

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA – EMESCAM

DIEGO LEITE NOLASCO

THAIS ABAURRE HAIG SANTOS

**DOENÇA DE CROHN COMPLICADA COM FÍSTULA  
ENTEROURETERAL EM UM HOSPITAL FILANTRÓPICO DE  
VITÓRIA: RELATO DE CASO**

VITÓRIA – ES  
2012

DIEGO LEITE NOLASCO

THAIS ABAURRE HAIG SANTOS

**DOENÇA DE CROHN COMPLICADA COM FÍSTULA  
ENTEROURETERAL EM UM HOSPITAL FILANTRÓPICO DE  
VITÓRIA: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Fabiano Quarto Martins

VITÓRIA – ES  
2012

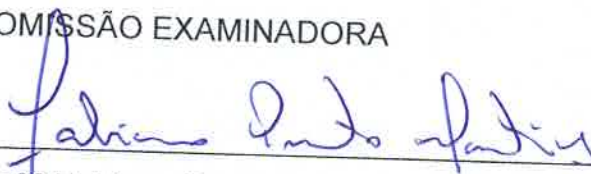
DIEGO LEITE NOLASCO  
THAIS ABAURRE HAIG SANTOS

**DOENÇA DE CROHN COMPLICADA COM FÍSTULA  
ENTEROURETERAL EM UM HOSPITAL FILANTRÓPICO DE  
VITÓRIA: RELATO DE CASO**

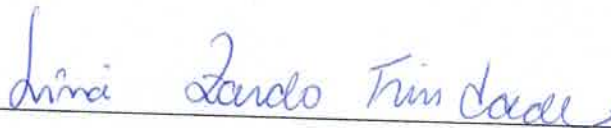
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 22 de Novembro de 2012.

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof.º Fabiano Quarto Martins  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM  
Orientador



Prof.(a) Livia Zardo Trindade  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM



Prof.(a) Ana Paula Hamer Sousa Clara  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de  
Vitória – EMESCAM

Dedico este trabalho a meus pais que sempre me fizeram acreditar na realização dos meus sonhos e trabalharam muito para que eu pudesse realizá-los e a minha irmã, companheira de todas as horas.

*Diego Leite Nolasco*

Dedico a meus pais e a meu irmão, pelo apoio incondicional.

*Thais Abaurre Haig Santos*

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, por ter nos guiado e iluminado em cada decisão tomada.

Agradecemos aos nossos pais, pela determinação e luta na nossa formação.

Aos nossos irmãos, por toda paciência e confiança.

Agradecemos, em especial, ao professor Fabiano, que com muita paciência e atenção, dedicou do seu valioso tempo para nos orientar em cada passo deste trabalho.

Agradecemos, também, aos colegas Gabriela Dalfior Ferreira, Maysa Pina Bernardes, Rafael Falk Zanello, Guilherme Veronez Costa, Jamille Gazzoni Sarti e Thais Camporez Pimentel pela ajuda prestada.

Por fim, gostaríamos de agradecer a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse projeto.

*"Tudo tem seu tempo determinado, e há tempo para  
todo propósito abaixo do céu".*

*Eclesiastes 3:1*

## RESUMO

A doença de Crohn é um distúrbio inflamatório crônico, de etiologia ainda desconhecida, caracterizada pelo comprometimento do trato gastrointestinal. Apresenta manifestações clínicas diversas e pode evoluir com crises intermitentes, alternadas com fases de remissão de duração variável, ou como uma forma crônica progressiva e contínua. Com frequência, pode complicar com formação de fístulas, doença perianal e estenoses. É de suma importância o diagnóstico precoce, a fim de evitar a progressão da doença, uma vez que essas complicações exercem, invariavelmente, impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes. Em virtude disso, foi realizada uma revisão bibliográfica, baseada em literatura nacional e internacional, e o estudo retrospectivo a seguir, baseado em análise do prontuário de um paciente internado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, relata um caso de um jovem com doença de Crohn, complicada com fístula enteroureteral. Assim, ratificamos a importância de se levantar essa hipótese diagnóstica, visando a um plano de tratamento adequado e garantindo um melhor prognóstico para o paciente.

**Palavras-Chave:** Doença de Crohn. Fístula.



## ABSTRACT

Crohn's disease is a type of chronic inflammatory disease that affects the gastrointestinal tract and whose aetiology is yet unknown. It presents various clinical manifestations and may evolve with intermittent crisis, alternating from remission phases with variable length to a continuous and progressive chronic phase. Not seldom it may also cause complications, such as the development of fistulas, perianal disease and stenoses. An early diagnosis is very important in order to avoid the disease progression, since these complications bring huge impact to patient's quality of life. In virtue of that, a bibliographic review considering the national and international literature was carried out and the retrospective study that follows, which was based on the medical reports of a patient at the Hospital Santa Casa de Misericórdia, relates the case of a youngster with Crohn's disease complicated by an enteroureteral fistula. Thereby we ratify the importance of raising this diagnoses hypothesis for an appropriate treatment ensuring a better prognosis for the patient.

**Keywords:** Crohn's Disease. Fistula.



## LISTA DE ABREVIações

- 6-MP - 6-mercaptopurina
- ADA – Adalimumabe
- ASCA - Anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*
- AZA – Azatioprina
- CDAI - Crohn's Disease Activity Index
- CSA - Ciclosporina
- DC - Doença de Crohn
- DII - Doença Inflamatória Intestinal
- EMESCAM - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
- ESBL – Betalactamase de Espectro Estendido
- HSCMV - Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
- IFX – Infliximabe
- ITU - Infecção do Trato Urinário
- MTX – Metotrexato
- p-ANCA - Anticorpo Anti-citoplasma de Neutrófilo Padrão Perinuclear
- RNM – Ressonância Nuclear Magnética
- TC – Tomografia Computadorizada
- TNF - Fator de necrose tumoral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>15</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
4.1 LOCAL DE ESTUDO .....	16
4.2 MÉTODO .....	16
4.2.1 Aprovação no Comitê de Ética .....	16
4.2.2 Revisão do Prontuário.....	16
4.2.3 Pesquisa Bibliográfica.....	16
<b>5 RELATO DE CASO</b> .....	<b>17</b>
5.1 ANAMNESE.....	17
5.2 EXAME FÍSICO .....	22
5.3 EVOLUÇÃO .....	22
<b>6 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>27</b>
6.1 BREVE HISTÓRICO .....	27
6.2 EPIDEMIOLOGIA .....	28
6.3 ETIOPATOGENIA.....	29
6.3.1 A Predisposição Genética.....	29
6.3.2 O Fator Microbiano .....	30
6.3.3 Resposta Imunológica / Inflamação .....	31
6.4 QUADRO CLÍNICO.....	32
6.4.1 Mensuração da Atividade da Doença.....	32
6.5 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais .....	33
6.5.1 Manifestações Orais .....	33
6.5.2 Manifestações Oftalmológicas .....	34
6.5.3 Manifestações Dermatológicas .....	34
6.5.4 Manifestações Reumatológicas.....	35
6.5.5 Manifestações Hematológicas .....	36

<b>6.5.6 Manifestações Tromboembólicas</b> .....	<b>36</b>
<b>6.5.7 Manifestações Hepáticas</b> .....	<b>37</b>
<b>6.6 COMPLICAÇÕES</b> .....	<b>38</b>
<b>6.6.1 Doença Estenosante</b> .....	<b>38</b>
<b>6.6.2 Fístula e Abscesso</b> .....	<b>38</b>
<b>6.6.3 Doença Perianal</b> .....	<b>39</b>
<b>6.7 ACHADOS LABORATORIAIS</b> .....	<b>39</b>
<b>6.8 DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO</b> .....	<b>40</b>
<b>6.9 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO</b> .....	<b>42</b>
<b>6.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b> .....	<b>43</b>
<b>6.11 TRATAMENTO CLÍNICO CONVENCIONAL</b> .....	<b>44</b>
<b>6.11.1 Derivados Salicílicos</b> .....	<b>44</b>
<b>6.11.2 Corticosteroides</b> .....	<b>45</b>
<b>6.11.3 Antibióticos</b> .....	<b>45</b>
<b>6.11.4 Imunossupressores</b> .....	<b>46</b>
<b>6.12 TERAPIA BIOLÓGICA</b> .....	<b>48</b>
<b>6.12.1 Infliximabe</b> .....	<b>48</b>
<b>6.12.2 Adalimumabe</b> .....	<b>49</b>
<b>6.12.3 Outras Drogas</b> .....	<b>50</b>
<b>6.12.4 Uso Concomitante</b> .....	<b>50</b>
<b>6.13 ESTRATÉGIA "STEP UP VERSUS TOP DOWN"</b> .....	<b>50</b>
<b>6.14 TRATAMENTO CIRÚRGICO</b> .....	<b>51</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>53</b>
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>56</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII), de evolução crônica e etiologia desconhecida, caracterizada por períodos de atividade e/ou complicações, intercalados por fases de remissão. Apesar de cursar com uma taxa de mortalidade relativamente baixa, sua elevada morbidade interfere de forma significativa na qualidade de vida dos doentes.<sup>1</sup>

A incidência de DC na América do Norte varia de 3,1 a 14,6 casos por 100.000 pessoas/ano, com prevalência de 26 a 199 casos por 100.000 pessoas, enquanto na Europa, a incidência oscila entre 0,7 a 9,8 casos por 100.000 pessoas/ano, com prevalência de 21,4 a 243 casos por 100.000 pessoas. A mortalidade é mais alta durante os primeiros anos da doença e nos pacientes com doença de longa duração devido ao risco de câncer de cólon. A faixa etária para início da doença se encontra entre 15 e 30 anos, com o segundo pico entre 60 e 80 anos.<sup>2</sup> A relação entre mulheres e homens é de 1,3:1.<sup>17</sup> A incidência de fumantes é maior entre pacientes com DC do que na população em geral; e, em pacientes que continuam a fumar, pode ser menor a probabilidade de resposta ao tratamento clínico.<sup>3</sup>

As lesões produzidas, independente da sua localização, decorrem da natureza invasora do processo inflamatório, que não respeita a superfície da mucosa, estendendo-se à profundidade da parede comprometida e até exteriorizando-se para estruturas vizinhas.<sup>1</sup>

A etiologia ainda não foi definida, porém várias hipóteses procuram estabelecer relações entre a doença e fatores ambientais, alimentares, imunogenéticos, infecciosos sem, entretanto, explicar integralmente a forma como ocorre esse processo inflamatório crônico, fato este que dificulta o diagnóstico nas etapas iniciais de sua manifestação clínica.<sup>1</sup>

Dentre três localizações principais, a DC pode se apresentar como (1) doença no íleo e ceco (40% dos pacientes), (2) doença restrita ao intestino delgado (30%) e (3)

doença restrita ao cólon (25%). O acometimento de porções proximais do trato gastrointestinal (boca, língua, esôfago, estômago e duodeno) é muito menos comum.<sup>3</sup> A sintomatologia predominante é diarreia, dor abdominal e perda de peso<sup>1,3</sup>, em crises que, eventualmente, não são de intensidade suficiente para merecer uma investigação mais detalhada, o que resulta em um retardo no diagnóstico por alguns anos.<sup>1</sup>

O processo inflamatório da DC promove aderências mesentéricas, edema, espessamento e fibrose da parede intestinal. Ao longo dos anos, a ileocolite pode promover estreitamento fibroestenótico, com adelgaçamento intestinal e formação de microperfurações e fístulas.<sup>4</sup>

O diagnóstico da DC geralmente é feito mediante colonoscopia, que, na maioria das vezes, encontra preservação retal, com acometimento intestinal transmural segmentar intercalado com áreas de tecido normal, apresentando ulcerações aftosas com aparência de "pedras de calçamento".<sup>4</sup>

Os sintomas da DC em fase leve a moderada são tratados com derivados salicílicos ou corticosteroide sistêmico. Os benefícios do uso terapêutico dos corticosteroides são frequentemente limitados pelos efeitos colaterais do seu uso prolongado.<sup>5</sup>

A azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina (6-MP) são, com frequência, prescritas e geralmente bem toleradas, porém, a pancreatite ocorre em 3 a 4% dos pacientes e manifesta-se tipicamente ao longo das primeiras semanas de terapia, sendo completamente reversível quando o fármaco é suspenso.<sup>2</sup>

O Infliximabe (IFX) e outros anticorpos antifator de necrose tumoral mostraram eficácia em induzir e manter a remissão nos pacientes com DC.<sup>5</sup> O IFX é eficaz nos pacientes que sofrem de DC com fístulas perianais e enterocutâneas refratárias, com taxa de resposta de 68% (redução de 50% na drenagem da fístula) e taxa de remissão completa de 50%. A reinfusão, tipicamente a cada oito semanas, é necessária para conseguir alcançar benefícios terapêuticos contínuos em muitos pacientes.<sup>2</sup>

Após 10 anos do diagnóstico, cerca de 60% dos pacientes com DC são submetidos ao tratamento cirúrgico, devido ao insucesso da resposta ao tratamento clínico e devido também às complicações da doença, como obstrução, fístula ou abscesso, por exemplo.<sup>3</sup>



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar um caso de doença de Crohn, complicada com fistula enteroureteral em um paciente jovem assistido no serviço de Gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV).

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo consistem em:

- I) Ampliar os conhecimentos referentes às doenças inflamatórias intestinais, mais especificamente sobre a doença de Crohn, a fim de que se possa identificá-la precocemente e, dessa forma, evitar possíveis complicações.
- II) Abordar a importância da suspeita clínica e do tratamento específico para a doença de Crohn, devido às diversas enfermidades clínicas que se apresentam como diagnósticos diferenciais.

### 3 JUSTIFICATIVA

A doença de Crohn é uma forma clínica da doença inflamatória intestinal que, por ser um processo transmural, pode formar aderências serosas, as quais proporcionam vias diretas para formação de fístulas.

Com o relato de caso pretende-se descrever os principais sinais e sintomas suspeitos de doença de Crohn, relatar os diferentes métodos diagnósticos e analisar as possibilidades terapêuticas, a fim de garantir um melhor prognóstico para o paciente.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 LOCAL DO ESTUDO**

Este estudo foi elaborado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, localizado na Rua Doutor João dos Santos Neves, 143, Vitória, ES.

### **4.2 MÉTODO**

#### **4.2.1 APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA**

O projeto do presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), no dia 26/06/2012, com o número de parecer 44637.

#### **4.2.2 REVISÃO DO PRONTUÁRIO**

O prontuário do paciente foi resgatado no sistema de informatização do HSCMV a fim de realizar a revisão desse documento para o relato de caso.

#### **4.2.3 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA**

Foi realizada pesquisa bibliográfica na literatura nacional e internacional, buscando relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais e metanálises publicados nos últimos 20 anos (1992-2012) e escritos na língua inglesa e portuguesa, por meio do endereço eletrônico do PUBMED. Os termos utilizados foram "crohn", "disease", "treatment", "diagnosis", "fistulization", que foram cruzados de diversas formas.

## 5 RELATO DE CASO

### 5.1 ANAMNESE

IDENTIFICAÇÃO: R.B.D., 25 anos, sexo masculino, estudante, nascido em Vitória, reside atualmente em Vila Velha. Admitido na Enfermaria Santa Luiza, do HSCMV, no dia 10 de fevereiro de 2012.

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL: Paciente com quadro de diarreia crônica desde 2001 e diagnóstico de doença de Crohn em 2011. Internou em março de 2011 por queixa de lombalgia direita associada a episódios de fecalúria e disúria, e realizou tomografia computadorizada (TC) de abdome com imagem sugestiva de fístula enterovesical. À época foi diagnosticada infecção do trato urinário (ITU), desde então, fez tratamento regular com IFX, prednisona e ciprofloxacino, porém permaneceu com sintomatologia, sendo necessárias várias internações durante o ano para tratamento. Foi internado em 10 de fevereiro de 2012 para correção cirúrgica da fístula.

ANTECEDENTES PESSOAIS FISIOLÓGICOS: Nasceu de parto cesáreo, sem intercorrências. Crescimento e desenvolvimento normais.

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA: Relata ITU recorrente. Nega hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, alergias, cirurgias e traumas.

INTERNAÇÕES ANTERIORES: Abril/2011: Realizada TC, sugerindo presença de fístula enterovesical e colonoscopia demonstrando processo inflamatório moderado em íleo terminal e cólon sigmoide – aspecto sugerindo doença de Crohn. Foi necessário fazer transfusão de um concentrado de hemácias. Realizado tratamento para ITU com ciprofloxacino por 14 dias. Recebeu alta com ciprofloxacino profilático e corticoterapia com metilprednisolona. Foi também encaminhado ao ambulatório de DII para acompanhamento e ao ambulatório de proctologia para avaliação da fístula.



Junho/2011: Durante retorno na consulta ambulatorial foi iniciado tratamento com AZA. Mantido antibioticoprofilaxia e corticoterapia.

Julho/2011: Colocado cateter duplo J em ureter direito.

Agosto/2011: Iniciado tratamento com IFX (1ª dose dia 11/08 e 2ª dose dia 25/08). No dia 12, internou para tratamento de pielonefrite (urocultura positiva para *Klebsiella pneumoniae*, cepa produtora de ESBL +) com meropenem, por 7 dias. No dia 29, internou novamente com queixa de febre em 38°C por três dias seguidos. Realizou tratamento com ciprofloxacino intravenoso.

Setembro/2011: Retorno ao ambulatório com queixas de dor lombar e fecalúria, necessitando internação. Hemograma evidenciou hemoglobina de 5,8 g/dL, sendo realizada hemotransfusão. Urocultura revelou ITU (*Escherichia coli* resistente à ciprofloxacino). Tratado com piperacilina/tazobactam por 10 dias. Fez reposição de hidróxido de ferro devido à anemia ferropriva. Foi iniciado antibioticoprofilaxia com nitrofurantoína.

Outubro/2011: Iniciou quadro de varicela, concomitante a uma infecção urinária, sendo medicado com meropenem por 10 dias e morfina para controle da dor no Hospital Evangélico.

Novembro/2011: Em consulta de controle, apresentou resultado da urocultura (24/11) positiva para *Klebsiella pneumoniae*, cepa produtora de ESBL +, sendo encaminhado para internação e tratado com meropenem.

Dezembro/2011: Internou para retirada de cateter duplo J devido suposta colonização. Nova urocultura (15/12) com resultado positivo para *Escherichia coli*, sensível a todos os antimicrobianos testados. Manteve-se com quadro de disúria, associado à pneumatúria e dor lombar à direita. Recebeu ciprofloxacino por 14 dias.

## EXAMES PRÉVIOS:

1) TC de abdome e pelve do dia 15/04/2011 (Figura 1):

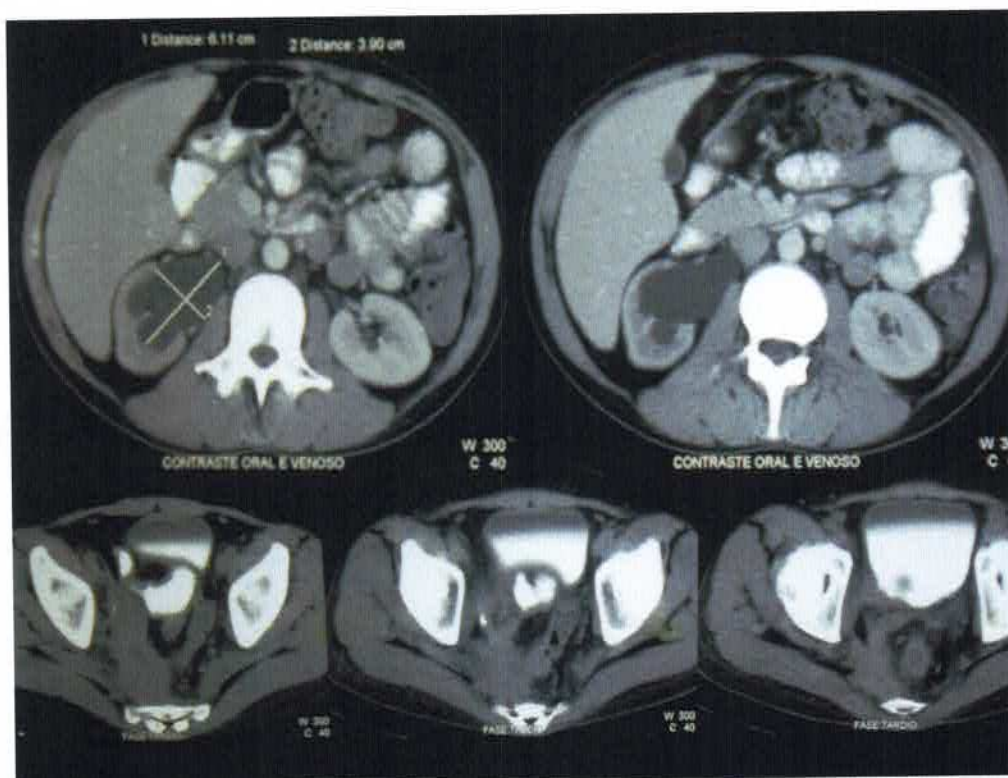
Espessamento parietal com realce associado difuso em alças ileais, associado a borramento da gordura adjacente e líquido livre associado.

Nota-se formação heterogênea na região pélvica/pararretal à direita, sem plano de clivagem com musculatura podendo corresponder a lesão abscedada.

Espessamento parietal do sigmoide e da bexiga, como descrito. Sinais de obstrução do ureter distal direito com importante uretero-hidronefrose associada, condicionado pelas alterações inflamatórias pélvicas descritas.

Pequena quantidade de líquido livre peri-hepático. Sinais de edema periportal, reacional. Conveniente correlacionar com dados clínicos e laboratoriais.

Figura 1 – Tomografia computadorizada de abdome e pelve (15/04/2011)



Fonte: cedida por Dra Gabriela Dalfior Ferreira e Dra Maysa Pina Bernardes

2) Colonoscopia do dia 29/04/2011 (Figura 2):

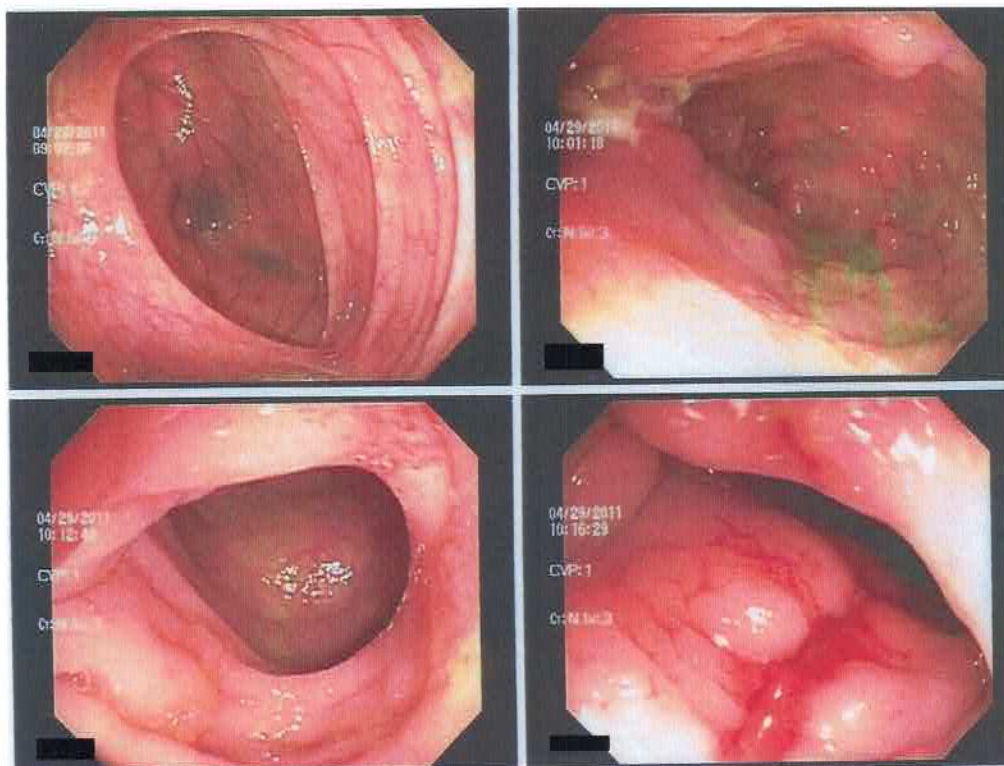
Processo inflamatório moderado em íleo terminal e cólon sigmoide – aspecto sugerindo doença de Crohn.

Processo inflamatório em canal anal – sugiro avaliação do proctologista e anoscopia.



Realizadas biópsias de íleo terminal cólon direito, cólon esquerdo e reto.  
Realizadas biópsias de íleo terminal para cultura.

Figura 2 – Colonoscopia (29/04/2011)

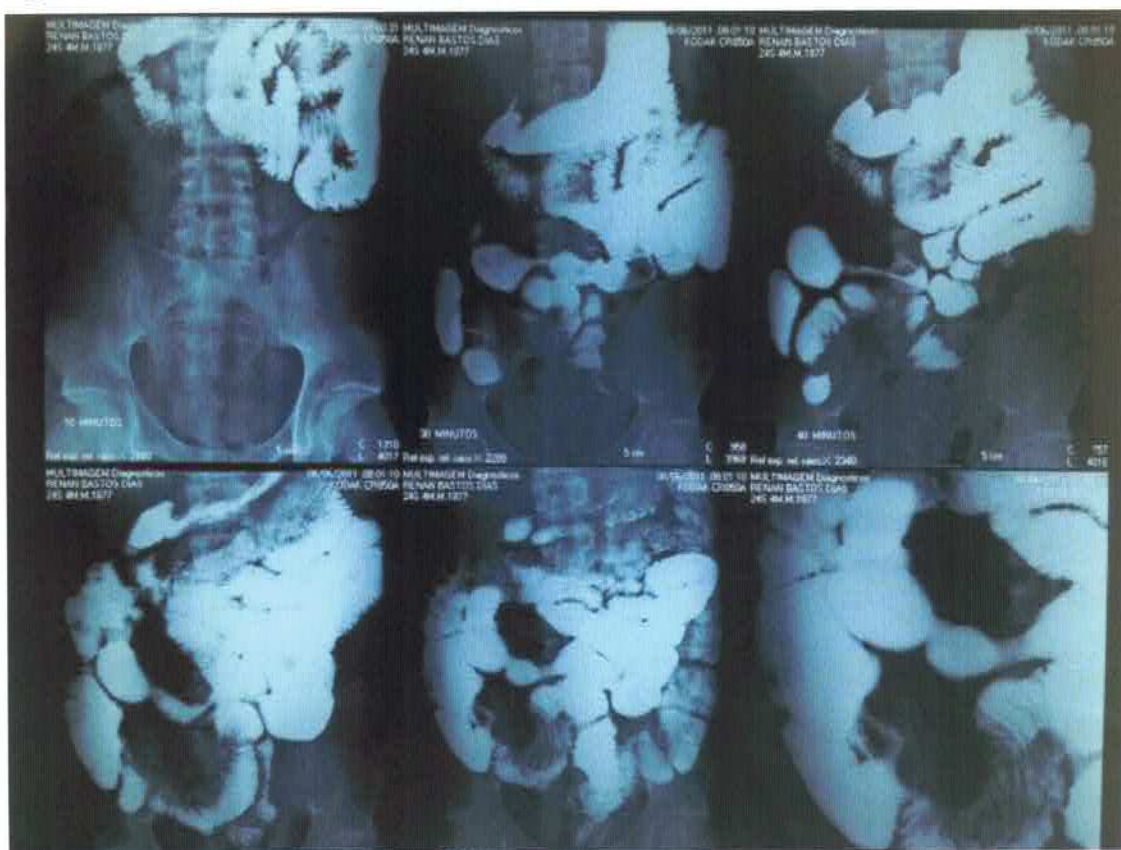


Fonte: os autores

### 3) Trânsito de Delgado Digital do dia 08/06/2011 (Figura 3):

Alteração da morfologia com espessamento do pregueado mucoso e dilatação das alças jejunais distais. Observa-se ainda, importante alteração da morfologia das alças intestinais ileais com áreas de estreitamento entre áreas dilatadas e saculares e aparente irregularidade e espessamento do pregueado mucoso dessa região.

Figura 3 – Trânsito do intestino delgado (08/06/11)



Fonte: os autores

#### 4) Exames do dia 20/01/2012:

Eritrograma: Hemácias 4,2 milhões/mm<sup>3</sup>; Hemoglobina 10,5g/dL; Hematócrito 33,2%; VCM 80,6 fL; HCM 25,5 pg; CHCM 31,6%; RDW 18,8.

Leucograma: Leucócitos 8.270/mm<sup>3</sup>;

Plaquetas 486.000/mm<sup>3</sup>

EAS: Aspecto: turvo; Cor: amarelo claro; Densidade: 1.010; pH: 6,5; Nitrito: negativo; Ausência de proteína, corpos cetônicos, urobilinogênio, glicose, bilirrubina, hemoglobina, cristais, leveduras, parasitas e cilindros. Piócitos: 27 por campo; Hemácias: 3 por campo; Epitélio: raro; Flora bacteriana: moderada; Muco presente.

Urocultura: positiva para *Klebsiella pneumoniae*. Sensível a: amicacina, gentamicina, imipenem, meropenem, piperaciclina/tazobactam.

HISTÓRIA FAMILIAR: Pai: 52 anos, hígido. Mãe: 52 anos, hipertensa. Irmão: 21 anos, hígido. História de acidente vascular encefálico em avós. Nega história de neoplasias e de DC em familiares de primeiro grau.



ASPECTOS PSICOSSOCIAIS: reside em casa de alvenaria, com rede de esgoto, água tratada, coleta de lixo diária. Nega etilismo e tabagismo. Bom convívio familiar.

## 5.2 EXAME FÍSICO

GERAL: bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, hidratado, hipocorado (+/4+), anictérico, acianótico, sem linfonodos palpáveis e sem edema. Presença de manchas hiperocrômicas em todo o corpo (cicatrizes de varicela).

APARELHO CARDIOVASCULAR: ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. Frequência cardíaca de 70 batimentos por minuto, pressão arterial 120/70mmHg. Pulsos periféricos amplos e simétricos.

APARELHO RESPIRATÓRIO: tórax atípico, sem abaulamentos ou retrações, eupneico em ar ambiente, murmúrio vesicular fisiológico presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. Frequência respiratória de 16 incursões respiratórias por minuto.

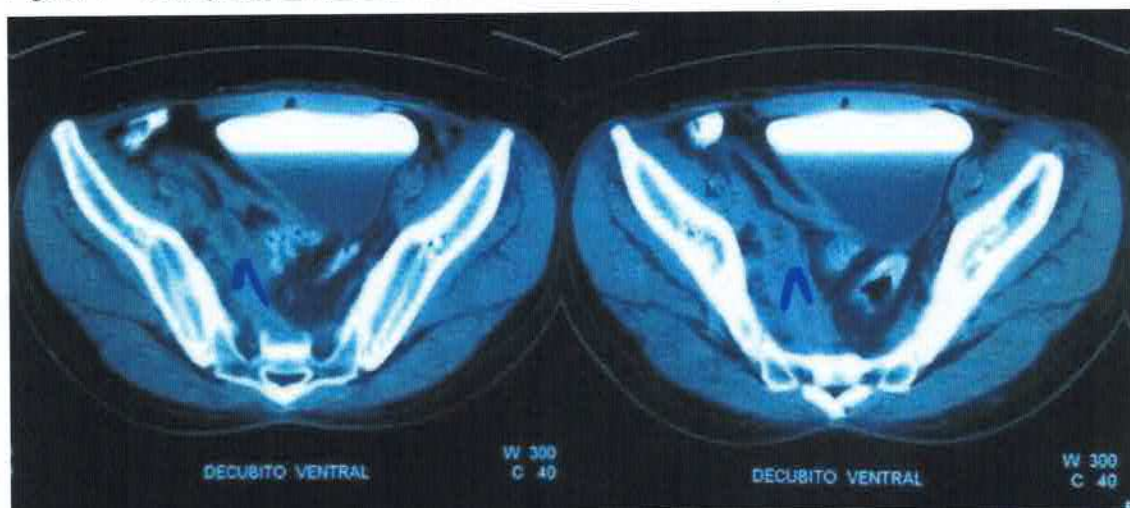
ABDOME: atípico, ruídos hidroaéreos presentes, timpânico à percussão, indolor à palpação superficial e profunda, espaço de Traube livre, sem massas ou visceromegalias.

## 5.3 EVOLUÇÃO

Paciente foi admitido na enfermaria de clínica médica no dia 10/02/2012, com quadro de disúria, fecalúria e pneumatúria. Urocultura do dia 20/01/2012 com resultado de *Klebsiella pneumoniae* sensível à amicacina, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam. Foi medicado com piperacilina/tazobactam. Após início do antibiótico, paciente refere melhora do quadro clínico.

No dia 16/02/12, novo resultado de urocultura, desta vez negativa. Realizada TC de abdome (Figura 4), que revelou massa mal definida, de provável origem fibrótica, no escavado pélvico, à direita, com área hipodensa, de permeio envolvendo a parede póstero-lateral da bexiga e ureter direito, condicionando hidronefrose e hidroureter. Diminuta bolha gasosa no interior da bexiga que pode corresponder a fístula entero-vesical.

Figura 4 – Tomografia computadorizada de abdome (16/02/2012)

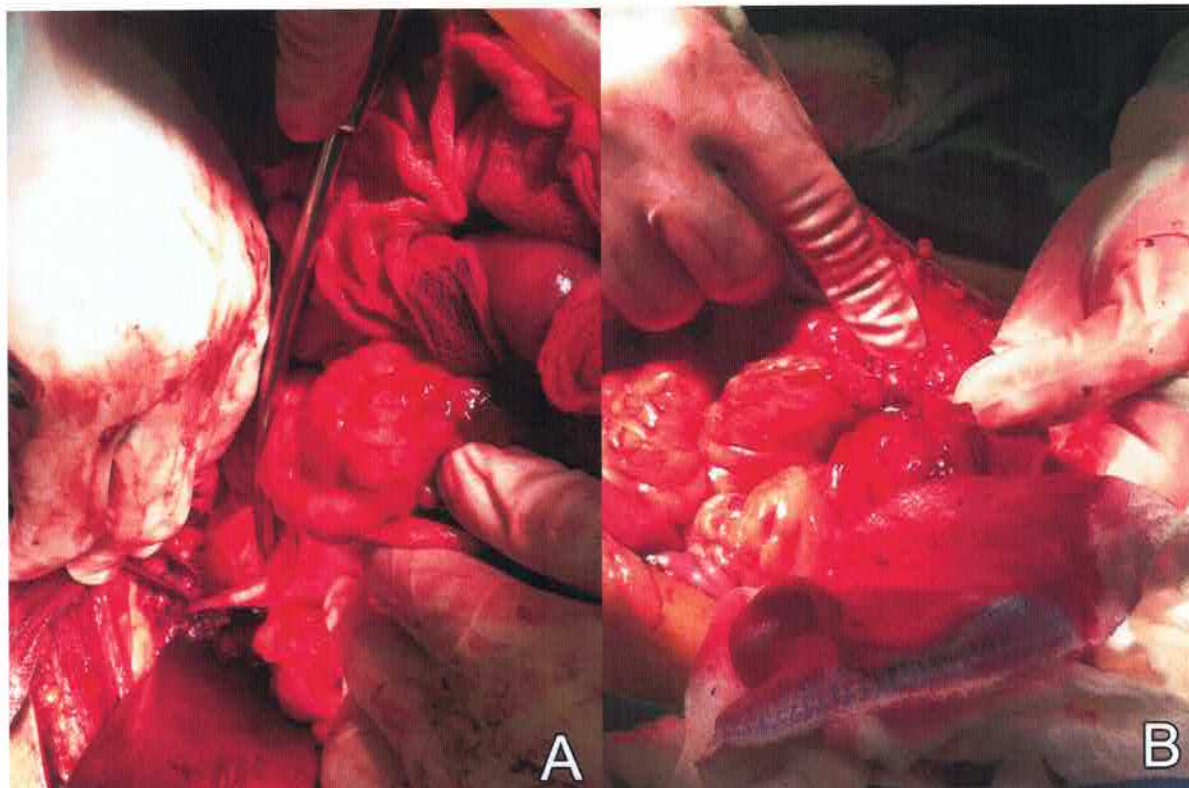


Fonte: os autores

No dia 27/02/12, o paciente foi submetido a tratamento cirúrgico de fístula entérica e hidronefrose à direita (Figura 5). A cirurgia ocorreu sem intercorrências. A fístula era, no entanto, em íleo terminal, englobando ureter direito e sigmoide. Foi realizada enterectomia e anastomose revestida, com liberação do ureter direito. Em relação à parte macroscópica do histopatológico, o material da enterectomia media 22 cm de comprimento, 6,8 cm de circunferência. Serosa opalescente. Nota-se na gordura área com aderências fibrinopurulentas. Aos cortes, notam-se lesões ulceradas, lineares, verticais, sendo que a maior mede 3,5x3,0 cm, onde nota-se fístula central que, aos cortes, vai até a gordura. Foram dissecados cinco linfonodos, medindo entre 0,3 e 0,6 cm. Em relação à microscopia, os linfonodos exibiam hiperplasia linfoide reacional, de padrão folicular e o material foi caracterizado como enterite por DC intensa, em atividade e erodida, associada à formação de fístula mesentérica.



Figura 5 – (A) Pinça à esquerda aponta superfície da bexiga, com aderências e provável 'destino' da fistula enterovesical, determinando a obstrução do ureter, com dilatação a montante vista na TC. (B) Estenose proximal, dedo indica aderências e provável origem da fistula enteroureteral



Fonte: cedida por Rafael Falk Zanello

No dia 28/02/2012, após completar 14 dias de piperacilina/tazobactam para a ITU, manteve o medicamento de forma profilática por mais 48 horas após a cirurgia. No dia seguinte, apresentou lesão herpética, pruriginosa, em face interna de coxa esquerda, associada a prurido em região dorsal. Iniciado aciclovir.

No dia 01/03/2012, paciente refere múltiplos episódios de vômitos, sem sangue ou restos alimentares, além de astenia e eructações incoercíveis. Foi solicitado parecer da cirurgia geral, que revelou como impressão uma suboclusão intestinal, ainda devido atividade inflamatória da DC, proximalmente ao local de ressecção intestinal e enteroanastomose.

No dia 02/03/2012, paciente referiu um único episódio de vômito, dor abdominal, tipo cólica, de forte intensidade e apresentou um pico febril (temperatura axilar de 38,3°C). Foi prescrito meropenem (por dez dias) devido à febre e leucocitose de

IFX, segundo esquema 1ª dose: 16/03. 2ª dose: 29/03. 3ª 26/04 e depois a cada 8 semanas.



## 6 REVISÃO DA LITERATURA

### 6.1 BREVE HISTÓRICO

A doença hoje conhecida como doença de Crohn possui relatos desde a Grécia Antiga e Alexandria, época em que, possivelmente, era confundida com enterocolites de etiologias parasitárias.<sup>6</sup>

Samuel Wilks, médico inglês, sugeriu no ano de 1859 que a colite idiopática deveria ser considerada uma enfermidade diferente da disenteria específica epidêmica.<sup>7</sup>

Entretanto, essa enfermidade ganhou destaque após a publicação do estudo "Regional ileitis: a pathologic and clinical entity" publicado em 1932 na revista Journal American Medical Association, de autoria de Burril B. Crohn, Leon Ginzburg e Gordon D. Oppenheimer. O estudo constituiu-se em 14 casos de ileíte terminal, os quais foram diagnosticados, realizadas ressecções cirúrgicas e avaliação histopatológica.<sup>6</sup>

Assim, a patologia ficou conhecida como doença de Crohn, uma vez que inúmeras publicações, principalmente oriundas da Europa, insistiram em citá-la dessa maneira, visto que a autoria foi proposta em ordem alfabética.<sup>6</sup>

A DC foi formalmente caracterizada e separada da retocolite ulcerativa por Lockhart-Mummery e Basil Morson, em 1960.<sup>8</sup> Foram eles que sugeriram que a DC é uma doença diferente da colite ulcerosa e que ambas não ocorrem em conjunto no mesmo paciente.<sup>9</sup>

## 6.2 EPIDEMIOLOGIA

A dificuldade no diagnóstico da DC, bem como a necessidade de modalidades diagnósticas caras e invasivas, são fatores que podem mascarar a quantidade real da doença.<sup>10</sup> Estudos epidemiológicos para avaliar a incidência e a prevalência da DC foram feitos em vários países nas últimas décadas. América do Norte e o norte da Europa possuem as incidências mais elevadas<sup>11, 12</sup>, que variam de 2,2 a 14,3 casos por 100.000 pessoas/ano e entre 1,5 e 20,3 casos por 100.000 pessoas/ano, respectivamente.<sup>2</sup> Alguns estudos demonstraram haver um gradiente de incidência da doença entre o norte e o sul. Na Europa<sup>13, 14</sup>, nos Estados Unidos<sup>15</sup> e até mesmo dentro do mesmo estado, como na Califórnia<sup>16</sup>, foi encontrada uma maior incidência nas localidades mais ao norte. Esse achado sugere que vários fatores como o clima, a dieta, a economia, o desenvolvimento e/ou a susceptibilidade genética podem estar envolvidos.

A prevalência da doença na Europa varia de menos de 10 até 150 por 100.000 pessoas. Já nos Estados Unidos, uma prevalência de 133 por 100.000 pessoas foi encontrada em 1991.<sup>17</sup> Estudos recentes demonstram, entretanto, que as taxas de prevalência têm aumentado com o passar dos anos, o que sugere que os indivíduos doentes têm vivido por mais tempo.<sup>18</sup>

No Brasil, a incidência da DC foi relatada em alguns estudos atingindo taxas de 3,5 casos por 100.000 pessoas/ano e prevalência de 5,65 casos por 100.000 pessoas.<sup>19</sup> Esses resultados igualam-se aos encontrados em outros países da América do Sul, porém se encontram bem abaixo das taxas de incidência e prevalência encontradas em alguns países europeus e da América do Norte.

A ocorrência de DC entre as mulheres é um pouco maior que entre os homens, em uma relação de 1,3:1.<sup>17</sup> Quanto à idade, a DC ocorre mais frequentemente na segunda e terceira década de vida, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. Alguns estudos demonstram um possível segundo pico entre 60 e 80 anos, entretanto, isso pode ser resultado de um viés, devido ao contato mais frequente



com assistência médica dos pacientes mais idosos. Portanto, este achado ainda não foi confirmado.<sup>10</sup>

Inicialmente, acreditava-se que a doença ocorria com maior frequência em populações não brancas, principalmente em afro-americanos quando comparados com brancos. No entanto, percebeu-se que a DC é observada com igual frequência entre essas populações e a aparente menor incidência pode estar relacionada com limitações no acesso à saúde.<sup>20</sup> Estudos com populações migrantes sugeriram que as diferenças na incidência da DC entre etnias e raças têm muito mais relação com fatores ambientais e estilo de vida do que diferenças genéticas, verdadeiramente.<sup>21</sup>

Dentre os fatores ambientais que alteram a incidência da DC, está claramente demonstrado que o fumo não só aumenta a ocorrência dessa doença<sup>22, 23</sup>, como também está associado a uma pior evolução clínica.<sup>17</sup> A apendicectomia também mostrou aumentar a ocorrência de DC em muitos estudos, mas em outros essa relação não se mostrou tão evidente, sendo essa associação ainda difícil de ser esclarecida.<sup>24</sup>

### 6.3 ETIOPATOGENIA

As causas da DC permanecem desconhecidas, com inúmeras possibilidades tendo sido propostas até então, permanecendo como as mais prováveis as causas genética, infecciosas e imunológica.<sup>11</sup>

#### 6.3.1 A PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

O argumento para a predisposição genética da DC começou com a observação de que integrantes de famílias de pacientes doentes tinham risco maior de desenvolver a doença.<sup>10</sup> A taxa de desenvolvimento da DC em gêmeos idênticos, irmãos e parentes de primeiro grau é de 50%, 0 a 3%, e de 5 a 10%, respectivamente.<sup>25</sup>

A descoberta da associação dos genes NOD2/CARD15 com a DC abriu uma janela notável para a patogênese da doença.<sup>10</sup> Localizado no cromossomo 16 (16q12), é expresso no epitélio intestinal das células de Paneth, dos macrófagos e das células dendríticas.<sup>25</sup> A produção gênica do NOD2/CARD15 é uma proteína citosólica que funciona como um sensor intracelular de bactéria. Especificamente, a proteína se liga ao muramil dipeptídeo, um componente de peptídeoglicano bacteriano, encontrado em bactérias gram-positivas e gram-negativas.<sup>10</sup>

O mecanismo exato responsável pelo papel do NOD2/CARD15, na resposta imune do intestino, ainda necessita ser esclarecido, mas mutações no gene e as modificações resultantes em suas funções podem perturbar a barreira da mucosa intestinal e da resposta imune ao meio bacteriano no intestino.<sup>26</sup>

Apesar da forte evidência do fator genético, é necessário salientar que menos de 100% na taxa de concordância na DC entre gêmeos monozigóticos, sugere que apenas a herança mendeliana não é capaz de explicar o padrão de ocorrência da doença.<sup>11</sup>

### 6.3.2 O FATOR MICROBIANO

Apesar de se acreditar por décadas em uma etiologia bacteriana na DC, nunca se isolou um agente específico responsável pela doença.<sup>26</sup> Apesar disso, as bactérias provavelmente representam uma parcela considerável na causa da DC, tendo em vista que muitos modelos de estudos com animais demonstraram que a colite não se apresenta quando em um ambiente estéril, mas pode ser induzida após introdução de uma bactéria comensal.<sup>25</sup> Além disso, o fato de haver uma melhora clínica com o uso de antibióticos, bem como uma diminuição da inflamação com o desvio intestinal, como a ileostomia, reforça a ideia de uma causa bacteriana.<sup>27</sup>

Um grande número de agentes infecciosos foram propostos, entretanto, os dois que receberam maior atenção foram o *Mycobacterium paratuberculosis* e o vírus do sarampo.<sup>11</sup> Outros agentes também relacionados com a doença são a *Escherichia coli*, a *Listeria monocytogenes* e a *Yersinia enterocolitica*.<sup>26</sup>



Com relação ao vírus do sarampo, há estudos que mostram haver uma relação entre pessoas que desenvolveram a DC em épocas de epidemia de sarampo <sup>28</sup>, entretanto, outros investigadores não foram capazes de comprovar essa mesma correlação. <sup>29</sup> Essa hipótese afirma que a DC é uma vasculite granulomatosa crônica reacional a uma infecção persistente do vírus do sarampo, que exibe um tropismo para o epitélio da submucosa do intestino. <sup>27</sup>

O *M. paratuberculosis* tem sido mais aceito. Esse micro-organismo é responsável por causar uma enterite granulomatosa crônica em ruminantes, a doença de Johne e a presença dessa bactéria têm sido demonstradas por muitos estudos em amostras de tecido intestinal e de sangue em pacientes com DC. <sup>26, 27</sup> Entretanto, estudos clínicos e imuno-histoquímicos têm falhado em demonstrar evidências concretas do papel da micobactéria na DC. <sup>30</sup> Além disso, a terapia com antibióticos deveria ser efetiva no tratamento da doença, o que não foi comprovado por alguns estudos. <sup>26</sup>

### 6.3.3 RESPOSTA IMUNOLÓGICA / INFLAMAÇÃO

O paciente com DC tem tanto a resposta imunológica inata quanto a adquirida ativadas, além de uma baixa tolerância à microbiota entérica. <sup>31</sup>

Acredita-se que um antígeno da microbiota que não conseguiu ser eliminado da mucosa seja o responsável por desencadear uma resposta imunológica que causa uma inflamação contínua ou que uma desregulação preexistente na imunidade dessa mucosa resulte em reação exacerbada às bactérias normais do intestino. <sup>26</sup>

O fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-12 p40 estão associadas à patogênese da DC. <sup>31</sup> O aumento na produção destas e outras citocinas inflamatórias pode causar ulceração e aumento da permeabilidade intestinal. Se este fator, entretanto, contribuiria para a patogênese ou seria apenas uma consequência da inflamação ainda não foi esclarecido. <sup>26</sup>

## 6.4 QUADRO CLÍNICO

O início da doença é, frequentemente, insidioso, com um curso lento e prolongado. Os sintomas são bastante heterogêneos, variando de acordo com a localização da doença e a sua gravidade.<sup>11</sup>

Caracteristicamente, o sintoma mais comum é a dor abdominal intermitente, em cólica, mais comumente observado na parte inferior do abdome (70% dos casos). Além desse, podem também estar presentes a diarreia por mais de seis meses e a perda de peso (60%). Sintomas sistêmicos de mal-estar, anorexia ou febre são comuns.<sup>32</sup> Pacientes com DC normalmente têm ruídos hidroaéreos diminuídos e as fezes raramente contêm muco, pus ou sangue.<sup>11</sup>

No início, a doença varia entre períodos sintomáticos e assintomáticos, de tempo variável e, com o passar dos anos, esses períodos sintomáticos se tornam, gradualmente, mais frequentes, mais graves e de duração mais longa.<sup>11</sup>

Na ileocolite, devido ao fato da região mais frequentemente acometida ser o íleo terminal, a dor em fossa ilíaca direita e a diarreia são manifestações bastante comuns. Na jejunoileíte, sendo a doença mais extensa, comprometendo a superfície digestiva e absorptiva, ocorre esteatorreia e má absorção.<sup>2</sup>

Quando acomete o cólon, o paciente pode apresentar febrícula, mal-estar, diarreia, dor abdominal em cólica e, às vezes, hematoquezia. O material fecal, ao passar pelo cólon estreitado e inflamado é a causa da dor. Na doença perianal, pode ocorrer incontinência, dilatações hemorroidárias, estreitamentos anais, fístulas anorretais e abscessos perirretais.<sup>2</sup>

### 6.4.1 MENSURAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

A aferição da atividade da DC pode ser de difícil realização em decorrência de diferentes padrões de localização da doença, bem como presença de complicações.



Não há nenhum indicador padrão da atividade da doença estabelecido. A diferenciação entre doença em atividade e em remissão pode ser feita por meio do Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI, do inglês Crohn's Disease Activity Index) – Figura 6. <sup>44</sup>

Figura 6 – Índice de Atividade da Doença de Crohn

Número de evacuações líquidas (diariamente por 7 dias)	x 2
Dor abdominal (nenhuma = 0, leve = 1, moderada = 2, intensa = 3)	x 5
Sensação de bem-estar (bem = 0, desconfortável = 1, ruim = 2, péssimo = 3, terrível = 4)	x 7
Número de complicações (artrite/artralgia, irite/uvelte, eritema nodoso/ pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fístula ou abscesso anal, outras fístulas, febre > 37,8° C)	x 20
Uso de difenato ou loperamida (não = 0, sim = 1)	x 30
Massa abdominal (não = 0, questionável = 1, com certeza = 5)	x 10
Hematócrito (homens: 47 – Ht%, mulheres: 42 – Ht%)	x 6
Peso ( 1 – peso / peso padrão x 100. Adicione ou subtraia segundo o sinal)	x 1
Total	

Fonte: Sociedade Brasileira de Coloproctologia, 2008.

A doença é considerada em remissão quando o CDAI é inferior a 150; leve a moderada quando o CDAI oscila entre 150 e 219; moderada a grave entre 220 e 450; e grave ou fulminante quando os valores são superiores a 450. <sup>44</sup>

## 6.5 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais

### 6.5.1 MANIFESTAÇÕES ORAIS

A cavidade oral pode ser acometida em qualquer momento do curso da DC, podendo inclusive preceder os sintomas abdominais. Tal acometimento não está correlacionado, necessariamente, com a atividade da doença intestinal. <sup>33</sup>

As lesões específicas observadas na DC são análogas às lesões granulomatosas, que podem acometer as distintas porções do trato gastrointestinal. Entre essas manifestações, as úlceras lineares e as lesões polipoides hiperplásicas são as mais características. <sup>6</sup>

As descrições de lesões orais em DC podem variar amplamente. Algumas alterações características incluem edema difuso, a aparência de paralelepípedos na mucosa, mucogengivite localizada e ulceração profunda linear. O edema geralmente é firme, persistente e indolor, e tende a envolver os lábios, mucosa bucal e facial dos tecidos moles. Fibrose secundária pode produzir marcas de tecidos, pólipos ou nódulos.<sup>33</sup>

As lesões orais geralmente desaparecem com o tratamento sistêmico da doença intestinal. No entanto, úlceras persistentes podem exigir a aplicação de corticosteroides tópicos, e edema persistente pode responder a aplicação intralesional de triancinolona.<sup>33</sup>

### **6.5.2 MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS**

A incidência de manifestações oftalmológicas varia de 3,5% até 43%, e parece ocorrer mais frequentemente em DC dos cólons. Dentre as complicações mais comuns, é possível citar episclerite (29%), esclerite (18%) e uveíte (17%). Em relação ao acometimento do segmento posterior, a incidência relatada varia entre menos de 1% a 30%.<sup>34</sup>

O tratamento local de uveíte anterior e esclerite é feito com a instilação de esteroide tópico e, em situações especiais, com injeção subtenoniana de corticosteroide. Em pacientes não responsivos à terapêutica convencional, novas drogas têm sido usadas com êxito, como por exemplo o IFX.<sup>6</sup>

### **6.5.3 MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS**

A DC pode determinar lesões cutâneas específicas, na maioria das vezes, contíguas ao acometimento intestinal, apresentando-se clinicamente como fistulas ou ulcerações perianais.<sup>35</sup>



Também é descrita a DC metastática, isto é, lesões cutâneas, com aspecto granulomatoso ao exame histopatológico, sem relação topográfica com a DC intestinal. Como diagnóstico diferencial, é possível citar: o pioderma gangrenoso, a micobacteriose atípica, a tuberculose cutânea, as micoses profundas, a actinomicose, a doença de Behçet, a granulomatose de Wegener e a poliarterite nodosa cutânea.<sup>35</sup>

O curso da DC cutânea tende a ser crônico e, na medida em que é realizado o tratamento da doença gastrointestinal, algumas lesões de pele também são tratadas. A remoção cirúrgica da porção afetada do trato digestivo não se correlaciona diretamente com a melhora das lesões cutâneas.<sup>35</sup>

#### **6.5.4 MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS**

As manifestações reumatológicas associadas a DII podem ser divididas em quatro categorias clínicas. Em primeiro lugar, uma forma única de artrite periférica ocorre em 15-20% dos pacientes com DII. Caracteristicamente, envolve joelhos e tornozelos e está relacionada ao acometimento intestinal. Em segundo lugar, está a espondilite (clínicamente e radiograficamente indistinguível da espondilite anquilosante idiopática) que ocorre em 3% a 6% dos pacientes. O HLA-B27 é encontrado em até 50% dos pacientes.<sup>6</sup> Em terceiro lugar, uma sacroileíte bilateral e simétrica é vista em 4-18% dos pacientes. A quarta categoria engloba complicações reumatológicas, como por exemplo, granulomas de ossos e articulações, vasculite granulomatosa, periostite, amiloidose, osteoporose, osteomalácia, artrite séptica.<sup>36</sup>

O tratamento precisa ser individualizado conforme a gravidade do quadro clínico. Anti-inflamatórios não hormonais podem ser utilizados de forma cautelosa e limitados ao menor tempo e menor dose eficazes possíveis por permitirem o controle sintomático e inflamatório, mas não evitam a destruição articular, podendo até exacerbar a DII e provocar úlceras no intestino delgado e cólon, tornando necessária a eventual utilização de corticosteróides.<sup>6</sup>

### 6.5.5 MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

A anemia é uma das complicações sistêmicas mais comuns da DC. Tem múltiplas causas, sendo a deficiência de ferro a mais prevalente. Quase todos os pacientes anêmicos com DC demonstram algum grau de deficiência de ferro, como consequência de restrições alimentares, má absorção ou sangramento intestinal.<sup>37</sup>

A anemia por deficiência de ferro ocorre quando os estoques de ferro estão esgotados e seu fornecimento para a medula óssea é comprometido.<sup>37</sup>

Após a determinação da causa da anemia, é necessário seu tratamento. A anemia pode ser atenuada com o tratamento da doença de base.<sup>6</sup>

A anemia ferropriva é tratada com reposição de ferro. Os novos tratamentos, como a administração de anticorpos monoclonais, visando a reduzir os efeitos da inflamação, podem mudar a história natural e a velocidade de resposta da anemia.<sup>6</sup>

### 6.5.6 MANIFESTAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS

Os eventos trombóticos parecem estar aumentados em pacientes com DC. Embora vários fatores de risco adquiridos, como uso de anticoncepcionais oral, imobilização prolongada, uso de cateter venoso central e tabagismo, além de fatores de risco genéticos, como fator V de Leiden e uma mutação no gene da protrombina, sejam conhecidos, cerca de metade dos pacientes desenvolvem um evento tromboembólico sem nenhum fator de risco identificável.<sup>38</sup>

Acredita-se que o controle do processo inflamatório é crucial para a redução de riscos de eventos trombóticos. Além disso, alguns dos medicamentos usados para tratar a DC podem inibir diretamente a ativação de plaquetas, como por exemplo, a mesalazina, AZA e IFX.<sup>38</sup>

A utilização de anticoagulação profilática, como por exemplo a heparina subcutânea, não é recomendada universalmente, mas deve ser considerada numa base



individual após a avaliação dos riscos em comparação com os benefícios potenciais da profilaxia.<sup>38</sup>

### 6.5.7 MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS

As alterações hepáticas comumente associadas a DII são: infiltração gordurosa, pericolangite, cirrose, hepatite crônica ativa, abscessos e anormalidades do trato biliar como carcinoma de vesícula e ducto biliar, colangite esclerosante, colelitíase, trombose de veia porta e de veias hepáticas.<sup>39</sup>

Doença hepática gordurosa não alcoólica: exemplificada pela esteatose e esteato-hepatite não alcoólica. Podem ser observadas em até 35% das biópsias realizadas em pacientes com DII. Habitualmente, estão associadas à atividade da doença, presença de desnutrição, uso de corticosteroides e proctocolectomia com reservatório ileal.<sup>6</sup>

Litíase biliar: pode ser observada em até 11% dos pacientes com DC. Complicações como pancreatite aguda biliar e coledocolitíase também podem ocorrer.<sup>6</sup>

Colangite esclerosante primária: possui etiologia ainda desconhecida. Todos os segmentos da árvore biliar podem ser envolvidos por um processo inflamatório, fibrosante e crônico, que resulta na obliteração da árvore biliar e, finalmente, em cirrose biliar. À colangiografia, o achado de estenoses segmentares e ductos biliares com aspecto em "contas de rosário" é diagnóstico. Não existe nenhum teste diagnóstico específico. Em relação à associação com DII, em 75% dos casos está associada à colite ulcerativa.<sup>40</sup>

## 6.6 COMPLICAÇÕES

### 6.6.1 DOENÇA ESTENOSANTE

A obstrução intestinal é a indicação mais comum de cirurgia, mas geralmente é parcial e um manejo não operatório é inicialmente indicado. O sucesso do tratamento com medicação depende muito se a obstrução é resultado de uma exacerbação aguda ou de um processo crônico. No segundo caso, a terapia medicamentosa é raramente eficaz.<sup>25</sup>

A terapia cirúrgica é indicada para pacientes com estenose completa do lúmen ou pacientes cuja terapia com medicamento não foi eficiente. O tratamento de escolha é a ressecção segmentar do segmento acometido. Pode-se ainda tentar uma estenoplastia que aumenta o lúmen intestinal sem a necessidade de uma ressecção.<sup>25</sup>

### 6.6.2 FÍSTULA E ABSCESSO

Essas duas complicações são relativamente comuns e ocorrem geralmente adjacentes ao intestino delgado, ao cólon e a outras vísceras próximas (ex. bexiga).<sup>11</sup> Fístulas perianais ocorrem em 15 a 35% dos pacientes e, surpreendentemente, nem sempre ocorrem na vigência de doença inflamatória ativa do reto. Algumas vezes as fístulas podem ser tão extensas que acometem os grandes lábios, o escroto, as nádegas ou as coxas.<sup>10</sup>

A presença radiográfica de fístula, sem que ocorra nenhum sinal de sepse, não é, sozinha, uma indicação para a cirurgia. Entretanto, à medida que a inflamação progride e a dor do paciente se torna mais intensa, a maioria desses pacientes necessitará de uma ressecção do segmento acometido. Na ocorrência de fístula com um órgão saudável, como a bexiga ou o sigmoide, apenas a porção acometida pela doença deve ser ressecada, devendo a lesão no órgão ser apenas fechada.<sup>11</sup>



### 6.6.3 DOENÇA PERIANAL

O risco cumulativo de desenvolver a doença perianal na DC é, de aproximadamente, 10% com um ano de doença, 15% com cinco anos e 20% com dez anos.<sup>41</sup> Em até 24% dos pacientes, a doença perianal precede as manifestações intestinais em um tempo médio de 4 anos.<sup>10</sup>

Na presença de fistula ou abscesso perianal, a prioridade é proceder a uma drenagem cirúrgica, de forma precoce e adequada. Posteriormente, deve-se avaliar a extensão da doença. Algumas vezes esse processo pode ser feito dentro do próprio ato cirúrgico, podendo-se utilizar também exames de imagem como a ressonância nuclear magnética (RNM) ou o ultrassom para avaliar a atividade da doença no períneo.<sup>41</sup>

Em conjunto com a cirurgia, o tratamento medicamentoso deve ser instituído. Os pacientes que evoluem com fístula perianal simples, devem ser medicados com metronidazol e/ou ciprofloxacino. AZA 2-2,5mg/kg/dia ou 6-MP 0,75-1,5mg/kg/dia também são efetivas no tratamento. Terapia com anti-TNF deve ser instituída em pacientes com fístula perianal ou fístulas enterocutâneas graves ou nos pacientes que foram refratários a outro tratamento.<sup>41</sup>

### 6.7 ACHADOS LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais podem ser normais, entretanto, a anemia é frequente nos pacientes com doença crônica devido ao quadro de perda de sangue e/ou diminuição da absorção intestinal. Carência de vitamina B12, de ferro e de folato podem ocorrer. A atividade da doença pode, algumas vezes, ser monitorada pelos marcadores da inflamação não específicos PCR e o VHS. Pode ocorrer uma hipoalbuminemia, que é indicação de má nutrição.<sup>25</sup> A lactoferrina e a calprotectina fecal também são bastante utilizadas e apresentam melhor acurácia quando comparadas à PCR.<sup>6,52</sup> A alfa-1-antitripsina fecal determina a atividade da doença e,

18.040/mm<sup>3</sup>, sem desvio à esquerda (bastonetes de 3%). Realizada urocultura e hemocultura, ambas negativas.

No dia 03/03/2012 a dieta oral foi suspensa, colocada sonda nasogástrica para drenagem e reposição de volume drenado.

No dia 05/03/2012 o serviço de cirurgia geral orientou manter sonda nasogástrica em drenagem e iniciar dieta parenteral. Foi prescrito vancomicina (por sete dias) devido a dois episódios de febre no dia anterior (38°C e 37,8°C) e leucocitose de 12.110/mm<sup>3</sup>. Realizada urocultura, com resultado negativo, e hemocultura com resultado positivo para *Staphylococcus coagulase* negativa.

No dia 07/03/2012, foi suspenso o aciclovir e prescrita AZA.

No dia 08/03/2012 apresentou cinco episódios de fezes líquidas. Foi iniciado albendazol, devido programação de iniciar corticoterapia. Realizou-se ultrassonografia de aparelho urinário que mostrou rim direito 82cc, relação cortico-medular preservada, sem dilatação pielocalicial ou cálculos. Rim esquerdo 270cc, relação cortico-medular preservada, sem dilatação pielocalicial e sem cálculos. Conclusão: Rim direito hipotrófico e Rim esquerdo vicariante.

No dia 10/03/2012 ainda manteve episódios de fezes líquidas. Foi retirada a sonda nasogástrica e iniciada dieta líquida pastosa.

No dia 12/03/2012 foi iniciada dieta branda e prednisona 40mg/dia.

No dia 13/03/2012, com boa aceitação da dieta oral, progrediu-se para oral livre e foi diminuída dieta parenteral, sendo suspensa no dia seguinte.

No dia 15/03/2012 foi retirada punção venosa profunda de veia jugular direita e, no dia seguinte, foi administrado IFX.

No dia 17/03/2012, paciente recebeu alta médica, sem queixas. Encontrava-se clinicamente estável, sem sinais de infecção e com boa aceitação da dieta. Foi prescrito AZA 150mg/dia, prednisona 40mg/dia e manutenção de tratamento com



quando utilizada como clearance de 72 horas, constitui método útil para quantificação da perda proteica.<sup>6</sup>

Níveis elevados de enzimas hepáticas podem ocorrer e merecem pesquisa de doença do fígado associada.<sup>27</sup> Exames de fezes devem incluir cultura, pesquisa de sangue e parasitológico, além de teste para toxina do *Clostridium difficile* e devem ser realizadas antes dos estudos com bário ou endoscopia.<sup>10</sup>

Os marcadores sorológicos podem ajudar, porém não são usados independentemente para diagnosticar a DII. O anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) está presente em 40 a 70% dos pacientes com DC e em menos de 15% dos pacientes com colite ulcerativa. Já o anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo padrão perinuclear (pANCA) está presente em 20% dos pacientes com DC e em 55% dos pacientes com colite ulcerativa.<sup>25</sup>

Há outros marcadores sorológicos relacionados com a DC cuja utilidade ainda necessita ser determinada, como o anti-CBir, anti-OmpC e anti-I2. Entretanto, pacientes pediátricos que apresentaram alta resposta imune ao ASCA, anti-CBir e anti-OmpC, tiveram maiores taxas de doença complicada, funcionando então esses marcadores como um auxílio no prognóstico.<sup>10, 25</sup>

## 6.8 DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

A endoscopia é uma ferramenta essencial no diagnóstico e tratamento da DII. O diagnóstico pode ser realizado por meio da inspeção visual direta da mucosa intestinal em conjunto com a histologia a partir de biópsias. O uso adequado da endoscopia com biópsia também permite a avaliação de outros distúrbios que podem mimetizar as características da DC. Uma vez que o diagnóstico já está confirmado, a endoscopia é realizada para avaliar a presença de resposta ao tratamento medicamentoso, avaliar também uma recorrência no pós-operatório, ou

ainda para realizar a vigilância do câncer de cólon em paciente com DII de longa data.<sup>42</sup>

A colonoscopia inicial é fundamental para o diagnóstico e também para o estabelecimento da extensão e gravidade da doença.<sup>42</sup>

A DC caracteriza-se por inflamação, que pode acometer todo o trato gastrointestinal. A inflamação acometendo o íleo terminal em conjunto com o cólon é em torno de 40% a 55% dos casos, enquanto que 15% a 25% dos casos acomete apenas o cólon e 25% a 40% estão relacionados ao acometimento exclusivo do íleo. Acometimento de intestino delgado proximal ocorre em até 10% dos pacientes com DC.<sup>43</sup> O reto raramente está comprometido (somente em 10% dos casos) e quando isso ocorrer pode haver concomitância de fístulas perianais.<sup>6</sup>

A característica endoscópica da DC são as áreas de inflamação interpostas por mucosa normal (padrão salteado). As lesões ulceradas tendem a ser longitudinais e profundas, com aparência de paralelepípedos (*cobblestone*). A presença de pequenas úlceras na válvula ileocecal em um indivíduo sintomático é altamente sugestiva de DC. A possibilidade de desenvolver tuberculose ou ulcerações induzidas por anti-inflamatório não esteroideal deve ser considerada. Os jovens podem ter ulceração aftosa benigna relacionada com hiperplasia linfóide.<sup>43</sup>

O material da biópsia deve ser retirado a partir da mucosa ulcerada, bem como a partir da mucosa normal adjacente, a fim de demonstrar o fenômeno salteado.<sup>43</sup> Além disso, as úlceras aftoides devem ser biopsiadas com o cuidado de se retirar tecido também da camada submucosa em sua profundidade, pois o achado dos granulomas é mais frequente nessas lesões. No caso de úlceras maiores, as bordas devem ser biopsiadas com o intuito de se localizar algum agente etiológico (em caso de diagnóstico diferencial), uma vez que o fundo dessas lesões é, geralmente, formado por material necrótico ou fibrinoleucocitário.<sup>6</sup>



## 6.9 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Estudos de imagem podem encontrar achados característicos da DC e devem quase sempre ser pedidos na suspeita da doença.<sup>25</sup>

A radiografia simples de abdome caracteristicamente pode evidenciar alças dilatadas do intestino. Os exames contrastados com bário, como o trânsito de delgado e o enema opaco do cólon, são capazes de identificar fístulas entre alças adjacentes do intestino e/ou outros órgãos, bem como estenoses.<sup>27</sup> O comprometimento segmentar e irregular do intestino pode ser notado.<sup>11</sup>

Apesar de atualmente esses métodos serem substituíveis em centros que dispõem de TC ou RNM, ainda são exames de primeira escolha quando se suspeita de doença no intestino delgado.<sup>10</sup>

A TC e a RNM são altamente recomendadas na DC complicada, pois possuem alta acurácia na detecção de fístulas, abscessos e fleimões.<sup>32</sup> A TC pode ser preferida para abscessos intra-abdominais, já a RNM é mais recomendável nos abscessos perineais e nas estenoses.<sup>25</sup> As vantagens da RNM em relação à TC incluem melhor contraste dos tecidos, ausência de radiação ionizante, capacidade de selecionar planos seccionais cruzados (sagital, coronal e transversal) e maior sensibilidade para alterações intestinais e extraintestinais.<sup>25, 32</sup>

Há também a opção de se realizar uma enterografia, que pode ser feita tanto com TC ou RNM, na qual o paciente ingere o meio de contraste com sorbitol 3%. Em ambos os casos, tem-se como objetivo a avaliação da inflamação ativa bem como as complicações extraintestinais na DC. Apesar de ambas terem sensibilidade bastante elevadas e equivalentes, a enterografia por RNM é preferível já que é uma alternativa na qual o paciente não é exposto à radiação.<sup>53</sup>



## 6.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As causas específicas e não específicas de inflamação intestinal são incluídas entre os diagnósticos diferenciais da DC.<sup>11</sup> Os erros no diagnóstico podem ser atribuídos às várias formas de apresentação da doença, que incluem pacientes com apresentação da doença em regiões distintas, bem como variados graus de inflamação e a presença ou não de complicações e/ou manifestações extraintestinais.<sup>10</sup>

A DC deve entrar como diagnóstico diferencial em muitas situações clínicas, como diarreia e dor abdominal, principalmente quando localizado no quadrante inferior direito; evidência radiológica ou endoscópica de inflamação intestinal; descoberta de estenose e/ou fístula que acomete o intestino; evidência de inflamação ou granulomas no estudo anatomopatológico do intestino.<sup>10</sup>

Dentre as causas que podem cursar com sintomas que se assemelham à DC e devem ser investigadas para o correto diagnóstico incluem a síndrome do intestino irritável, doenças de fundo imunológico (outras colites e particularmente a colite ulcerativa), medicamentos (especialmente anti-inflamatório não esteroide), doenças vasculares (notadamente a doença isquêmica do intestino e doenças do colágeno), neoplasia (incluindo o carcinoma e o linfoma), diarreias infecciosas e muitas outras causas, incluindo a doença diverticular.<sup>10</sup>

Na maioria dos casos, a DC pode ser facilmente distinguível da colite ulcerativa, entretanto, em 5 a 10% dos pacientes, a diferenciação pode ser difícil, se não impossível, de ser feita. Na colite ulcerativa, geralmente há acometimento mais intenso do reto, com a inflamação diminuindo do reto para a região ileocólica. Na DC o reto muitas vezes é poupado e o acometimento do cólon direito é mais grave que do cólon esquerdo.<sup>11</sup>

Dentre outras características que devem ser avaliadas no quadro clínico e nos exames de imagem, a colite ulcerativa geralmente apresenta sangramento retal

frequente e acometimento contínuo da mucosa, diferente da DC, na qual o sangramento retal é menos comum e o acometimento da mucosa é segmentar.<sup>11</sup>

## 6.11 TRATAMENTO CLÍNICO CONVENCIONAL

As recomendações para intervenção medicamentosa ou cirúrgica resultam da localização da doença, da intensidade da apresentação, da resposta à terapia medicamentosa pregressa e do diagnóstico de complicações.<sup>44</sup>

O objetivo inicial do tratamento clínico é produzir remissão da atividade da doença.<sup>44</sup> Apenas os pacientes com critérios de gravidade ou infectados, com risco de desenvolvimento de sepse, devem ser internados.<sup>6</sup> Dentre as opções de tratamento clínico, temos: derivados salicílicos, corticosteroides, antibióticos e imunomoduladores.

### 6.11.1 DERIVADOS SALICÍLICOS

São exemplos de derivados salicílicos a sulfasalazina e a mesalazina. A DC ileal, ileocolônica ou restrita ao cólon têm sido comumente tratadas na prática clínica com mesalazina por via oral 3,2-4 g por dia ou sulfasalazina para a doença ileocolônica ou colônica com 3-6g por dia em doses divididas.<sup>45</sup> Ensaios clínicos publicados nas décadas de 70 e 80 mostraram a eficácia da sulfasalazina (3g por dia ou 1g/15kg/dia) e de corticosteroides no tratamento da fase aguda. A sulfasalazina não foi melhor que o placebo no tratamento de doença no intestino delgado e, de maneira geral, foi menos eficaz que os corticosteróides.<sup>45, 46</sup> Além disso, revelou-se não eficaz na terapia de manutenção da remissão da DC.<sup>32</sup>

Recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfasalazina 3-6g/dia (sulfasalazina 500mg por dia via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente) e da doença ileal com mesalazina 4g/dia. Para pacientes não responsivos a aminossalicilatos e



com doença de localização ileocecal, o tratamento com metronidazol na dose de 10 a 20mg/kg, por via oral, pode ser oferecido preferencialmente por, no máximo, quatro meses, na tentativa de postergar a introdução da corticoterapia.<sup>44, 46</sup>

### 6.11.2 CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides tradicionais (por exemplo, prednisona, prednisolona e hidrocortisona) são medicamentos eficazes nos casos moderados e graves da DC, na fase de doença ativa.

Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias depois), a dose é reduzida lentamente para evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal. Mais de 50% dos pacientes vão ficar dependentes de corticosteroide, não se conseguindo diminuir a dose sem que haja recidiva dos sintomas.<sup>45, 46</sup>

Em pacientes com doença moderada a grave, recomenda-se o uso de prednisona na dose de 40-60mg/dia.<sup>45, 46</sup> Após melhora clínica, a dose deve ser reduzida 5 a 10mg por semana até a dose de 20mg por dia, e, após, reduzida 2,5 a 5mg por semana até a retirada completa.<sup>6, 45</sup> Pacientes dependentes de corticosteroide devem iniciar AZA (2-2,5mg/kg/dia) ou 6-MP (1-1,5mg/kg/dia), sendo, após, retirada a prednisona segundo a sintomatologia.<sup>6, 45</sup>

### 6.11.3 ANTIBIÓTICOS

Na doença leve a moderada, o metronidazol ou ciprofloxacino tem um papel importante no tratamento de complicações infecciosas.<sup>10</sup> A antibioticoterapia é também indicada para tratamentos perianais. Os efeitos adversos relacionados a esses antibióticos limitam o seu uso por períodos prolongados.<sup>11</sup>

Para o metronidazol, a dose efetiva mais indicada varia de 15 a 20mg/kg/dia em três doses fracionadas. Náuseas, gosto metálico e reação semelhante ao dissulfiram (antabuse) são os efeitos colaterais mais comuns.<sup>2</sup> Não há dados relacionados ao



uso de metronidazol por longo período, apesar de neuropatia periférica ter sido bem documentada, sendo necessário o monitoramento de sintomas e sinais de parestesia.<sup>47</sup>

O ciprofloxacino se mostrou eficaz na DC inflamatória, perianal e fistulosa numa dose de 1g/dia<sup>2</sup>, podendo ter eficácia similar ao metronidazol. Entretanto, com menos efeitos colaterais.<sup>10</sup>

Esses medicamentos, entretanto, devem ser usados como agentes de segunda linha da DC ativa, após administração de agentes tipo 5-aminossalicilato. Na DC perianal e fistulosa, porém, são usados como medicamentos de primeira linha.<sup>2</sup>

#### 6.11.4 IMUNOSSUPRESSORES

Nesse grupo de medicamentos, os mais comumente utilizados são a AZA, a 6-MP, a ciclosporina (CSA) e o metotrexato (MTX).

A AZA e a 6-MP têm mostrado efeito benéfico como uma terapia aditiva e também como um agente poupador no uso de corticosteroide.<sup>47</sup> Entretanto, a terapia isolada com as tiopurinas não é possível devido seu início de ação ser lento.<sup>32</sup>

A dose da AZA é de 1,5-2,5mg/kg/dia e a da 6-MP é de 0,75-1,5mg/kg/dia.<sup>32</sup> Os efeitos benéficos desses fármacos podem demorar de 3 a 4 semanas para ter início. Esses dois medicamentos geralmente são bem tolerados, no entanto, um quadro de pancreatite pode ocorrer em 3 a 4% dos pacientes, sendo completamente reversível com a suspensão da droga.<sup>2</sup>

O efeito adverso mais comum, entretanto, são as reações alérgicas (febre, artralgia, rash cutâneo) que ocorrem caracteristicamente após 2 a 3 semanas. O efeito colateral mais preocupante é a supressão da medula óssea, que pode ocorrer de forma súbita e inesperada, e o potencial risco de malignidade.<sup>41</sup>

O tratamento com as tiopurinas deve ser considerado nos pacientes com a DC ativa nos quais houve falha com os fármacos de primeira linha ou que não conseguiram com sucesso fazer o desmame dos corticosteroides. Em pacientes com fístulas que não toleram ou não respondem bem aos antibióticos, o uso das tiopurinas deve ser considerado.<sup>11</sup>

Devido ao fato de ser improvável que esses pacientes, após o tratamento com corticosteroide, permaneçam mais de um ano assintomáticos, é necessário haver uma terapia de manutenção. A AZA e a 6-MP desempenham bem esse papel.<sup>47</sup>

Para os pacientes em uso de AZA como terapia de manutenção, deve ser aventada a possibilidade de suspender a droga após 4 anos de doença em remissão. Na ocorrência de recidiva, apesar do uso de AZA ou 6-MP, deve ser avaliada a aderência ao tratamento e a possibilidade de ter a dose otimizada, podendo ser considerada a troca da terapia de manutenção.<sup>32</sup>

Nos pacientes em uso das tiopurinas, deve haver monitorização frequente com hemogramas completos e avaliação das aminotransferases, independente da posologia.<sup>2</sup>

O MTX é hoje um medicamento imunossupressor de segunda linha na indução ou manutenção da remissão da DC nos pacientes resistentes ou intolerantes a AZA ou 6-MP.<sup>41</sup> Na dose de 25mg/semana, intramuscular ou subcutâneo, o MTX é capaz de induzir a remissão, possibilitando assim reduzir a dose do corticosteroide.<sup>2</sup> A dose de 15mg/semana é ineficaz no DC ativa, entretanto pode ser usada como terapia de manutenção.<sup>41</sup>

Antes de se iniciar a terapia com MTX é recomendável realizar exames de avaliação das aminotransferases e hemograma completo, repetindo-se 4 semanas após início do tratamento e, então, mensalmente.<sup>32</sup>

Os efeitos colaterais são relatados em 27% a 49 % dos pacientes, podendo levar à descontinuação do tratamento em até 25% destes.<sup>41</sup> A toxicidade precoce ocorre



principalmente no sistema gastrointestinal, com náuseas, vômitos, diarreia e estomatite. Apesar de o MTX ser um antagonista do folato, esse medicamento é geralmente administrado junto com o ácido fólico 5mg, tomado uma vez por semana, três dias após o MTX, o que pode limitar esses efeitos colaterais.<sup>10, 32</sup>

A CSA, no entanto, parece desempenhar um pequeno papel na DC. Estudos mostraram que altas doses de CSA são necessárias para que haja eficácia em tratar a doença inflamatória e as fístulas, mas a custo de uma grande quantidade de efeitos adversos.<sup>10</sup> Além disso, isoladamente ele não é capaz de manter a remissão da doença, sendo necessário combinar com outras drogas como a AZA ou a 6-MP.<sup>2</sup>

Dentre os efeitos colaterais comuns no uso da CSA encontram-se a hipertensão, a hiperplasia gengival, hipertricose, parestesias, tremores, cefaleias e anormalidades eletrolíticas. Um acompanhamento da função renal é mandatório no uso dessa medicação e, ocorrendo elevação da creatinina, o medicamento deve ter sua dose diminuída ou suspensa.<sup>2</sup>

## 6.12 TERAPIA BIOLÓGICA

### 6.12.1 INFLIXIMABE

O TNF é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel importante na patogênese da DC. O IFX, um anticorpo anti-TNF monoclonal quimérico, se liga ao TNF com elevada afinidade, neutralizando assim sua atividade.<sup>48</sup>

A droga é administrada por via intravenosa. O uso do IFX está indicado nos portadores de DC moderada a grave refratários ou intolerantes à terapia convencional. A posologia é baseada no peso corporal: para indução da remissão, administra-se 5mg/kg de peso corporal na semana zero (início do tratamento), semana 2 (2 semanas após a semana inicial), e semana 6 (seis semanas após a



semana inicial). Para manutenção da remissão, o paciente deve receber infusões de 5mg/kg a cada oito semanas.<sup>6</sup>

O estudo ACCENT I<sup>48</sup> analisou o efeito do IFX em 573 pacientes, por meio de um ensaio clínico randomizado, com o objetivo de avaliar o benefício da terapia de manutenção de IFX em pacientes com DC ativa que respondem a uma única infusão de IFX. Do total de pacientes, 58% responderam satisfatoriamente a uma única infusão de IFX. Destes, apenas 21% estavam em remissão na 30ª semana após a infusão, enquanto, dos pacientes que receberam IFX, 39% se mantinham em remissão. Dessa forma, os autores concluíram que os pacientes com DC que respondem a uma dose inicial de IFX são mais suscetíveis a entrar em remissão nas semanas 30 e 54, bem como a suspender os corticosteroides e manter a resposta por um longo período de tempo, se o tratamento com IFX for mantido a cada 8 semanas.

### 6.12.2 ADALIMUMABE

O adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal humano, recombinante do tipo IgG1, que se liga com elevada afinidade e especificidade com o TNF humano solúvel.<sup>49</sup> É de administração subcutânea e cada seringa contém 40mg.

O estudo Classic 1<sup>49</sup>, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, analisou, no período de 4 semanas, a eficácia do ADA na terapia de indução da remissão da DC. Concluiu-se que a dose seria de 160mg na semana 0, seguida por 80mg na semana 2.

O estudo Charm<sup>50</sup> avaliou a eficácia e segurança do ADA na manutenção da remissão da DC. Os autores concluíram como dose de manutenção da remissão a administração de 40mg a cada duas semanas (duas semanas após a semana 2). O uso do ADA está indicado nos paciente com DC moderada a grave, refratários à terapia convencional, bem como nos pacientes que tiveram falha com o IFX.

### 6.12.3 OUTRAS DROGAS

Existem ainda o certalizumabe pegol e o natalizumabe. Entretanto, o natalizumabe ainda não está aprovado para uso no Brasil. Já o certalizumabe pegol, diferente dos outros anti-TNF, não contem o fragmento cristalizável, fato que impede que a droga se fixe por completo.<sup>6</sup>

### 6.12.4 USO CONCOMITANTE

Em relação ao uso concomitante de imunomoduladores com drogas biológicas, o estudo SONIC<sup>51</sup> avaliou o uso do IFX isoladamente, da AZA isoladamente, e de ambas as drogas combinadas. Os pesquisadores concluíram que a resposta foi superior nos pacientes que receberam IFX isoladamente ou IFX em combinação com a AZA. Além disso, foi possível perceber que não houve benefício adicional no tratamento com AZA e IFX associados em relação ao tratamento com IFX sozinho no período do sexto ao décimo segundo mês.

## 6.13 ESTRATÉGIA "STEP UP" VERSUS "TOP DOWN"

A disponibilidade atual de medicamentos potentes, de ação mais rápida e capazes de manter remissão clínica, põe em questão a necessidade ou não de introduzir esses fármacos como terapêutica inicial. Por um lado, a introdução precoce desses fármacos teria como objetivo obter melhor controle da doença e evitar recidivas e complicações. Entretanto, em pacientes que nunca tiveram a DC agressiva ou só a desenvolveriam após muitos anos, a exposição precoce a esses fármacos colocaria os pacientes em risco de complicações, como infecções e o possível aparecimento de lesões malignas.<sup>32</sup>

A terapia convencional, que preza pelo início do tratamento com fármacos menos potentes, é chamada também de "step up". Aparentes vantagens dessa terapia seriam a de ser custo/eficiente e também a de gerar menos efeitos colaterais nos pacientes. No entanto, estudos mostram que a terapia "top-down", que prima pela



introdução de medicamentos mais recentes, como os biológicos, pode evitar a necessidade de cirurgia e o número de hospitalizações em longo prazo, o que diminuiria os custos e melhoraria a qualidade de vida do doente. Além disso, uma análise dos pacientes tratados com ou sem IFX não mostrou diferença significativa na ocorrência de infecções graves, doenças malignas ou mortalidade.<sup>32</sup>

Mais estudos são necessários para se conhecer melhor as vantagens e desvantagens e a utilização de cada um desses fármacos em variados graus da doença. Pacientes graves aparentemente se beneficiariam do esquema mais agressivo. No entanto, há que se considerar a indicação em pacientes que poderiam se beneficiar da terapia convencional, antes de entrar em contato com os fármacos biológicos mais potentes.

#### 6.14 TRATAMENTO CIRÚRGICO

A intervenção cirúrgica é necessária em até dois terços dos pacientes com DC, a fim de tratar hemorragia persistente, perfuração, obstrução recorrente, abscesso não passível de drenagem percutânea, displasia ou câncer.<sup>45</sup> Devido ao alto índice de recorrência e à necessidade de ressecções intestinais repetidas, podendo levar à síndrome do intestino curto, é importante que o cirurgião esteja ciente de que a cirurgia deve ser a mais econômica possível.<sup>6</sup>

Uma parte essencial do tratamento cirúrgico envolve a seleção de pacientes para cirurgia. Uma boa condição para a cirurgia inclui fatores nutricionais, sociais e psicológicos. O fumo é um importante fator de risco para recorrência pós-operatória e a todos os pacientes com DC deve ser recomendado parar de fumar.<sup>32</sup>

Pacientes nutricionalmente comprometidos com grande perda de peso (>10% em 3 meses) podem se beneficiar de um período de suporte nutricional pré-operatório, muitas vezes necessitando de nutrição parenteral.<sup>32</sup>



É importante a realização de testes de diagnóstico adequados, como, por exemplo, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, imagem transabdominal (como TC, RNM), para confirmar o diagnóstico, para verificar a presença ou ausência de doença ativa, para excluir displasia ou câncer e identificar a presença, extensão e gravidade das complicações, tais como estenoses, fistulas e abscessos.<sup>45</sup>

O uso de corticosteroides é um fator de risco para complicações infecciosas<sup>32, 45</sup>. Portanto, devem ser desmamados antes da cirurgia, se possível.<sup>32</sup>

Atualmente, não existe uma técnica cirúrgica que reduza o risco de recorrência pós-operatória de DC.<sup>45</sup>

Estenoplastia ou stricturoplastia é defendida como uma alternativa importante no tratamento de estenoses fibróticas do intestino, uma vez que ajuda a evitar a deficiência de absorção de nutrientes, diarreia, esteatorreia, supercrescimento bacteriano e síndrome do intestino curto. Tal técnica corrige restrições obstrutivas, preservando o comprimento intestinal funcional.<sup>45</sup> A utilização de stenoplastias convencionais (Heineke – Mikulicz) quando as estenoses intestinais são menores que 10 cm de comprimento é a forma mais amplamente aceita de stenoplastia.<sup>45</sup>

As estenoses mais longas, com até 25 cm, podem ser tratadas pela stenoplastia de Finney: o intestino é disposto em forma de U e as bordas mesentéricas são aproximadas.<sup>45</sup> De uma forma geral, a stenoplastia não é recomendada para a DC que acomete o intestino grosso.<sup>45</sup>

Para os casos em que a DC acomete o intestino grosso, as técnicas mais utilizadas são a colectomia segmentar, a colectomia total com ileorretoanastomose e a proctoclectomia total com ileostomia definitiva. É importante lembrar que a escolha da técnica depende do grau e da extensão do acometimento, bem como do segmento envolvido.<sup>6</sup>

O uso da cirurgia por laparoscopia é crescente em pacientes com DC, com o objetivo de diminuir a formação de aderências, dor pós-operatória e tempo de

internação hospitalar. Ainda não se sabe quais são os benefícios reais da ressecção laparoscópica. No entanto, vale ressaltar que os pacientes preferem as abordagens cirúrgicas minimamente invasivas.<sup>45</sup>

## 7 DISCUSSÃO

A doença de Crohn é uma entidade clínica, caracteristicamente crônica, que prejudica significativamente a qualidade de vida do paciente e requer atenção médica prolongada. Representa, também, um peso importante para a sociedade em geral.

De acordo com a revisão bibliográfica realizada, não podemos definir a etiologia da doença. Além disso, percebemos que possui apresentações e sintomas diversos, fato que dificulta o diagnóstico precoce, como foi possível perceber no paciente deste relato.

A história natural da DC mostra que, no início da doença, os pacientes apresentam comportamento inflamatório. No decorrer da evolução, podem desenvolver complicações, sendo a estenose e a fístula duas das mais frequentes.

O paciente em questão apresentava um quadro clínico sugestivo de fístula enterovesical. A fístula foi evidenciada em imagem de TC de abdome em abril de 2011. A presença radiográfica de fístula, com ausência de sintomas, não é uma indicação de tratamento. No entanto, como o paciente apresentava ITU de repetição, fecalúria e pneumatúria, a intervenção cirúrgica foi necessária, porém, devido às várias infecções apresentadas pelo paciente, a cirurgia foi retardada em aproximadamente um ano após o diagnóstico.

O tratamento das fistulas consiste na ressecção do segmento acometido e sutura do órgão secundariamente inflamado. No caso relatado, durante a cirurgia, em fevereiro de 2012, constatou-se que era uma fístula em íleo terminal, englobando ureter



direito e sigmoide. Foi realizada enterectomia e anastomose revertida, com liberação do ureter direito, conforme conduta sugerida pela literatura.

Após a cirurgia, paciente permaneceu em acompanhamento com o serviço de Gastroenterologia deste mesmo hospital para o controle da doença, em uso de prednisona, azatioprina e infliximabe.

A prednisona foi iniciada com 40mg/dia e, quarenta dias após, iniciou-se o desmame a fim de evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal.

A azatioprina, na dose de 150mg por dia, foi iniciada junto com a prednisona e programada para suspender em setembro de 2012, uma vez que, de acordo com a literatura, após o sexto mês de uso concomitante com IFX, não há benefício adicional em manter a AZA.

Foi administrada a primeira dose de infliximabe em 16/03/2012, a segunda em 29/03/2012 e a terceira em 26/04/12. Desde então, a cada oito semanas o paciente é atendido no serviço de Gastroenterologia do HSCMV e recebe uma nova dose de infliximabe para manutenção da remissão. Atualmente encontra-se estável, sem sintomas sugestivos de atividade da DC.



## 8 CONCLUSÃO

Concluimos que, apesar da doença de Crohn ser descrita desde a época da Grécia Antiga, ainda existem muitas questões a serem descobertas.

Percebemos que as medidas adotadas no tratamento possuem como objetivo induzir a remissão da doença ativa, manter a remissão ou, ainda, evitar as possíveis complicações. Entretanto, ainda não existe um tratamento considerável definitivamente eficaz, ou seja, que propicie a cura da doença.

Reiteramos que os estudos atuais devem focar no entendimento da patogênese da doença, bem como na busca de terapias eficientes, a fim de que se possa proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Por fim, recomendamos que sejam realizadas novas estatísticas referentes à doença de Crohn na população brasileira, para que possamos manter as informações sempre atualizadas e para que também seja possível melhorar a qualidade do atendimento médico.

## REFERÊNCIAS

- 1 MISZPUTEN, S.J. Doenças Inflamatórias Intestinais. In: MISZPUTEN, S.J. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - Gastroenterologia**. 2ª ed. Barueri: Manole, 2007. p. 333-346.
- 2 BLUMBERG, R.S.; FRIEDMAN, S. Doença Inflamatória Intestinal. In: FAUCI, A.S. et al. **Harrison Medicina Interna**. Tradução da 17ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2009. p. 1886-1899.
- 3 STENSON, W.F. Doença Inflamatória Intestinal. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Medicina**. Tradução da 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p.1198-1208.
- 4 BRAGA, A. et al. Doença Inflamatória Intestinal - Doença de Crohn e gravidez: relato de caso. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 4, p. 196-204, 2011.
- 5 COLOMBEL, J. F. et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. **N Engl J Med**, Nova York, v. 362, n.15, p. 1383-1395, 2010.
- 6 CARDOZO, W.S., SOBRADO, C.W. **Doença inflamatória intestinal**. 1ª Edição. Barueri: Manole, 2012.
- 7 BANERJEE, A.K. Sir Samuel Wilks: a founding father of clinical science. **Journal of the Royal Society of Medicine**, Londres, v. 84, n. 1, p. 44-45, 1991.
- 8 JUNIOR, O.B. **Gastroenterologia**. 1ª Edição. Rio de Janeiro: Medsi, 1986.
- 9 LOCKHART-MUMMERY, H.E.; MORSON, B.C. Crohn's disease of the large intestine. **Gut**, Londres, v. 5, n. 6, p. 493-509, 1964.
- 10 SANDS, B.E.; SIEGEL, C.A. Crohn's Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. **Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. 9ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. p. 1941-1973.
- 11 McKENZIE, S.; EVERS, M. Small Intestine. In: Townsend, C.M. **Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice**. 19ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. p 1244-1254.



12 LAPIDUS A.; BERNELL O. et al. Incidence of Crohn's disease in Stockholm County 1955-1989. **Gut**, Londres, v. 41, n.4, p. 480-486, 1997.

13 NERICH V.; MONNET E.; ETIENNE.; A. et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. **Inflamm Bowel Dis**, Nova York, v. 12, n. 3, p. 218-226, 2006.

14 SHIVANANDA, S.; LENNARD-JONES, J.; LOGAN, R. et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). **Gut**, Londres, v. 39, n. 5, p. 690-697, 1996.

15 SONNENBERG A.; McCARTY, D.J.; JACOBSEN, S.J. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. **Gastroenterology**, Nova York, v. 100, n. 1, p. 143-149, 1991.

16 HIATT, R.A.; KAUFMAN, L. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a defined northern California population. **West J Med**, Londres, v.149, n. 5, p. 541-546, 1988.

17 HOVDE, Ø.; MOUM, B.A. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. **World J Gastroenterol**, Hong Kong, v. 18, n. 15, p. 1723-1731, 2012.

18 LOFTUS, E.V.; SCHOENFELD, P.; SANDBORN, W.J. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review . **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 16, n.1, p. 51-60, 2002.

19 VICTORIA, C.R.; SASSAK, L.Y.; NUNES, H.R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 20-5, 2009.

20 COSNES, J.; GOWER-ROUSSEAU, C.; SEKSIK, P. and CORTOT, A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, Nova York, v. 140, n. 6, p. 1785-1794, 2011.

21 LOFTUS, E.V. Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. **Gastroenterology**, Nova York, v. 126, n. 6, p.1504-1517, 2004.



- 22 SOMERVILLE, K.W. et al. Smoking and Crohn's disease. **BMJ**, Londres, v. 289, n. 6450, p. 954-956, 1984.
- 23 LINDBERG, E.; TYSK, C.; ANDERSSON, K. et al. Smoking and inflammatory bowel disease. A case-control study. **Gut**, Londres, v. 29, n. 3, p. 352-357, 1988.
- 24 KAPLAN, G.G. et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. **Am J Gastroenterol**, Nova York, v. 103, n.11, p. 2925-2931, 2008.
- 25 LICHTENSTEIN, G.R. Inflammatory Bowel Diseases. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A.I. **Goldman's Cecil Medicine**. 24<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. p. 913-920.
- 26 HEAD, K.; JURENKA, J. Inflammatory bowel disease. Part II: Crohn's disease--pathophysiology and conventional and alternative treatment options. **Altern Med Rev**, Napa, v. 9, n. 4, p. 360-401, 2004.
- 27 HENDRICKSON, B.A.; GOKHALE, R.; CHO, J.H. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington D.C., v. 15, n. 1, p. 79-94, 2002.
- 28 EKBOM A. et al. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. **Lancet**, Londres, v. 344, n. 8921, p. 508-510, 1994.
- 29 HASLAM, N. et al. Measles, month of birth, and Crohn's disease. **Gut**, Londres, v. 47, n. 6, p. 801-803, 2000.
- 30 TANAKA, K.; WILKS, M. et al. Mycobacterium paratuberculosis and Crohn's disease. **Gut**, Londres, v. 32, n. 1, p.43-45, 1991.
- 31 SARTOR, R.B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol**, Londres, v. 3, n. 7, p. 390-407, 2006.
- 32 DIGNASS, A.; VAN ASSCHE G.; LINDSAY J.O.; et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. **J Crohn's Colitis**, Oxford, v.4, n. 1, p.28-62, 2010.

- 33 ANGELA, C. et al. Oral manifestation of systemic disease. **American Family Physician**, Leawood, v.82, n. 11, p. 1381-1388, 2010.
- 34 BARABINO, A.V. et al. Sudden blindness in a child with Crohn's disease. **World J Gastroenterol**, Hong Kong, v. 17, n. 38, p.4344-4346, 2011.
- 35 FERNANDES, M.D. et al. Doença de Crohn metastática sem manifestação clínica intestinal. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 651-654, 2009.
- 36 GRAVALLESE, E.M., KANTROWITZ, F.G. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol**, Nova York, v. 83, n. 7, p. 703-709, 1988.
- 37 GASCHÉ C. et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Diseases. **Inflamm Bowel Dis**, Nova York, v. 13, n.12, p. 1545-1553, 2007.
- 38 FREEMAN, H.J. Venous thromboembolism with inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, Hong Kong, v. 14, n. 7, p. 991-993, 2008.
- 39 MOTA, E.S. et al. Manifestações Extra-Intestinais em Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 349-363, 2007.
- 40 DOOLEY, J.; SHERLOCK, S. **Doenças do fígado e do sistema biliar**. 11ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- 41 MOWAT, C. et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, Londres, v. 60, n. 5, p. 571-607, 2011.
- 42 HAMILTON, M.J.; The Valuable Role of Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease. **Diagnostic and Therapeutic Endoscopy**, Nova York, v. 2012, 2012.
- 43 RAMESHSANKER, R.; AREBI, N.; Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why, **World J Gastrointest Endosc**, Hong Kong, v. 4, n.6, p. 201-211, 2012.



44 SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA; COLEGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA DIGESTIVA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA; COLEGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Rev. Assoc. Med. Bras**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 10-13, 2011.

45 LICHTENSTEIN, GR; HANAUER SB; SANDBORN WJ; et al. Management of Crohn's disease in adults. **Am J Gastroenterol**, Nova York, v. 104, n. 2, p. 465-483, 2009.

46 BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn**. 2002.

47 HANAUER, S.B.; SANDBORN, W. Management of Crohn's disease in adults. **Am J Gastroenterol**, Nova York, v. 96, n. 3, p. 635-643, 2001.

48 HANAUER, S.B.; et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. **Lancet**, Londres, v.359, n. 9317, p. 1541-1549, 2002.

49 HANAUER, S.B.; et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. **Gastroenterology**, Nova York, v.130, n.2, p.323-333, 2006.

50 COLOMBEL, J.F.; et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the Charm trial. **Gastroenterology**, Nova York, v.132, n.1, p. 52-65, 2007.

51 COLOMBEL, J.F.; et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. **N Engl J Med**, Londres, v.362, n. 15, p.1383-1395, 2010.

52 GISBERT, J.P.; et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. **Inflamm Bowel Dis**, Nova York, v.15, n.8, p.1190-1198, 2009.

53 LEE, S.S.; et al. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. **Radiology**, Oak Brook, v. 251, n. 3, p. 751-761, 2009