.
9. Feagan, B. G. et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals* 2014. doi:10.1016/j.biologicals.2014.05.005
10. Teixeira FV, Kotze PG, Damião AOMC. Anvisa approves the first biosimilar monoclonal antibody based on comparability in Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2016 Apr-Jun; 53(2):60-1.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 784, de 28 de março de 2019. Medicamentos e Produtos Biológicos. Diário Oficial da União 1 abr 2019; Seção 1.
12. Gecse KB, Lovász BD, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab ct-p13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis*. 2016;10:133-40.
13. Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, Hajer J, Drastich P, Wohl P, et al. Clinical monitoring: Infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016.
14. European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. London: European Medicines Agency; 2017.

15. M. B, A. M, M. L, G. C, G. VA, S. V, et al. Evaluating efficacy, safety and pharmacokinetics after switching from infliximab originator to biosimilar CT-P13: Results from a large tertiary referral center. *United Eur Gastroenterol J.* 2018;6(8)A459.
16. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Jun.
17. Boone, N. W. et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:655–661.
18. Kurti Z, Gonczi L, Lakatos PL. Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2018 Jun;18(6):633-640.



## Capítulo 10

# Terapia biológica e tratamento cirúrgico das doenças inflamatórias intestinais: a controvérsia persiste

Abel Botelho Quaresma • Gilmara Pandolfo Zabet  
Ornella Sari Cassol • Paulo Gustavo Kotze

## INTRODUÇÃO

O aumento do uso da terapia biológica contribuiu para o declínio das taxas cirúrgicas nas doenças inflamatórias intestinais (DII).<sup>1</sup> No entanto, um número significativo de pacientes em uso de biológicos necessitará de cirurgia. Aproximadamente 30% a 50% dos pacientes com doença de Crohn (DC) provavelmente estarão em uso de terapia biológica no momento da cirurgia.<sup>2</sup>

Há controvérsias em relação ao possível impacto do tratamento pré-operatório com biológicos antes de cirurgias nas DII. Este capítulo tem por objetivo discutir os possíveis riscos das complicações pós-operatórias em cirurgias abdominais, em pacientes usuários prévios de terapia biológica na DC ou retocolite ulcerativa (RCU).

## INIBIDORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF) NAS DII

### **Agentes anti-TNF na DC**

Diversos estudos retrospectivos foram publicados na literatura avaliando um possível impacto negativo dos anti-TNF nas complicações pós-operatórias na DC.<sup>3-5</sup> Os estudos traziam conclusões diferentes,

e significativa controvérsia existe sobre o tema. Questiona-se se os piores desfechos pós-operatórios seriam causados pelos anti-TNF *per se* ou se associados a fatores de confusão, como uso de corticoides, desnutrição e más condições abdominais (infecção, dilatação de alças, etc.).

No Brasil, Kotze et al. concluíram não haver influência do uso prévio de agentes biológicos até oito semanas antes do procedimento, nos índices de complicações cirúrgicas e clínicas pós-operatórias, achado compatível com a maioria dos estudos publicados.<sup>6</sup>

Várias meta-análises foram publicadas sobre o tema, com resultados igualmente conflitantes. Vale salientar que essas meta-análises incluíram os mesmos estudos, e por diferentes metodologias chegavam a conclusões diferentes. Algumas meta-análises incluíram apenas DC, outras apenas RCU e algumas ambas as doenças, demonstrando a heterogeneidade ao redor do tema.

Lau et al. publicaram o primeiro estudo prospectivo analisando complicações pós-operatórias e uso prévio de infliximabe (IFX) com níveis séricos. Os autores mediram o nível sérico do IFX sete dias antes da cirurgia, para correlacionar com as taxas de complicações. As complicações gerais pós-operatórias (OR 2,5,  $p = 0,03$ ) e infecciosas (OR 3,0,  $p = 0,03$ ) foram mais prevalentes nos pacientes com maior nível sérico da droga.<sup>7</sup> Maiores taxas de complicações pós-operatórias em geral e readmissões hospitalares nos pacientes com níveis de IFX  $\geq 8$  ug/ml em relação aos com níveis  $< 3$  ug/ml. Outro estudo prospectivo realizado pelo grupo francês de DII (GETAID) demonstrou maior risco de sepse abdominal em usuários de anti-TNF em ileocectomias direitas por DC.<sup>5</sup>

### **Agentes anti-TNF na RCU**

A maioria dos dados da literatura é derivada de estudos com IFX, poucos estudos com outros agentes anti-TNFs são descritos. Ward et al. estudaram 6.225 pacientes submetidos a colectomia subtotal, sendo que 753 receberam terapia anti-TNF até 12 semanas antes da cirurgia. Destes, 418 num período ainda menor que 4 semanas. Os autores concluíram que

não houve qualquer associação entre a terapia anti-TNF pré-operatória e complicações pós-operatórias nos pacientes com RCU submetidos à colectomia subtotal.<sup>8</sup>

Outro estudo relevante é o de Kulaylat et al., no qual 950 pacientes (38,4%) foram submetidos a colectomia subtotal ou colectomia total, 354 (14,3%) foram submetidos a proctocolectomia total com ileostomia e 1.172 (47,3%) realizaram anastomoses ileoanais com reservatórios ileais. Esse estudo concluiu que o uso de anti-TNF dentro de 90 dias antes da cirurgia, em pacientes submetidos à cirurgia de reservatório ileal, foi associado com maiores taxas de complicação pós-operatórias.<sup>9</sup>

A associação entre os anti-TNF e complicações cirúrgicas ainda é controversa e algumas questões ainda necessitam ser respondidas.<sup>10</sup> Os biológicos aumentariam as complicações cirúrgicas por seu mecanismo intrínseco de ação? Ou seriam as complicações consequentes a pacientes exaustos de tratamento clínico, desnutridos e com uso prévio de corticoides? Seriam as complicações ligadas à dificuldade técnica e porte das cirurgias? Atualmente recomenda-se a cirurgia em estágios para pacientes com RCU em doentes crônicos e pacientes com terapia medicamentosa de longa duração e estado nutricional comprometido, o que impacta positivamente a segurança dos procedimentos.

## O QUE HÁ DE NOVO?

No *Digestive Disease Week* (DDW) 2019, foi apresentado um estudo prospectivo multicêntrico americano, ainda não publicado, intitulado PUCCHINI TRIAL. Neste, pacientes com cirurgias intra-abdominais foram acompanhados prospectivamente em 17 centros. Em todos os pacientes expostos a agentes anti-TNF, níveis séricos de droga foram coletados. No total, 995 pacientes foram incluídos, 382 em uso de terapia biológica. Dos que usavam terapia biológica, apenas 224 apresentavam níveis séricos de droga detectáveis no momento do exame.<sup>11</sup>

Não houve diferença entre as taxas de qualquer tipo de infecção em pacientes expostos ou não aos anti-TNF. Na análise multivariada, nenhum dos biológicos estudados (IFX ou adalimumabe [ADA]) com níveis detectados ou não, foi associado com qualquer infecção. O estudo concluiu que o uso pré-operatório de anti-TNFs, determinado por história clínica ou níveis séricos, não foi um fator de risco independente para infecções pós-operatórias, portanto não deveria afetar a decisão cirúrgica na maioria dos pacientes com DII.<sup>11</sup>

Também neste ano, Lin et al. publicaram meta-análise que tinha como objetivo avaliar os efeitos da terapia pré-operatória dos anti-TNF no pós-operatório de pacientes com DC submetidos a cirurgia abdominal. Vinte estudos com 7.115 pacientes foram incluídos e a terapia pré-operatória com anti-TNF foi significativamente associada tanto ao aumento das taxas de complicações totais e infecciosas (OR ajustada, 1,53 e 2,09; IC 95%, 1,11-2,09 e 1,19-3,65, respectivamente). Os autores concluíram que a exposição a agentes anti-TNF é um fator de risco independente para complicações infecciosas pós-operatórias em pacientes com DC, especialmente em países com alta incidência da doença. Sugeriram assim adiar a cirurgia eletiva ou monitorar cuidadosamente esses pacientes no pós-operatório, quando possível.<sup>12</sup>

Assim, conclui-se que a literatura permanece em conflito no que diz respeito ao impacto dos agentes anti-TNF em complicações pós-operatórias nas DII. Recomenda-se decisão individualizada e discussão de casos em equipes multidisciplinares.

## **VEDOLIZUMABE E COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS**

O vedolizumabe (VDZ) demonstrou eficácia clínica no manejo clínico da RCU e DC. Em virtude do receptor integrina  $\alpha 4\beta 7$  ser encontrado apenas no endotélio intestinal, teoricamente este pode ter menos efeitos sistêmicos negativos, mas pode afetar a função dos linfócitos na cicatrização de feridas, pois bloqueia a migração de leucócitos para o intestino, que é o

componente principal da cicatrização. Portanto, existe um risco teórico de que o VDZ no pré-operatório poderia aumentar a morbidade pós-operatória.

Lightner et al. compararam retrospectivamente o desfecho de 94 pacientes com DII; destes, 22 com RCU e 71 com DC que receberam VDZ, com aqueles que receberam anti-TNF ou nenhuma terapia biológica no pré-operatório e encontraram taxas mais altas de infecções pós-operatórias no grupo que recebeu VDZ. Especificamente, o VDZ foi um preditor significativo de infecções de sítio cirúrgico (infecções superficiais, profundas, deiscência de anastomose, separação mucocutânea) durante os 30 dias de pós-operatório ( $p < 0,001$ ). Esta população foi incluída em outro estudo retrospectivo, observacional e multicêntrico, que avaliou 146 pacientes tratados com vedolizumabe (46 com RCU e 97 com DC), que demonstrou resultados semelhantes. O aumento das taxas de complicações em pacientes tratados com VDZ poderia ser reflexo da maior gravidade da doença nos indivíduos analisados.<sup>13</sup>

Outros estudos não mostraram um aumento das taxas de complicações pós-operatórias com o VDZ quando comparados aos usuários de anti-TNF ou aqueles que não receberam terapia biológica.<sup>14</sup> Mais recentemente, uma análise de “*Propensity score matching*”, que incluiu 186 pacientes, não encontrou diferença significativa entre pacientes expostos a anti-TNF e VDZ em relação a infecções de sítio cirúrgico, indicando que a desnutrição foi o único fator de risco para o desenvolvimento de infecções nessa localização.<sup>15</sup>

De acordo com a revisão sistemática e meta-análise publicada por Yung et al., pacientes com DII tratados com VDZ não apresentaram risco significativamente aumentado de complicações no pós-operatório quando comparados com pacientes não expostos à terapia biológica. Achados semelhantes também foram encontrados quando se comparam pacientes expostos a anti-TNF com pacientes expostos a VDZ. Esses achados resumem as conclusões da maior parte dos estudos da literatura. Persiste a controvérsia sobre um possível impacto do VDZ no pós-operatório nas DII, e estudos mais detalhados prospectivos são aguardados.<sup>16</sup>



## **USTEQUINUMABE (UST) E COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS**

Um estudo multicêntrico retrospectivo analisou o desfecho pós-operatório em relação a infecções do sítio cirúrgico: infecção superficial (pele e subcutâneo), abscesso intra-abdominal, deiscência de anastomose, além da separação mucocutânea do estoma em pacientes que receberam terapia biológica 12 semanas antes da cirurgia; 44 pacientes tratados com UST foram comparados com 169 que estavam utilizando terapia anti-TNF. Os autores não encontraram nenhuma diferença estatística no desfecho. Desta forma, os autores concluíram que o tratamento com UST, até 12 semanas da cirurgia, não parece aumentar o risco de infecções no pós-operatório.<sup>17</sup>

Um estudo de dois centros de referência canadense (Calgary e Edmonton), pela metodologia caso-controle, chegou às mesmas conclusões, não atribuindo impacto negativo do UST em complicações pós-operatórias.<sup>18</sup> Entretanto, um recente estudo da Mayo Clinic acenou que os pacientes com uso prévio de UST apresentariam maior risco de sepse abdominal em análise multivariada.<sup>19</sup> Se isso foi causado pela droga em si ou pela gravidade maior dos casos analisados, ainda precisa ser mais bem discutido.

### **MENSAGENS FINAIS**

A controvérsia com um possível impacto negativo de anticorpos monoclonais nas complicações pós-operatórias ainda existe. Até hoje não se provou essa associação com estudos de níveis séricos ou penetração tecidual das drogas. Maiores riscos de complicações podem estar associados a outros fatores no momento da cirurgia, como uso prévio de corticoides, desnutrição, más condições abdominais (coleções purulentas, edema e dilatação de alças intestinais) e anemia, entre outros. Assim, recomenda-se decisão individualizada da estratégia cirúrgica e de cobertura antibiótica em portadores de DII que passarão por operações abdominais.

## REFERÊNCIAS

1. Ma C, Moran GW, Benchimol EI et al. Surgical rates for crohn's disease are decreasing: a population-based time trend analysis and validation study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1840-1848.
2. Shim H, Ma C, Kotze P, et al. Preoperative ustekinumab treatment is not associated with increased postoperative complications in Crohn's disease: A Canadian Multi-Centre Observational Cohort Study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2018;1(3):115-123.
3. Huang W, Tang Y, Nong L, et al. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2015;9(3):293-301.
4. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, et al. Antitumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and metaanalysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(12):2404-2413.
5. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED, et al. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a metaanalysis. *J Crohns Colitis.* 2013;7(11):853-867.
6. Kotze PG, Saab MP, Saab B, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitors did not influence postoperative morbidity after elective surgical resections in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62:456-464.
7. Lau C, Dubinsky M, Melmed G, et al. The impact of preoperative serum anti-TNF $\alpha$  therapy levels on early postoperative outcomes in inflammatory bowel disease surgery. *Ann Surg.* 2015;261(3):487-496.
8. Ward ST, Mytton J, Henderson L, et al. Anti-TNF therapy is not associated with an increased risk of post-colectomy complications, a population-based study. *Colorectal Dis.* 2018;20(5):416-423.
9. Kulaylat AN, Schaefer EW, Tinsley A, et al. Association of preoperative anti-tumor necrosis factor therapy with adverse postoperative outcomes in patients undergoing abdominal surgery for ulcerative colitis. *JAMA Surg.* 2017;16;152(8):e171538.
10. Argollo MC, Kotze PG, Spinelli A, et al. The impact of biologics in surgical outcomes in ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;32-33:79-87.
11. Cohen BL, Fleshner F, Kane SV, et al. 415a – Anti-tumor necrosis factor therapy is not associated with post-operative infection: results from prospective cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients undergoing surgery to identify risk factors for post-operative infection I (Puccini). *Gastroenterology* 156(6):S-80.
12. Lin YS, Cheng SW, Wang YH, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of post-operative complications associated with pre-operative exposure to anti-tumour necrosis factor agents for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(8): 966-977.

13. Lightner AL, Mathis KL, Tse CS, et al. Postoperative outcomes in vedolizumab-treated patients undergoing major abdominal operations for inflammatory bowel disease: retrospective multicenter cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):871-876.
14. Yamada A, Komaki Y, Patel N, et al. Risk of postoperative complications among inflammatory bowel disease patients treated preoperatively with vedolizumab. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1423-1429.
15. Park KT, Sceats L, Dehghan M, et al. Risk of post-operative surgical site infections after vedolizumab vs anti-tumour necrosis factor therapy: a propensity score matching analysis in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(3):340-346.
16. Yung DE, Horesh N, Lightner AL, et al. Systematic review and meta-analysis: Vedolizumab and postoperative complications in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2327-2338.
17. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, et al. Postoperative outcomes in ustekinumab - treated patients undergoing abdominal operations for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(4):402-407.
18. Shim HH, Ma C, Kotze PG, et al. Preoperative ustekinumab treatment is not associated with increased postoperative complications in Crohn's disease: a Canadian multi-centre observational cohort study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2018 Sep;1(3):115-123.
19. Lightner AL, Grass F, Alsughayer A, et al. Postoperative outcomes in ustekinumab-treated patients undergoing abdominal operations for Crohn's disease: single-center series. *Crohn's & Colitis 360*, otc018. Epub ahead of print.

## Capítulo 11

# DII na urgência: como conduzir

**Antonio Carlos Moraes**  
**Fernanda Mourão**

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças crônicas do trato gastrointestinal e correspondem, principalmente, à doença de Crohn (DC) e à retocolite ulcerativa (RCU). Acredita-se que a etiopatogenia da doença, apesar de ainda não bem esclarecida, relaciona-se a uma resposta inflamatória inapropriada a micróbios intestinais em indivíduos geneticamente predispostos. Em relação aos fatores socioambientais, as DII possuem uma distribuição global heterogênea, sendo mais prevalentes em indivíduos de raça caucasiana, que vivem em áreas urbanas e industrializadas de países desenvolvidos, como Europa Ocidental e América do Norte.<sup>1</sup> A distribuição entre os sexos é uniforme, e o pico de início da doença se dá entre 15 e 30 anos de idade, com um segundo pico menos significativo entre os 50 e 70 anos.<sup>1</sup> Nos últimos anos, tem-se observado um aumento considerável na sua incidência, mas os motivos desse aumento ainda não foram identificados.

As DII possuem formas de apresentação clínica variadas. Os sintomas podem variar desde manifestações intestinais leves até quadros clínicos graves, com necessidade de internação hospitalar e cirurgias. A intensidade dos sintomas depende do tipo de DII, da localização e extensão da doença, intensidade da inflamação, presença

de manifestações extraintestinais e complicações. A sua história natural pode variar entre quadros indolentes, progressivos ou graves, e a doença costuma evoluir com períodos de remissão intercalados com períodos de exacerbação.<sup>1</sup>

Na RCU, a inflamação costuma ser difusa, confinada à mucosa e submucosa, e restrita ao cólon e reto. O comprometimento mucoso é contínuo e ascendente, e a transição entre o tecido acometido e o tecido normal é nítida e bem demarcada. Os sintomas mais comuns são diarreia, hematoquezia, tenesmo e dor abdominal, podendo variar desde uma doença leve até quadros clínicos graves. As principais complicações da RCU são enterorragia, megacólon tóxico e colite aguda grave.

Na DC, a inflamação afeta toda a parede do intestino, desde a mucosa até a serosa, podendo acometer qualquer porção do trato digestório. O local mais comumente afetado é o íleo terminal e o cólon, e as lesões apresentam um padrão de acometimento descontínuo, ou seja, presença de segmentos acometidos intercalados com mucosa normal. Os sintomas mais comuns são fraqueza, diarreia crônica, dor abdominal e perda ponderal, sendo que um terço dos pacientes também apresenta doença perianal, com dor local, fissuras, abscessos e fístulas perianais. O acometimento do trato gastrointestinal alto é raro, mas pode ocorrer com a presença de úlceras aftosas na boca, odinofagia e disfagia no acometimento esofágico e epigastria no acometimento gastroduodenal. As principais complicações da DC são as estenoses, fístulas, abscessos, doença perianal fistulizante, obstrução e perfuração intestinal.

As DII são doenças crônicas que possuem um grande impacto na qualidade de vida das pessoas afetadas e de suas famílias. Elas podem ser mantidas sob controle através do tratamento adequado, associado a um acompanhamento clínico regular e multidisciplinar. Ainda assim, podem apresentar complicações graves e urgências médicas, sendo necessária atenção, tanto do médico como dos pacientes, para o reconhecimento e tratamento precoce das suas complicações.

## COMPLICAÇÕES DA RETOCOLITE ULCERATIVA

Na história natural da RCU, a maioria dos pacientes apresenta doença leve a moderada, com períodos de remissão e exacerbação, sendo que aproximadamente 15% apresenta pelo menos um episódio de agudização com sintomas graves ao longo da vida.<sup>2</sup> Cerca de 10% dos pacientes iniciam os sintomas da doença com quadro clínico grave e necessidade de internação hospitalar no momento do diagnóstico.<sup>2</sup>

A gravidade da RCU é determinada pela classificação de *Truelove* e *Witts* (tabela 1).<sup>3</sup> Os pacientes são considerados com acometimento grave quando apresentam mais de seis evacuações diarreicas/dia com ou sem sangue, associado a pelo menos um dos seguintes critérios: febre acima de ou igual a 37,8°C, frequência cardíaca acima de 90 bpm, anemia com hemoglobina menor que 10,5 g/dL, VHS maior que 30 mm/h e PCR maior que 30 mg/dL.<sup>3</sup> Esses pacientes são classificados como portadores de colite aguda grave, a qual é uma das mais importantes urgências da RCU, necessitando de internação hospitalar e acompanhamento médico multidisciplinar.

**Tabela 1. Classificação de *Truelove* & *Witts***

Truelove & Witts	Leve	Moderada	Grave
Evacuações	< 4	4 ou 5	≥ 6
Sangramento vivo	+/-	+/-	++
Temperatura	< 37,5°C	≤ 37,8°C	> 37,8°C
Pulso	< 90 bpm	≤ 90 bpm	> 90 bpm
Hemoglobina	> 11,5 g/dL	≥ 10,5 g/dL	< 10,5 g/dL
VHS	< 20 mm/h	< 30 mm/h	> 30 mm/h
PCR	Normal	< 30 mg/dL	> 30 mg/dL

A terminologia das complicações na RCU pode ser complexa. O termo colite tóxica pode ser usado como sinônimo para colite aguda grave, mas muitos médicos reservam esse nome para os pacientes que provavelmente irão realizar colectomia.<sup>4</sup> O termo colite fulminante também é frequentemente utilizado, mas de acordo com as definições do *American College of Gastroenterology* (ACG), ela é classificada como mais de dez evacuações diarreicas/dia associada a pelo menos um dos seguintes critérios: sangramento contínuo, toxicidade sistêmica, distensão ou rigidez abdominal, necessidade de hemotransfusão, dilatação colônica na radiografia de abdome.<sup>5</sup> Já o termo megacólon refere-se à imagem de dilatação do cólon com diâmetro maior ou igual a 6 cm na radiografia de abdome.<sup>6</sup> Se o megacólon for acompanhado de sintomas de toxicidade sistêmica, como taquicardia, febre e hipotensão, é denominado de megacólon tóxico.<sup>4</sup>

Os principais sintomas da colite aguda grave são diarreia com ou sem sangue, dor abdominal e sinais de sepse sistêmica, como taquicardia, taquipneia, hipotensão arterial e febre. Como grande parte dos pacientes pode estar em uso de corticoide oral antes da admissão, é importante ressaltar que o corticoide pode mascarar sinais de infecção, toxemia e até mesmo perfuração intestinal. É imprescindível perguntar sobre possíveis fatores desencadeantes, como uso de AINE, viagens ou uso de antibiótico recente.

Estudos mostram que 8% das admissões por colite aguda grave são complicadas por megacólon tóxico.<sup>7</sup> Os mecanismos que levam ao desenvolvimento dessa complicação são pouco compreendidos, no entanto existem evidências envolvendo o comprometimento da contração de músculos lisos associada a inibição do reflexo gastrocólico, em resposta ao aumento de óxido nítrico, polipetídeo intestinal vasoativo e substância P.<sup>4</sup> Além disso, a inflamação tecidual no megacólon tóxico é mais acentuada, se estendendo além da submucosa, com acometimento da camada muscular e da parede intestinal.<sup>4</sup>

Na suspeita de colite aguda grave, é importante confirmar o diagnóstico de RCU e descartar outras causas de colite, principalmente

as causas infecciosas, como infecções por *C. difficile* e citomegalovírus (CMV).<sup>8</sup> Amostras de fezes devem ser colhidas para investigação de *C. difficile*, com dosagem de toxinas A e B e PCR, principalmente se o grau de suspeição for alto (uso recente de antibióticos).

Além disso, uma retossigmoidoscopia com biópsias pode ser realizada para confirmar o diagnóstico de RCU e excluir infecção por CMV. Deve-se evitar a colonoscopia nesse contexto, pois esse exame pode precipitar o desenvolvimento de megacólon; logo, o exame endoscópico deve ser limitado ao cólon esquerdo, sem preparo e usando insuflação mínima. O CMV merece atenção especial, já que pode causar confusão diagnóstica, tendo em vista que também é causa de colite aguda e pode servir de gatilho na RCU, sem contar que a sua confirmação afeta a decisão de imunossupressão do paciente.<sup>4</sup>

Além disso, devem ser realizados exames laboratoriais com hemograma, eletrólitos, função renal, marcadores inflamatórios (PCR e VHS), albumina e função hepática. A radiografia de abdome simples é importante na monitorização do desenvolvimento de megacólon e deve ser realizada de acordo com a clínica do paciente.<sup>4</sup> A tomografia de abdome não precisa ser realizada de rotina, mas pode acrescentar informações importantes sobre a extensão da doença e deve ser considerada diante de piora da febre ou da dor abdominal para descartar perfuração intestinal.<sup>4</sup>

O manejo da colite aguda grave é complexo e requer internação hospitalar e acompanhamento por gastroenterologistas e cirurgiões experientes. O objetivo do tratamento é induzir a remissão e evitar complicações mais graves, assim, esses pacientes devem ser monitorados de perto com a avaliação minuciosa dos sintomas de forma a evitar atrasos na necessidade de cirurgia.<sup>4</sup> A primeira linha de tratamento é o corticoide intravenoso,<sup>3</sup> mas aproximadamente 30% dos pacientes não respondem a essa medicação, sendo denominados de corticorrefratários.<sup>9</sup>

A segunda linha de tratamento para esses pacientes são os medicamentos chamados de terapia de resgate, que são os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo) e a terapia anti-TNF (infliximabe).<sup>10</sup>



A cirurgia é o único tratamento considerado curativo na RCU e no contexto de colite aguda grave é indicada nos casos de refratariedade ao tratamento clínico, perfuração intestinal, sangramento incontrollável, progressão da dilatação colônica ou megacólon tóxico.<sup>4</sup>

Existem algumas observações em relação ao manejo desses pacientes. Eles devem receber profilaxia de tromboembolismo venoso, pois possuem um alto risco trombogênico, devem ser transfundidos caso o hematócrito apresente valor menor do que 30%, devem ser avaliados em conjunto por um nutricionista e receber suplementação alimentar caso necessário.<sup>4</sup> Além disso, eles devem evitar o uso de certas medicações que podem aumentar o risco de megacólon tóxico, como agentes anti-colinérgicos, antidiarreicos e opioides.<sup>4</sup>

O corticoide é a principal droga na colite aguda grave, e em geral, é recomendado o uso de hidrocortisona 400 mg/dia ou metilprednisolona 60 mg/dia intravenosa. Uma meta-análise realizada entre 1974 e 2006 mostrou uma taxa de resposta de 67% a eles, e estudos mostram que após sua implementação como tratamento, a mortalidade da doença caiu de 25% para 7%.<sup>9</sup>

Todavia, apesar da sua alta efetividade, 30% dos pacientes são refratários a essa medicação, e a identificação precoce desses pacientes é essencial. Diversos modelos já foram criados com o intuito de prever a refratariedade ao corticoide e normalmente os escores são calculados na admissão e no terceiro dia de tratamento. A resposta é tipicamente mensurada através da combinação de fatores clínicos (número de evacuações, melhora na consistência das fezes, redução do sangramento e dor abdominal) e fatores bioquímicos (hemoglobina, hematócrito, PCR, VHS, albumina).

O índice de Oxford foi criado na intenção de identificar aqueles pacientes com necessidade de colectomia, onde foi observado que 85% dos pacientes com > 8 evacuações ao dia, ou com 3-8 evacuações associado a PCR > 45 no D3 de corticoide, necessitam de colectomia.<sup>11</sup> Pacientes sem resposta ao corticoide após 3 dias de tratamento possuem indicação de cirurgia, enquanto que aqueles com resposta parcial deve-se optar

entre continuar com corticoide por mais 3-4 dias, iniciar o tratamento de resgate ou realizar cirurgia.<sup>4</sup>

A escolha entre os dois principais medicamentos da terapia de resgate (ciclosporina e infliximabe) no caso de pacientes refratários ao corticoide é difícil. Até o momento, não existem estudos adequados comparando as duas drogas, logo, apesar das evidências disponíveis mostrarem equivalência entre ambas, a decisão é baseada na experiência dos médicos que acompanham o paciente.<sup>12</sup>

Em estudos com a ciclosporina A, estimou-se uma resposta de 64-86% dos pacientes com colite aguda grave refratários ao uso de corticoide. A dose inicialmente prescrita era de 4 mg/kg/dia, no entanto foi observada eficácia semelhante e menos efeitos colaterais em uma dose reduzida de 2 mg/kg/dia.<sup>13</sup> A medicação é feita em infusão contínua, e seus níveis devem ser dosados entre o segundo e terceiro dia, objetivando níveis entre 250-350 ng/ml. Apesar da sua eficácia, a ciclosporina não é amplamente utilizada devido à grande quantidade de efeitos colaterais, sendo os mais comuns a nefrotoxicidade, convulsões (principalmente associado a níveis séricos de colesterol e magnésio baixos), infecções e hipertensão arterial.<sup>10</sup>

Escolher o paciente ideal para o uso de ciclosporina é o mais importante. A ciclosporina deve ser evitada em pacientes em vigência de infecção ativa, hipertensão arterial não controlada ou disfunção renal, e deve ser utilizada com cuidado em pacientes idosos ou com múltiplas comorbidades. Além disso, como a ciclosporina não possui ação a longo prazo na RCU, ela deverá ser utilizada apenas como ponte para o tratamento com tiopurinas.<sup>4</sup> Assim, a ciclosporina não é indicada naqueles pacientes que já faziam uso de tiopurinas previamente, tendo em vista que o tratamento de manutenção com elas foi ineficaz. Os pacientes com boa resposta a ciclosporina podem trocar a medicação intravenosa para oral, objetivando descontinuar a prednisona em 6-12 semanas e a ciclosporina em 3-6 meses.<sup>4</sup> Dessa maneira, a ciclosporina é uma medicação de resgate excelente quando bem indicada e utilizada de forma correta.

Outro inibidor de calcineurina indicado para pacientes corticorrefratários é o tacrolimo. Essa medicação possui uma taxa de resposta de 50% e cicatrização de mucosa de 44% após duas semanas de terapia.<sup>14</sup> No entanto, devido a escassez de estudos com essa droga, ela costuma ser pouco utilizada.

A terapia anti-TNF com infliximabe é a outra opção de terapia de resgate. A dose habitualmente utilizada é de 5 mg/kg e essa medicação pode ser usada somente para o tratamento da colite aguda grave ou pode ser mantida como tratamento de manutenção da RCU.<sup>4</sup> Assim, aqueles pacientes que não responderam ao uso de tiopurinas devem optar pelo uso de anti-TNF ao invés da ciclosporina, considerando o seu posterior uso como droga de manutenção.<sup>4</sup> O infliximabe também possui efeitos colaterais, sendo o principal deles o aumento do risco de infecções oportunistas, principalmente de tuberculose em nosso meio.

Não existem estudos indicando o uso de aminossalicilatos na colite aguda grave. Recomenda-se que essa droga não seja iniciada nesse momento, e se o paciente já estiver em uso dela, que ela seja suspensa.<sup>4</sup> Essa orientação baseia-se no pequeno risco de intolerância gastrointestinal (resposta paradoxal), que pode mimetizar uma colite (aproximadamente 3%). O seu uso é indicado somente após a resolução do quadro, como tratamento de manutenção da RCU.

Em relação aos antibióticos, existem poucos estudos que mostram que o seu uso ajude no tratamento de colite aguda grave. No entanto, apesar da falta de evidências, muitos médicos acabam fazendo o uso de antibioticoterapia, na vigência dessa complicação.<sup>4</sup> O uso de antibióticos deve ser considerado quando existe uma suspeição forte de infecção como causa da colite, no caso de perfuração intestinal ou megacólon tóxico.

Em oposição ao tratamento medicamentoso, a cirurgia é o único tratamento definitivo para pacientes com RCU. Ela é indicada em pacientes com refratariedade clínica, dilatação colônica progressiva, megacólon tóxico, hemorragia severa e perfuração intestinal.<sup>4</sup>

Apesar do risco de complicações perioperatórias, a cirurgia reduz a mortalidade da colite aguda grave, e frequentemente é postergada por tempo demais, devido a insistência no tratamento clínico. Contudo, o momento de realizar a cirurgia é crítico, e estudos mostram que aqueles que operaram até o quinto dia de internação tiveram desfechos melhores do que aqueles que esperaram mais de seis dias.<sup>15</sup>

A cirurgia mais realizada atualmente é a colectomia a Hartmann, com implementação de ileostomia terminal, e posterior cirurgia de reconstrução com criação de uma bolsa ileal.<sup>4</sup> A vantagem dessa cirurgia é que ela evita a anastomose intestinal em um contexto de paciente grave com grande inflamação local. A cirurgia de reconstrução pode ser realizada quando o paciente tiver se recuperado da fase aguda da doença, e não estiver mais em uso de corticoide. Naqueles pacientes com menos gravidade, pode-se tentar realizar a cirurgia de proctocolectomia com formação de bolsa ileal associada a ileostomia protetora.

Contudo, apesar da cirurgia ser considerada curativa na RCU, abolir o risco de câncer colorretal e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, ela também apresenta certas limitações e aumento de morbidade. Os pacientes com bolsa ileal apresentam um maior número de evacuações por dia (6-9 episódios), a cirurgia pode reduzir a fertilidade em mulheres e a bolsa ileal pode inflamar (bolsite).<sup>4</sup> Assim, a escolha entre a terapia medicamentosa de resgate e a cirurgia pode ser difícil e os riscos e benefícios de todas as opções devem ser discutidos abertamente com os pacientes pelo gastroenterologista e o cirurgião.

## COMPLICAÇÕES DA DOENÇA DE CROHN

A DC pode apresentar quadros clínicos variáveis com evoluções diferentes. A doença pode evoluir com sintomas crônicos contínuos ou recidivantes, iniciar com quadro clínico leve e evoluir com aumento progressivo da gravidade dos sintomas ou iniciar com quadro clínico grave e evoluir com redução da gravidade dos sintomas.<sup>16</sup> De qualquer maneira,

a doença inicia-se com um processo de inflamação que, ao longo do tempo, de forma mais acelerada ou retardada (dependendo da agressividade da doença), evolui para fibrose e gera complicações. As principais complicações na DC são as estenoses intestinais, as complicações penetrantes (fístulas, abscessos e perfuração intestinal) e a doença perianal fistulizante.

A DC pode ser classificada de acordo com o seu fenótipo como inflamatória, estenosante e penetrante. Entretanto, sabemos que os fenótipos penetrante e estenosante costumam se sobrepor, tendo em vista que normalmente as fístulas e abscessos originam-se em regiões proximais às estenoses. Uma questão clínica crítica ainda não respondida é o que causa a estenose a progredir para complicações penetrantes. Estudos sugerem que uma combinação do aumento da pressão intraluminal (no local ou a montante à estenose) e uma parede intestinal fina (resultante de uma inflamação transmural) são necessárias para a ocorrência de complicações penetrantes.<sup>4</sup>

A apresentação clínica inicial das estenoses e complicações penetrantes pode ser sutil ou até assintomática. Os pacientes com DC desenvolvem estenoses lentamente e frequentemente se adaptam a elas, o que pode camuflar os seus sintomas. Ademais, a formação de fístulas pode descomprimir um segmento intestinal dilatado, levando a uma melhora clínica paradoxal. Assim, o exame físico desses pacientes pode ser inocente, ou apresentar apenas um desconforto inespecífico a palpação abdominal. Além disso, os sintomas iniciais também podem ser mascarados pelo uso de corticoide e biológicos.

Considerando que as complicações na DC podem ser oligossintomáticas inicialmente, a realização do seu diagnóstico precoce pode ser um desafio. De forma geral, a investigação é feita através da história clínica, exame físico, exames laboratoriais e de imagem. Assim, conversar com o paciente e fazer perguntas direcionadas, sobre alterações na dieta, perda de peso, pneumatúria e disúria, pode auxiliar na suspeição de complicações.<sup>4</sup> Todavia, os melhores exames na avaliação das complicações da doença de Crohn são a ressonância magnética com enterografia

(êntero-RNM) e tomografia computadorizada com enterografia (êntero-TC). Com o aumento no número de exames de imagem de alta resolução realizados, mais casos de estenoses e fístulas entéricas iniciais estão sendo diagnosticados. Entretanto, estudos ainda mostram que mesmo radiologistas experientes são incapazes de identificar até 17% das estenoses visualizadas em cirurgias.<sup>17</sup>

Durante a investigação de complicações da DC, a escolha entre qual exame de imagem realizar deve sempre considerar a idade do paciente, a experiência dos radiologistas locais e a exposição a radiação. Os exames de escolha são a êntero-TC ou êntero-RNM, mas o USG também pode ser um exame útil na distinção entre inflamação e fibrose, no entanto são necessários mais estudos e treinamento de médicos para sua aplicação prática. Já na interpretação dos exames de imagem, as seguintes perguntas devem ser feitas: Existe estenose intestinal? Qual é o diâmetro do lúmen intestinal? Qual é o comprimento da estenose? Qual é o diâmetro do lúmen do intestino proximal à estenose? Existe inflamação na estenose? Existem complicações penetrantes (fístulas, abscessos, perfuração)?<sup>4</sup>

Dessa maneira, o estudo das complicações da DC é de extrema importância para o estabelecimento do tratamento adequado. No caso de estenoses, elas precisam ser estudadas quanto a sua causa (inflamação e/ou fibrose) para avaliar a melhor estratégia terapêutica. Já a presença de fístulas ou abscessos é indicativa de necessidade de intervenção e frequentemente necessitam de cirurgia. Os objetivos a curto prazo do tratamento são: drenar e tratar coleções purulentas, controlar inflamação e reduzir a pressão intraluminal adjacente às estenoses que estão contribuindo para a formação das complicações penetrantes.

Além disso, os pacientes com DC que desenvolvem complicações como estenoses ou complicações penetrantes (fístulas e abscessos) frequentemente possuem comorbidades que impactam o curso da doença. Muitos desses pacientes possuem perda ponderal e desnutrição, e necessitam de terapia de suporte nutricional como tratamento adjuvante para melhorar o resultado dos tratamentos implementados.<sup>4</sup>

No entanto, quando indicado tratamento cirúrgico, esse não deve ser postergado devido ao estado nutricional inadequado.<sup>4</sup>

## ESTENOSES INTESTINAIS

As estenoses intestinais da DC são classificadas como inflamatórias ou fibróticas. Entretanto, é importante estabelecer que em sua maioria as estenoses crônicas são uma mistura de ambas, ou seja, possuem componente de fibrose e de inflamação. Isso provavelmente está relacionado com o processo de patogênese delas, tendo em vista que provavelmente a fibrose é resultado de uma cicatrização excessiva e repetitiva de lesões mucosas desencadeadas por uma inflamação grave crônica.<sup>18</sup> Dessa maneira, a avaliação das estenoses é focada em determinar qual é o seu componente predominante (fibrose ou inflamação), pois isso influencia tanto na escolha do tratamento, quanto no prognóstico delas.

Estudos mostram que a presença de estenoses está relacionada com a duração da doença, e que após dez anos de doença, aproximadamente um terço dos pacientes terá desenvolvido alguma estenose.<sup>19</sup> O motivo de alguns pacientes com DC desenvolverem estenoses rapidamente enquanto outros raramente são afetados permanece desconhecido. No entanto, sabemos que mutações homozigotas de NOD2 são preditores específicos de futuras complicações da doença.<sup>20</sup>

As estenoses intestinais podem levar a quadros de obstrução e perfuração intestinal, assim como também influenciam na formação de fístulas e abscessos. Os principais sintomas de obstrução intestinal são dor abdominal pós-prandial, distensão, náusea e vômitos, enquanto os sintomas de perfuração são sinais e sintomas de peritonite, como dor abdominal, descompressão dolorosa, abdome em tábua e febre.

Na suspeita de oclusão ou subocclusão intestinal, a definição da sua etiologia é essencial para determinar a melhor forma de tratamento. As principais causas desse quadro na DC são as estenoses inflamatórias e/ou fibróticas, câncer ou brida por cirurgias abdominais prévias.

O diagnóstico diferencial entre elas é feito através da realização de exames de imagem, sendo a êntero-RNM e êntero-TC os exames mais indicados.

No caso das estenoses intestinais, os exames de imagem são capazes de determinar a localização e extensão da doença, além de mostrar sinais de fibrose ou inflamação. A presença de dilatação intestinal a montante da estenose é sinal de componente fibrótico, enquanto o realce mucoso e aumento da vascularização (sinal do pente) são sugestivos de componente inflamatório.<sup>21</sup> A caracterização das estenoses é de extrema importância para determinar se elas precisam ou não de tratamento intervencionista, e qual é o melhor tratamento.

No caso de estenoses com predominância de componente fibrótico, é necessário estabelecer o tamanho do lúmen intestinal, a extensão da estenose e a presença de complicações associadas para determinar a melhor abordagem terapêutica. As estenoses fibróticas podem ser tratadas com dilatação endoscópica com balão ou através de cirurgia, e é importante intervir nelas e reduzir a pressão intraluminal antes de complicações penetrantes ocorrerem. Geralmente, estenoses pequenas e não complicadas, ou seja, aquelas menores do que 5 cm de extensão e com mais de 5 mm de lúmen, respondem bem à dilatação endoscópica sem fluoroscopia.<sup>22</sup> Estenoses muito estreitas ou muito anguladas podem até responder à dilatação endoscópica, no entanto necessitam de fluoroscopia para sua realização. A dilatação endoscópica é realizada em várias sessões, para aumentar o diâmetro do lúmen intestinal gradualmente, sendo indicado aumentar 5 mm por sessão até um objetivo de uma luz de 20 mm.<sup>22</sup> Já em estenoses maiores, associadas a complicações penetrantes, com dilatação proximal significativa ou com quadro clínico de oclusão intestinal estabelecido, é indicada intervenção cirúrgica. Apesar da ressecção cirúrgica ser o tratamento tradicional de estenoses, cirurgias de ressecção repetidas podem levar a síndrome do intestino curto. Assim, deve-se evitar ou limitar a ressecção cirúrgica quando possível.

No caso de estenoses com predominância de componente inflamatório, há indicação de terapia medicamentosa, a qual normalmente



é realizada com medicamentos biológicos. Dessa forma, o tratamento medicamentoso agressivo de estenoses inflamatórias pode ser bem-sucedido e evitar ou atrasar a realização de cirurgias. Entretanto, quando a estenose já apresenta um componente fibrótico importante, o tratamento medicamentoso tem pouca chance de ser efetivo, pois os medicamentos não conseguem reverter a fibrose já existente.

No caso de estenoses assintomáticas, o tratamento depende de inúmeros fatores, como extensão da estenose, diâmetro do lúmen intestinal e evidência de inflamação no local. As estenoses tendem a progredir com o tempo, e o tratamento conservador falha na maioria das vezes. Uma abordagem agressiva e no tempo certo é importante para prevenir a evolução para complicações penetrantes e realização de cirurgia eletiva com ressecção mínima, quando a mesma é necessária.

No caso de suspeita de estenose complicada com perfuração intestinal, é necessária a realização de exame de imagem de urgência. Se o diagnóstico for confirmado, obviamente há indicação de cirurgia de urgência. A perfuração intestinal pode ocorrer devido a dilatação de alça intestinal a montante de uma estenose associada ou não a inflamação transmural da mucosa.

Esses pacientes com estenose e dilatação de alça intestinal também possuem risco aumentado para síndrome de supercrescimento bacteriano, o que pode causar distensão abdominal, inchaço e excesso de gases. O tratamento pode ser feito com antibiótico (rifaximina, ciprofloxacino, metronidazol) por duas semanas, com melhora rápida e significativa dos sintomas.

## **FÍSTULAS**

As fístulas são uma complicação penetrante da DC e normalmente estão associadas a estenoses intestinais adjacentes, responsáveis pelo aumento da pressão intraluminal local, e inflamação mucosa transmural. As principais fístulas são perianais (54%), enteroentéricas,

enterocolônicas, enterocutâneas, enterovesicais e enterovaginais. Estudos estimam uma prevalência de fístulas (não perianais) de 12% após 10 anos e de 24% após 20 anos de doença.<sup>23</sup> As fístulas perianais possuem particularidades em relação às demais e serão discutidas na sessão sobre doença perianal fistulizante.

O diagnóstico das fístulas internas é feito através da realização de exames de imagem, sendo considerada como padrão ouro a êntero-RNM. Através desse exame, é possível determinar a localização da fístula e localizar a estenose próxima a ela, além de descartar a presença de abscessos associados, ajudando no planejamento da cirurgia eletiva. Como já foi dito, as fístulas costumam estar associadas a uma estenose intestinal, e mesmo que a última não seja visualizada nos exames de imagem, é muito provável que ela esteja presente. Algumas vezes, a fístula faz com que haja uma redução da pressão intraluminal, com redução da dilatação da alça, e dificuldade de visualizar a estenose.<sup>4</sup>

Em relação aos sintomas, a apresentação clínica das fístulas internas pode ser variável e inespecífica. Os pacientes podem estar assintomáticos, tendo em vista que os sintomas gerados pela estenose podem estar reduzidos devido a redução da pressão intraluminal gerada pela fístula. Outra apresentação clínica possível e inespecífica é a presença de diarreia aquosa em grande quantidade, a qual pode ser um sinal de uma fístula enteroentérica criando um *by-pass* ileossigmoidiano.<sup>4</sup> No entanto, como esses pacientes podem se adaptar e passar anos com sintomas subclínicos, independentemente dos sintomas, esses pacientes possuem um risco aumentado de formação de abscessos, SIBO, e obstrução intestinal por progressão da estenose.

Infelizmente, os tratamentos medicamentosos, incluindo anti-TNF, possuem resultados ruins para fístulas internas. Não existe determinação de qual é o melhor momento para operar esses pacientes, mas a realização de cirurgia eletiva bem programada pode melhorar muito a qualidade de vida desses pacientes, além de evitar progressão para complicações penetrantes e cirurgias de urgência.

## ABSCESSOS

Os abscessos intra-abdominais são uma complicação penetrante da DC e parecem ocorrer como consequência de inflamação transmural com ulcerações profundas, em combinação com o aumento da pressão intraluminal local (frequentemente relacionado com estenoses), o que leva a uma perfuração intestinal ou formação de um trajeto fistuloso.<sup>4</sup> Quando essa perfuração é contida por um tecido adjacente, um abscesso intra-abdominal é formado.

Os abscessos intra-abdominais ocorrem em 10%-25% dos pacientes portadores de DC, sendo que 10% apresentam essa manifestação nos primeiros 5 anos após o diagnóstico.<sup>24</sup> Essa complicação é mais provável de ocorrer com o uso de imunossupressores, visto que um terço dos usuários de imunomoduladores e/ou biológicos desenvolve abscessos.

A maioria dos pacientes apresenta sintomas inespecíficos, como dor abdominal difusa, fadiga, mal-estar, náusea, febre e sudorese, associados a leucocitose e elevação de marcadores inflamatórios (PCR e VHS). Infelizmente, essa apresentação é frequentemente mascarada pelo uso de corticoides ou terapia biológica, os quais atenuam esses sintomas, haja vista que reduzem as evidências de inflamação. Alguns abscessos podem se apresentar de forma atípica, como no caso de abscesso de psoas, onde pode haver dor lombar relacionada com o movimento, e no caso de estenose intestinal grave associada a múltiplas fístulas, com formação de um fleimão abdominal palpável. Raramente, os pacientes apresentam sinais e sintomas de peritonite.

Na suspeita de abscesso intra-abdominal é indicada a realização de exames de imagem, preferencialmente êntero-TC ou êntero-RNM, e exames laboratoriais (incluindo hemograma, VHS, PCR). Os exames de imagem são úteis para a realização do diagnóstico, avaliação da localização, tamanho e características do abscesso, determinar se existe estenose, fístula ou inflamação mucosa.<sup>4</sup>

O tratamento dessa complicação é feito através do uso de antibioticoterapia, associado ou não a drenagem do abscesso (percutânea ou cirúrgica), com posterior cirurgia no caso de estenoses ou fístulas associadas. A drenagem do abscesso depende do tamanho, localização e características do mesmo. E estudos mostram que 50% desses pacientes precisaram de cirurgia em algum momento da vida.<sup>25</sup>

Para todos os pacientes é indicado o início imediato de antibioticoterapia intravenosa com cobertura de bactérias Gram-negativas e anaeróbios por 7-21 dias. Os esquemas mais utilizados são ciprofloxacino ou cefalosporina de 3ª geração mais metronidazol; ampicilina/sulbactam; piperacilina/tazobactam.<sup>25</sup> Estudos mostram que 60% dos abscessos melhoram somente com o uso de antibiótico, e que os abscessos pequenos e sem fístulas respondem bem ao uso de antibiótico isolado, principalmente naqueles virgens de tratamento com imunobiológicos.<sup>25</sup>

Os principais fatores associados com falha de tratamento são: uso de corticoide ou imunossupressores, presença de fístulas associadas ou abscessos muito grandes.<sup>25</sup> Caso o paciente esteja em uso de imunomoduladores e/ou biológicos no momento do diagnóstico do abscesso, estes devem ser suspensos e iniciados somente após a resolução.<sup>25</sup>

O próximo passo do tratamento é avaliar o tamanho do abscesso. Nos abscessos menores do que 4 cm, há indicação de iniciar antibiótico, associado ou não a corticoide (caso inflamação mucosa grave).<sup>25</sup> Já no caso de abscessos maiores do que 4 cm, além da antibioticoterapia, deve-se avaliar a possibilidade de drenagem percutânea.<sup>25</sup> Caso seja possível, ela deve ser realizada, pois apresenta uma eficácia que varia entre 50%-92%, caso contrário, há indicação de drenagem cirúrgica.<sup>25</sup>

Em ambas as situações, com ou sem drenagem percutânea, caso o paciente responda bem ao tratamento e não possua estenose ou fístula, é indicado o início de terapia com biológicos e imunomoduladores.<sup>25</sup> No caso de estenose ou fístulas, esse paciente deve ser encaminhado a cirurgia após melhora clínica. No caso de falha terapêutica, a cirurgia é sempre indicada.

Nos casos de drenagem percutânea, o antibiótico deve ser iniciado antes, e deve ser mantido por via parenteral por pelo menos 2 dias depois da efervescência ou melhora dos parâmetros infecciosos, ou por pelo menos 1 semana.<sup>4</sup> Depois disso, pode ser trocado para administração por via oral, sendo as principais escolhas quinolona mais metronidazol, amoxicilina/clavulanato ou trimetoprima/sulfametoxazol com metronidazol, e deve ser mantido por pelo menos 3 dias após o cateter de drenagem ser removido e a imagem de controle tenha confirmado que todo o conteúdo do abscesso foi drenado.<sup>4</sup>

As coleções podem ser drenadas com agulha ou através de colocação de cateter no local. O cateter pode ser retirado quando a drenagem for < 20 ml/dia por 3 dias consecutivos e imagem de controle mostrando resolução do abscesso. O uso de corticoide e anti-TNF foi associado com piora do abscesso, mas as tiopurinas e o metotrexato podem ser iniciados durante a drenagem. Após a resolução do abscesso a terapia anti-inflamatória deve ser iniciada com o objetivo de controlar a inflamação intestinal até o momento da cirurgia, caso a última seja necessária.

Dessa maneira, podemos concluir que os abscessos pequenos podem ser tratados apenas com antibioticoterapia, enquanto abscessos maiores devem sempre ser drenados se possível. E, apesar de a maioria dos pacientes necessitar de cirurgia em algum momento, devido a grande prevalência de estenoses intestinais associadas, deve-se sempre evitar a cirurgia de urgência, se possível.

## DOENÇA PERIANAL

O acometimento perianal na DC pode ser categorizado como fistulizante e não fistulizante. A doença perianal não fistulizante inclui fissuras, plicomas, úlceras e estenose do canal anal. As fissuras e plicomas são complicações leves e devem ser tratados clinicamente, enquanto as úlceras são um sinal de atividade de doença e devem ser tratadas como tal, não sendo nenhuma dessas consideradas urgências na DII.

Já as estenoses de reto podem causar sinais e sintomas de obstrução intestinal, dor local e até incontinência fecal, sendo consideradas uma complicação grave da doença. A avaliação e o tratamento das estenoses já foram discutidos previamente neste capítulo.

A doença perianal fistulizante é uma complicação comum e devastadora da DC. Estudos estimam uma incidência cumulativa de 22% da mesma,<sup>23</sup> e calculam que elas representam um total de 54% de todas as fístulas presentes na DC. O risco de desenvolver doença perianal fistulizante aumenta quando há atividade de doença no intestino distal, de forma que em 92% dos casos há acometimento retal da doença, e em apenas 5% essa complicação apresenta-se isolada.<sup>26</sup>

A história natural da doença costuma apresentar recorrências frequentes e longos períodos de fístulas ativas. Estudos mostram que 71% dos pacientes acometidos serão submetidos a pelo menos algum tipo de cirurgia durante a vida.<sup>23</sup> Infelizmente, a maioria das terapias medicamentosas disponíveis não são capazes de impedir a progressão da doença perianal fistulizante, sendo a terapia anti-TNF o tratamento mais promissor e efetivo.

As fístulas perianais podem ser classificadas de diversas maneiras. Elas podem ser divididas entre altas e baixas, sendo consideradas baixas aquelas originadas abaixo da linha denteada, e altas as originadas acima dela.<sup>27</sup> As fístulas também podem ser categorizadas em 5 tipos de acordo com a sua relação com o esfíncter anal externo (classificação de Parks – imagem 1): superficial, interesfincteriana, transesfincteriana, supraesfincteriana e extraesfincteriana.<sup>28</sup> No entanto, essa classificação é limitada, pois não inclui outras manifestações perianais, como plicoma e estenoses, ou a presença de abscessos e fístulas para outros órgãos, como vagina e bexiga. A *American Gastroenterological Association* (AGA) propôs uma classificação alternativa dividindo as fístulas perianais em 2 classes: simples e complexas.<sup>29</sup> As fístulas simples são aquelas superficiais, interesfincterianas ou transesfincterianas baixas, com uma única abertura, não associadas a abscessos e sem relação com outros órgãos.<sup>29</sup> Já as fístulas complexas são aquelas supraesfincterianas, extraesfincterianas

ou transesfincterianas altas, com múltiplas aberturas, cruzamento da linha média (fístula em ferradura), com abscessos associados e com acometimento de outros órgãos.<sup>29</sup> Ou seja, as fístulas complexas possuem características que as tornam menos prováveis de curar completamente e/ou envolvem uma porção significativa do esfíncter externo. O sistema de classificação da AGA é o preferido devido a sua aplicabilidade clínica.

A patogênese das fístulas perianais na DC ainda não está bem definida. Uma hipótese é que as fístulas iniciam-se como úlceras penetrantes profundas no ânus ou reto, as quais se estendem com o tempo devido à pressão que as fezes fazem sobre elas durante a evacuação.<sup>30</sup> Outra hipótese proposta é que as fístulas são formadas como resultado de infecção ou abscesso das glândulas anais, que leva à penetração dentro do esfíncter, formando tratos fistulosos.

A apresentação clínica da DC perianal fistulizante inclui os sintomas associados a abscessos, como dor retal e febre, e sintomas relacionados a fístulas, como drenagem de secreção purulenta ou serossanguinolenta. A drenagem de um abscesso perianal através da formação de uma fístula normalmente é capaz de aliviar a dor local. A fístula retovaginal está presente em 10% das mulheres portadoras de DC, e os sintomas mais comuns são dispareunia, secreção vaginal malcheirosa ou fecaloide.<sup>4</sup>

Comparadas com as demais fístulas perianais, as retovaginais possuem uma alta taxa de recorrência, a qual varia entre 25%-50%, e os pacientes normalmente necessitam de mais cirurgias até alcançar a cicatrização.<sup>4</sup> A fístula retovesical é menos comum, e costuma estar associada a quadros de infecção urinária de repetição. No geral, as fístulas possuem um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, pois eles costumam sofrer com a persistência da drenagem de secreção purulenta, presença de odor, dor retal ou vaginal e incontinência fecal.

O estudo da doença perianal é de extrema importância para determinar o seu melhor tratamento. Diante de suspeitas, o paciente deve passar por uma avaliação a fim de classificar a fístula anatomicamente, identificar possíveis abscessos associados, determinar se há doença ativa ou

estenose no reto. Essa avaliação inclui a visualização da região perianal (exame direto sob anestesia), exame endoscópico, ECO-endoscopia e RNM. A fístula ainda pode ser classificada como “aberta” (com drenagem) e “fechada” (sem drenagem), apesar do termo “fechada” não significar que a fístula não esteja ativa, pois exames de imagem podem mostrar atividade mesmo que ela não drene secreção.

O tratamento das fístulas perianais consiste em terapia medicamentosa e cirúrgica, sendo frequentemente necessária a associação das duas. O objetivo final da terapia é eliminar abscessos, seguido do fechamento permanente das fístulas. Como a doença perianal fistulizante é um preditor de mau prognóstico, muitos médicos optam por um tratamento top-down para esses pacientes, com o uso de anti-TNF associado a imunomodulador. Em relação à abordagem cirúrgica, existem múltiplas opções terapêuticas, sendo as principais delas colocação de seton, fistulectomia, flap mucoso, aplicação de cola de fibrina ou plug de colágeno, ileostomia protetora e proctectomia.<sup>4</sup> Cada caso deve ser analisado individualmente e a escolha do tratamento cirúrgico deve ser baseada nas características da doença perianal associada a experiência do cirurgião.

O tratamento top-down é baseado no uso de terapia biológica. Atualmente, todas as terapias biológicas disponíveis para DC mostraram-se eficientes na indução e manutenção da remissão. No entanto, em relação ao tratamento de fístulas perianais, o infliximabe mostrou-se superior aos demais. Estudos mostram uma taxa de resposta de 68% nos pacientes em uso de infliximabe,<sup>31</sup> enquanto estudos com adalimumabe mostram uma resposta de apenas 33% dos pacientes.

Os abscessos perianais devem ser drenados e tratados com antibiótico, habitualmente ciprofloxacino associado a metronidazol. E a drenagem deve ser realizada antes do início do tratamento medicamentoso a fim de evitar complicações pélvicas sépticas.

As fístulas simples sem doença mucosa ativa podem ser tratadas com uma combinação de antibiótico e imunossupressores. No entanto, estudos mostram que o tratamento com tiopurinas e antibióticos possui



uma taxa de resposta menor que 50%.<sup>4</sup> Assim, se não houver melhora dentro de 3 meses, pode ser tentada a cirurgia de fistulectomia, cola de fibrina, plug de colágeno ou flap endorretal. Caso nenhuma dessas modalidades funcione, a fístula deve ser tratada como complexa.

As fístulas simples com doença mucosa ativa devem ser tratadas com antibioticoterapia e anti-TNF associado a imunomoduladores. Caso não funcione, elas devem ser tratadas como complexas.

As fístulas complexas podem ser tratadas com antibioticoterapia, colocação de seton e anti-TNF associado a imunomoduladores. A colocação de seton deve ser antes do início da terapia com biológico pelo risco de fechamento do orifício externo da fístula. De acordo com estudos, as taxas de respostas são de 86% e de manutenção da resposta de 76% dos pacientes usando terapia medicamentosa combinada com colocação de seton.<sup>4</sup> Se o tratamento for efetivo, o seton deve ser retirado após cicatrização da fístula (comprovada por exame de imagem) e o paciente deve seguir com tratamento de manutenção. No entanto, se o tratamento falhar, deve-se considerar o uso de tacrolimo ou proctectomia.

Estudos com tacrolimo mostraram uma melhora da fístula após 10 semanas de tratamento, no entanto o fechamento completo da fístula foi raro. Devido aos resultados ruins, o tacrolimo é reservado para pacientes que não responderam ao anti-TNF.

A doença perianal na DC é uma complicação grave e com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. As fístulas devem ser estudadas através de exame clínico e exames de imagem e classificadas entre simples e complexas. O objetivo final no tratamento, ainda desafiador, é o tratamento de complicações como abscessos e o fechamento completo e sustentado das fístulas. A estratégia terapêutica deve ser individualizada e costuma ser composta de terapia medicamentosa associada a abordagem cirúrgica.

## REFERÊNCIAS

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
2. Furmery M, Singh S, Dulai PS et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343-56.
3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8.
4. Regueiro MD, Swoger JM. Clinical challenges and complications of IBD. Thorofare: SLACK Incorporated; 2013.
5. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:501-23.
6. Sheth SG, LaMont Jt. Toxic megacolon. *Lancet*. 1998;351:509-13.
7. Latella G, Vernia P, Viscido A, et al. GI distension in severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1169-75.
8. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;2003(98):2363-71.
9. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-10.
10. Dulai PS, Jairath P. Acute severe ulcerative colitis: latest evidence and therapeutics implications. *The Adv Dis*. 2018;9(2):65-72.
11. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:905-10.
12. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab or ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis? Result of a pragmatic randomised trial (CONSTRUCT). *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2016;1(1):15-24.
13. Van Assche G, D'Haens G, Norman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4mg/kg versus 2mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1025-31.
14. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled Trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with-steroid refractory ulcerative colitis. 2012. 2012;18:803-8.
15. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian Jz, et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134:680-7.
16. Solberg IC, Vatn MH, Stray N, et al. Clinical course in crohn's disease: results of a norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5:1430-8.

17. Vogel J, da Luz Moreira A, Baker M, et al. CT enterography for Crohn's disease: accurate preoperative diagnostic imaging. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1761-9.
18. Rieder F, Brenmoehl J, Leeb S, et al. Wound healing and fibrosis in intestinal disease. *Gut*. 2007;56:130-9.
19. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49:777-82.
20. Adler J, Rangwalla S, Higgins PDR. The prognostic power of NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:699-712.
21. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR AM J Roentgenol*. 2001;177:1325-32.
22. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P, et al. Endoscopic therapy of strictures in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(356-358).
23. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875-80.
24. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, et al. Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1215-20.
25. Carvalho ATP, Esberard BC, Moreira AL. Current management of spontaneous intra-abdominal abscess in Crohn's disease. *J Coloproctol*. 2018;38(2):158-63.
26. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21(6):525-7.
27. Goligher J. *Fistulas-in-ano*. London, England: Bailliere Tindall; 1984.
28. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD, et al. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976;63(1):1-12.
29. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1503-7.
30. Hughes L. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Surg*. 1978;71:644-51.
31. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1398-405.

## Capítulo 12

# Aspectos éticos na relação médico-paciente na doença inflamatória intestinal - Nossa vivência

Sender J. Miszputen • Antônio José Carneiro • Eduardo Lopes Pontes

## INTRODUÇÃO

Um dos pilares da prática médica, representado pelo comportamento ético no exercício da profissão, lembrado há séculos pelo juramento de Hipócrates e regido por recomendações dos Conselhos de Medicina, é aplicado a todas as especialidades.

Embora algumas particularidades caracterizem certas doenças e doentes, ainda assim não podem nem devem interferir no posicionamento ético do profissional que os acompanha. Em especial, no atendimento multiprofissional que se espera poder oferecer aos indivíduos com doença inflamatória intestinal (DII), certos aspectos permitem uma análise desse contexto.

## ÉTICA NO DIAGNÓSTICO

Sabidamente, as DII sofrem um retardo no seu diagnóstico, sendo vários os motivos que respondem pelos intervalos, por vezes longos, entre o início das queixas e o seu reconhecimento definitivo. Parte do problema deve-se à baixa frequência dessas doenças, portanto não fazendo parte das hipóteses iniciais, também ao atraso do doente, com

sintomas menores e toleráveis na busca de assistência, ou até restrições do acesso à mesma e outra, inteiramente focada no atendimento médico. Seria absolutamente indispensável e ético que o profissional, mesmo especialista, quanto mais o generalista, tivesse plena percepção das suas limitações, seja no seu embasamento clínico sobre as doenças, seja na incapacidade ou dificuldade de prosseguir na sua investigação. Não é demais lembrar que um número significativo dos doentes procura, nos episódios sintomáticos, Serviços de Urgência, por vezes repetidamente, sem receber o encaminhamento necessário para profissionais ou clínicas de referência, melhor preparados para dar sequência aos procedimentos adequados.

Outra questão é a relação médico-paciente após a confirmação do diagnóstico. É bastante provável que o impacto negativo de saber que está sofrendo de uma doença crônica, com baixos índices de cura, associado à inevitável pesquisa na mídia, sobre possíveis complicações e cirurgia que venham a interferir na sua qualidade de vida, aumente o temor do doente, preocupado com seu futuro, no que se refere a restrições de diferentes naturezas que ela possa impor.

Como na maioria dos casos, a doença incide em jovens, de alguma forma psicologicamente despreparados para essa situação, cabe ao médico, avaliando as condições clínicas e dos exames complementares no momento do diagnóstico, acompanhar a dificuldade da aceitação, mostrando sua compreensão e conduzindo a relação, sem minimizar ou exacerbar as expectativas da evolução do processo inflamatório. Estimular a manutenção das atividades laborativas ou sociais, já que os tratamentos disponíveis, embora sem promessas de cura, apresentam muito bons resultados no controle da inflamação, é uma medida realista e ética que encoraja o doente a cumprir as recomendações médicas e de outros profissionais, dirigidas ao seu bem-estar.

Mesmo quando o quadro já apresenta complicações no início dos sintomas, sua resolução, com base na vivência do profissional, deverá ser seguida com o mesmo propósito. Situações mais graves de depressão

serão analisadas em conjunto com o doente e poderão se beneficiar com intervenção de especialistas da área da saúde mental.<sup>1</sup>

Também é preciso atenção na avaliação do estado nutricional durante todo o acompanhamento, uma vez que carências múltiplas, responsáveis por índice de massa corporal menor que 18,5 kgm/m<sup>2</sup>, poderão ocorrer, por conta da própria doença ou de autorrestrições alimentares ou mesmo sugeridas por terceiros. A desnutrição costuma ser acompanhada de alterações na população de células do sistema imunológico e aumento da permeabilidade da mucosa intestinal, fatores de risco para graves recidivas da inflamação, até mesmo finalizando na indicação de cirurgias, em ambas as DII.<sup>2-4</sup>

## ÉTICA NO TRATAMENTO

Como se observa com qualquer droga, os medicamentos empregados na terapêutica das DII não são isentos de efeitos adversos. Isto obriga conhecer sua eficácia e segurança. A escolha sempre será decidida de acordo com a doença a ser tratada e o seu grau de gravidade, ou seja, nas formas leves de sua apresentação clínica, laboratorial e nos procedimentos de imagem, produtos menos agressivos, ainda que menos eficazes, poderão controlar a inflamação, sem expor o doente a iatrogenias indesejáveis. Aqui também a experiência do médico é fundamental na condução do tratamento, evitando, se desnecessário, aqueles de alto custo ou que exijam outros cuidados.

De toda forma, os medicamentos mais complexos, da classe dos imunomoduladores, terão sua indicação e controle nos momentos adequados. Pelo fato de haver uma variedade de fármacos que atuam sobre o sistema imunológico, com diferentes mecanismos de ação, será ético oferecer ao doente todas as explicações sobre benefícios e riscos envolvidos e, até, sugerir sua anuência por escrito. De outro lado, é relevante compartilhar com ele a proposta terapêutica, considerando via e intervalo de sua ministração que lhe sejam mais favoráveis, o que

permite previsão de maior aderência. Neste aspecto, o papel do profissional é muito importante, ao esclarecer a necessidade da continuidade do tratamento sem interrupções, mesmo nas fases clinicamente assintomáticas, pela possibilidade desse esquema manter a expectativa de uma boa evolução.

## **ÉTICA E PROTOCOLOS DE PESQUISA**

Esta questão envolve farto material relacionado à ética. É rotina que todo e qualquer protocolo seja submetido à aprovação de Comitês designados para essa análise, seja ele da área experimental, clínica, cirúrgica, sobre procedimentos de investigação e de suporte nutricional ou psicológico, etc. Na elaboração do projeto o(s) pesquisadores deverão, de acordo com sua experiência, atentar para as normas recomendadas por organismos internacionais.

Quando a pesquisa inclui seres humanos, outros cuidados éticos precisam ser considerados. No caso de indivíduos com DII, um grande número dos ensaios clínicos se relaciona com a experimentação de novos fármacos. Conhecer resultados que antecedem a fase clínica do protocolo é importante, no sentido de identificar possíveis efeitos benéficos e/ou adversos. Como frequentemente são convidados a participar, doentes que não respondem ou perderam resposta aos diferentes esquemas terapêuticos, um dos maiores problemas, sempre discutível, é a alternativa da randomização com grupo placebo. Supostamente trata-se de doentes em atividade inflamatória moderada a grave que não devem ficar sem algum medicamento.

Mais recentemente, as pesquisas envolvendo novas drogas se preocupam com essa questão, ou seja, propõem manutenção de alguns medicamentos para todo o grupo do estudo e os casos que apresentarem piora serem excluídos ou, se identificados como pertencentes ao braço placebo, receberem tratamento com o produto ativo. Uma vez aceitas as condições recomendadas pelo patrocinador, manda a boa ética que se

considerem benefícios x riscos, assim como a continuidade do tratamento após o término do protocolo, para aqueles que tenham atingido resposta ou remissão, também uma questão que tem sido corrigida.

Em artigo publicado por Rubin et al., (2014)<sup>5</sup> sobre ética e ensaios clínicos nas DII, os autores sugerem que seu desenho deva seguir os critérios éticos estabelecidos para pesquisa em seres humanos, em especial os que compõem a Declaração de Helsinque. Destacam o Consentimento Livre e Esclarecido, que requer efetivo esclarecimento ao participante do estudo, sobre todas as suas etapas, cuja expectativa é, quanto aos resultados, ainda desconhecida.

Cada ensaio clínico tem seu próprio conjunto de circunstâncias e intervenções, o que torna difícil uma abordagem de sua validade de forma semelhante para todos eles. O Consentimento deve se apoiar em quatro requerimentos: por parte dos doentes, voluntariedade, suficiente entendimento da pesquisa, capacidade de decisão e, dos pesquisadores, divulgação dos resultados.<sup>6,7</sup>

Não é demais lembrar que muitos desses experimentos são realizados em serviços públicos, e a população potencialmente qualificada para sua inclusão no estudo pode não ser intelectualmente capacitada a acompanhar as informações contidas nesse documento que lhe é apresentado para avaliar. É mais ético desconsiderar esses casos.

## CONCLUSÕES

Os doentes e as DII têm efetivamente algumas características que exigem particular atenção na questão ética. Como doenças crônicas, a relação com a equipe presume longa duração e, assim, o vínculo acaba se tornando muito forte com o tempo, mais ainda se houver necessidade de frequentes encontros e decisões. O comprometimento do médico e colaboradores durante essa atenção, indiscutivelmente, poderá ajudar não só na aceitação, como na aderência aos tratamentos e, por extensão, melhor evolução.



## **REFERÊNCIAS**

1. Ewais T, Begun J, Kenny M et al. Mindfulness-Based cognitive therapy experiences in youth with inflammatory bowel disease and depression: protocol for a mixed methods qualitative study. *MIR Res Protoc* 2019;8(7):e14432.
2. Bamba S, Sasaki M, Takaoka A e al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's disease. *PLoS One* 2017;12:e0180036.
3. Zhang T, Ding C, Xie T et al. Skeletal muscle depletion correlates with disease activity in ulcerative colitis and is reversed after colectomy. *Clin Nutr* 2017;36:1586–92.
4. Spooren CEGM, Wintjens DSJ, de Jong MJ et al. Risk of impaired nutritional status and flare occurrence in IBD outpatients. *Dig Liver Dis* 2019;1(9):1265-9.
5. Rubin DT, Becker S, Siegler M. Ethical considerations for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014;10(1):37-41.
6. Bester J, Cole CM, Kodish E. The limits of informed consent for an overwhelmed patient: clinicians' role in protecting patients and preventing overwhelm. *AMA J Ethics* 2016;18:869–86.
7. Kurin M, Katz J, Kodish E et al. Informed Consent in IBD trials: where we are and where we need to go. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(7):1115-9.