

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

ANDRÉ SILVEIRA LOSS

**TRATAMENTO CLÍNICO DA DOENÇA DE CROHN: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA – ES
2013

ANDRÉ SILVEIRA LOSS

**TRATAMENTO CLÍNICO DA DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

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.

Orientadora: Ana Paula Hamer Sousa Clara

VITÓRIA – ES
2013

ANDRÉ SILVEIRA LOSS

TRATAMENTO CLÍNICO DA DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

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 _____ de _____ de 2013.

COMISSÃO EXAMINADORA

Professora Ana Paula Hamer Sousa Clara
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM
Orientadora

Professor Fabiano Quarto Martins
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM

Professora Regina Célia Tonini
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM

Dedico este trabalho a Deus, por todo o seu amor e bênçãos, à minha avó Adícia, a meus pais e irmãos por todo o apoio e condições que me propiciaram durante esta jornada.

André Silveira Loss

*“Aqueles que esperam no Senhor renovam as suas forças. Voam alto como águias;
correm e não ficam exaustos, andam e não se cansam”.*

Isaías 40:31

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me guardado e iluminado na elaboração deste projeto.

Agradeço à minha avó Adícia, pelo apoio e dedicação para propiciar a formação de seus netos.

Agradeço aos meus pais por todo o amor, em especial à minha mãe Vanda por sua perseverança, luta e caráter.

Aos meus irmãos, por nosso companheirismo, confiança e união.

Agradeço à professora Dra. Ana Paula pela paciência e simpatia, por disponibilizar seu tempo e atenção ao orientar o desenvolvimento deste projeto.

À minha querida tia Adélia e à minha mãe pelo auxílio prestado.

Agradeço à Yara Poletto pelo companheirismo infindável, pelo carinho, amor e compreensão.

Gostaria também de agradecer a todos os colegas que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso.

RESUMO

A doença de Crohn faz parte do grupo das doenças inflamatórias intestinais. É uma doença crônica de etiologia ainda não compreendida por completo. Apresenta períodos de exacerbação e remissão, pode acometer todo o trato gastrointestinal, principalmente o íleo, cólon e a região perianal. Pode manifestar complicações intestinais e extraintestinais que diminuem a qualidade de vida e aumentam a morbimortalidade. Portanto, o diagnóstico precoce é essencial para a tentativa de evitar a progressão da doença e otimizar as condições de saúde dos pacientes. Com o advento de novas opções medicamentosas para o manejo clínico da doença, remissão de seus sintomas e complicações, a história natural da doença está sendo modificada. O tratamento da doença de Crohn possui como meta induzir e manter a remissão dos seus sintomas e inclui as seguintes classes de medicamentos: Aminossalicilatos, Antibióticos, Corticosteroides, Imunomoduladores (Metotrexato, Azatioprina / 6-mercaptopurina, Ciclosporina e Tacrolimus) e drogas anti-TNF-alfa (Infliximab, Adalimumab e Certolizumab). O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica baseada em literatura nacional e internacional sobre o tratamento clínico da doença de Crohn, em busca de um melhor prognóstico para os pacientes.

Palavras-chave: doença de Crohn; doença inflamatória intestinal; tratamento.

LISTA DE ABREVIACÕES

5-ASA – 5-Aminossalicilato

6-MP – 6-Mercaptopurina

ANCA – Anticorpo Anti-citoplasma de Neutrófilo Padrão Perinuclear

Anti-OmpC – Anticorpo Antimembrana Externa da Proteína C

Anti-Cbir1 – Anticorpo Antiflagelina Cbir1

ASCA - Anticorpo Anti-*Saccharomyces cerevisiae*

AZA – Azatioprina

DC – Doença de Crohn

DII – Doença Inflamatória Intestinal

ECCO – *European Crohn's and Colitis Organisation*

IADC – ndice de Atividade da Doença de Crohn

IBSEN – *Inflammatory Bowel South-Eastern Norway*

IFN- γ – Interferon- γ

IHB – ndice de Harvey-Bradshaw

IL – Interleucina

MEI – Manifestaes Extraintestinais

PCR – Proteína C Reativa

RCUI – Retocolite Ulcerativa Inespecífica

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

TC – Tomografia Computadorizada

TNF – Fator de necrose tumoral

VCE – Vídeo-cápsula Endoscópica

VHS – Velocidade de Hemossedimentao

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 8 |
| 2 OBJETIVOS | 11 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 11 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 11 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 12 |
| 4 DOENÇA DE CROHN | 13 |
| 4.1 HISTÓRIA NATURAL..... | 13 |
| 4.2 EPIDEMIOLOGIA | 16 |
| 4.3 ETIOPATOGENESE | 17 |
| 4.3.1 Fatores Ambientais | 17 |
| 4.3.2 Fatores Genéticos | 18 |
| 4.3.3 Fatores Microbianos | 18 |
| 4.3.4 Fatores Imunológicos | 20 |
| 4.4 PATOLOGIA..... | 22 |
| 4.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | 24 |
| 4.6 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais..... | 28 |
| 4.7 DIAGNÓSTICO | 30 |
| 4.8 DETERMINANDO A ATIVIDADE DA DOENÇA DE CROHN..... | 36 |
| 4.9 TRATAMENTO..... | 39 |
| 4.9.1 Medicamentos | 39 |
| 4.9.1.1 Aminossalicilatos | 39 |
| 4.9.1.2 Antibióticos | 40 |
| 4.9.1.3 Corticoesteróides | 40 |
| 4.9.1.4 Imunomoduladores..... | 41 |
| 4.9.1.5 Biológicos | 42 |
| 4.9.2 Tratamento da Doença Aguda / Indução da Remissão | 45 |
| 4.9.2.1 Doença de Crohn Leve a Moderada..... | 45 |
| 4.9.2.2 Doença de Crohn Moderada a Grave..... | 45 |
| 4.9.2.3 Doença de Crohn Grave a Fulminante | 47 |
| 4.9.2.4 Doença de Crohn Perianal e Fistulizante | 48 |

| | |
|--|-----------|
| 4.9.2.5 Estratégia “ <i>Step-Up</i> ” versus “ <i>Top-Down</i> ” | 50 |
| 4.9.3 Tratamento de Manutenção | 51 |
| 5 DISCUSSÃO | 53 |
| 6 CONCLUSÃO | 60 |
| REFERÊNCIAS..... | 61 |

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de doenças crônicas que acometem o intestino, com períodos de remissão e recaída dos sintomas. A doença de Crohn (DC) pode acometer qualquer região do trato alimentar, da boca ao ânus (RUTGEERTS; VERMEIRE; VAN ASSCHE, 2009); porém há uma predileção pelo íleo, cólon e região perianal (DROSSMAN et al., 2009). É frequentemente descontínua ao longo do trato gastrointestinal e pode envolver todas as suas camadas, da mucosa à serosa. Em geral, manifesta-se através de diarreia e dor abdominal, algumas vezes acompanhada de perda de peso. As complicações mais comuns são as estenoses, as fístulas e os abscessos (TOWNSEND JR. et al., 2012).

A patogênese da Doença de Crohn não é muito bem compreendida. Nenhum microorganismo que causasse uma infecção singular foi identificado como causa das doenças, e os fatores genéticos que predispõem às DII ainda estão em estudo. A premissa atual é que defeitos no sistema imune inato permitam que bactérias invadam a mucosa intestinal, resultando em uma resposta imune adaptativa exacerbada, a qual leva a extensos danos ao trato gastrointestinal (RUTGEERTS; VERMEIRE; VAN ASSCHE, 2009).

Variações consideráveis na epidemiologia foram observadas pelo mundo, com uma variabilidade tanto entre regiões geográficas como dentro destas e, acredita-se, que sua ocorrência esteja associada à industrialização das nações, com as maiores taxas de incidência e prevalência na América do Norte e Europa. Em países em desenvolvimento, a DC pode ser crescente conforme eles se tornam mais industrializados, porém estudos epidemiológicos nestas populações são escassos. Diversos estudos relataram que a incidência de DII aumentou acentuadamente durante a última parte do século 20; enquanto outros estudos sugerem um patamar ou mesmo declínio da incidência em determinadas regiões geográficas. (MOLODECKY et al., 2012).

A maior incidência da doença está na faixa etária de 15 a 30 anos (DROSSMAN et al., 2009). A endoscopia mostra tipicamente lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal descontínuo e assimétrico, com úlceras profundas ou aftosas. A análise histológica pode mostrar acometimento transmural, padrão segmentar e presença de granulomas não-caseosos (BRASIL, 2010).

A determinação da atividade inflamatória é crucial para o acompanhamento do comportamento da DC e para definir o tratamento que será instituído. Uma vez que não há um marcador específico para esta função, um meio de realizá-la é através de índices de atividade. O índice de Harvey – Bradshaw (IHB) é mais simples e permite uma avaliação da atividade da doença de Crohn em longo prazo, além de facilitar a padronização das avaliações de atividade da doença (VERMEIRE et al., 2010). O Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) também pode ser utilizado. É um sistema de pontos que analisa vários itens que combinam sintomas subjetivos e achados objetivos aos exames e testes laboratoriais (VILELA et al., 2012).

A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) são bastante utilizadas como marcadores de inflamação para avaliar a atividade da DC. A PCR correlaciona-se bem com os aspectos clínicos, endoscópicos e radiológicos da doença, além de possuir velocidades de aumento e diminuição do seu nível mais rápidas por ter uma meia-vida de 19 horas. A VHS possui baixa especificidade por ter seus níveis aumentados e diminuídos de forma lenta (VILELA et al., 2012).

Os níveis de alfa-1-glicoproteína ácida também podem ser utilizados na avaliação da DC e estão correlacionados com a perda de proteína no intestino. A lactoferrina e a calprotectina são marcadores fecais de inflamação na DC que podem ser utilizados e, se associados à PCR e índices clínicos, estão aptos a definir a atividade da doença (VILELA et al., 2012).

Esta doença é uma desordem inflamatória crônica que requer abordagens terapêuticas para induzir e manter o controle sintomático, melhorar a qualidade de vida e minimizar a curto e a longo prazo seus agravos e complicações ao organismo. As recomendações terapêuticas dependem do local acometido, da intensidade da

doença e das complicações associadas. A abordagem terapêutica será individualizada para cada paciente, de acordo com a melhora sintomática e com a tolerância às medicações. É dividida em tratamento de indução de remissão clínica e de manutenção da remissão. Cirurgia é indicada para lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas, estenoses que causam obstrução, complicações supurativas ou doença intratável com medicamentos (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

A mesalazina é formada pelo 5-aminossalicolato (5-ASA) e a sulfassalazina pelo 5-ASA associado à sulfapiridina e ambas fazem parte dos aminossalicolatos orais classicamente utilizados no tratamento da DC, no entanto, a *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) declarou recentemente que os aminossalicolatos orais não são recomendados para doença leve e moderada. Assim, fica evidente que há dados conflitantes sobre a eficácia dos aminossalicolatos orais em doença de Crohn ativa, e sua utilização no tratamento da doença leve a moderada tem sido debatida. (SANDBORN; FEAGAN; LICHTENSTEIN, 2007).

O uso de corticosteroides é comum na DC, sendo altamente eficazes em induzir a remissão clínica na DC ativa (DIGNASS et al., 2010). No entanto, seus benefícios em uso terapêutico são limitados devido aos efeitos colaterais do seu uso prolongado e da sua ineficácia na terapia de manutenção da DC (COLOMBEL et al., 2010)

A azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina (6-MP) fazem parte do grupo das tiopurinas, atuam inibindo a proliferação de linfócitos e são consideradas eficazes para induzir a remissão da DC ativa (DIGNASS et al., 2010; TRIANTAFILLIDIS; MERIKAS; GEORGOPOULOS, 2011) e para manter sua remissão (DIGNASS et al., 2010).

As drogas biológicas antifator de necrose tumoral (TNF) são anticorpos IgG1 monoclonais com potentes efeitos anti-inflamatórios e mostraram eficácia em induzir e manter a remissão nos pacientes com DC (COLOMBEL et al., 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar o tratamento clínico da doença de Crohn através da literatura nacional e internacional disponível, com ênfase nas publicações mais recentes.

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 do tratamento medicamentoso adequado para o manejo da doença de Crohn.

3 JUSTIFICATIVA

A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica que se manifesta primariamente no sistema digestório, porém pode acometer outros órgãos. Há um déficit importante da qualidade de vida dos pacientes enquanto a doença está com a inflamação ativa. Não existe cura para as doenças inflamatórias intestinais (BAUMGART, 2009).

Portanto, faz-se necessário, uma revisão da bibliografia mais recente sobre seu tratamento, a fim de que a sua morbidade seja amenizada e, a partir das terapias disponíveis, incrementar a qualidade de vida dos pacientes.

4 DOENÇA DE CROHN

4.1 HISTÓRIA NATURAL

Apesar do epônimo doença de Crohn ter recebido boa aceitação nas décadas recentes, existem relatos clínico-patológicos claros sobre o mesmo processo, datados, pelo menos, há dois séculos anteriores (TOWNSEND JR. et al., 2012).

Morgagni forneceu uma descrição de inflamação intestinal característica da doença de Crohn em 1761. Em 1913, o cirurgião escocês Dalziel descreveu nove casos de DII. Entretanto, o marco divisório foi publicado por Crohn, Ginzburg e Oppenheimer em 1932, que forneceram em pequenos detalhes, os achados clínicos e patológicos desta doença inflamatória em adultos jovens. Este artigo clássico solidificou a descrição desta condição inflamatória (TOWNSEND JR. et al., 2012); e enfatizou o termo ileíte terminal como uma doença crônica e distinta. Este foi considerado inadequado, uma vez que a doença parecia afetar também o cólon, além dos pacientes ficarem confusos e assustados com a natureza terminal de sua doença. Em seguida, tentou-se utilizar enterite regional, também descartado, pois ele não incorpora o conhecimento natural do processo inflamatório da doença, que pode afetar vários sítios do trato gastrointestinal. Em nova tentativa, o uso de enterocolite granulomatosa também perdeu a aceitação quando se tornou claro que os granulomas não estavam necessariamente presentes no diagnóstico da DC. Ao final, adotou-se o nome doença de Crohn para englobar as várias apresentações clínicas desta doença (FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2010).

A história natural da DC caracteriza-se pela progressão dos danos ao intestino, que leva até 80% dos pacientes a realizarem cirurgias durante o seu tempo de vida. Cirurgia em DC não é curativa, mesmo quando toda a apresentação macroscópica da doença for afastada. Sua recorrência se apresenta tipicamente em sítios onde foi realizada uma anastomose, a maioria destas no íleo terminal em pacientes com envolvimento ileal prévio (TERDIMAN, 2008). Programas de vigilância endoscópica para pacientes com DC operados demonstraram lesões endoscópicas recidivantes

que na maioria dos casos precede o retorno dos sintomas clínicos. As taxas de relapso clínico e de reoperação aumentam ao longo dos anos: cerca de 80% dos pacientes terão recorrência clínica em até 20 anos após a cirurgia, e cerca de 50% repetirão a mesma cirurgia durante este mesmo tempo (PEYRIN-BIROULET et al., 2010).

Quanto à localização, a DC tende a ser estável, uma vez que apenas cerca de 6,5% dos pacientes apresentarão mudança no local comprometido pela doença ao longo do tempo (TERDIMAN, 2008). Em uma investigação da localização da DII em 200 pacientes com DC no sudeste da Noruega, o estudo *Inflammatory Bowel South-Eastern Norway* (IBSEN), apenas 14% apresentaram uma mudança do local afetado após cinco anos de acompanhamento (HENRIKSEN et al., 2007). Devido ao estado progressivo natural da doença, pacientes com DC estão sujeitos a necessitar de hospitalização durante algum momento de suas vidas. De 1990 a 2003, os índices de hospitalização para pacientes com diagnóstico primário de DC mudaram de 9.3 para 17.1 em 100.000 pessoas (BEWTRA; SU; LEWIS, 2007).

Diante destes dados, deve-se destacar que a terapia com biológicos é relativamente nova no manejo da DC e a maioria dos estudos sobre a história natural da doença os referem como uma nova era, na qual a eficácia destes medicamentos é maior do que os antigos. Medicamentos com anticorpos anti-TNF como infliximab e adalimumab mostraram acentuada eficácia na indução da recuperação da mucosa intestinal. Estas drogas possivelmente estão mudando a história natural da doença, entretanto estudos que demonstrem a redução da necessidade de repetidas cirurgias em longo prazo ainda não estão disponíveis. Dados de estudos clínicos sobre o tratamento de pacientes com DII com anti-TNF demonstraram que esta terapia programada reduz o risco de hospitalização e cirurgia relacionada à DC em até 55 meses em média (FEAGAN et al., 2008; SCHNITZLER et al., 2009).

Uma melhor compreensão da história natural desta doença poderia fornecer oportunidades válidas: melhores definições dos fatores etiológicos e patológicos permitiriam criar novas estratégias de prevenção da doença. A divisão dos pacientes em subgrupos, nos quais o prognóstico da doença possa ser identificado por manifestações clínicas iniciais, sorológicas, ou fatores genéticos, pode indicar o

manejo clínico mais adequado e, entendendo a evolução e a cronologia da doença, podem-se definir os pontos mais importantes que devem ser observados e estudados em novos estudos clínicos para se testar novas drogas modificadoras do curso da doença (LATELLA; PAPI, 2012).

4.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência de DC na América do Norte oscila de 3,1 a 14,6 casos por 100.000 pessoas/ano, com prevalência de 26 a 199 casos por 100.000 pessoas/ano, enquanto na Europa a incidência varia entre 0,7 a 9,8 casos por 100.000 pessoas/ano, com prevalência de 21,4 a 243 casos por 100.000 pessoas/ano. A mortalidade é mais alta durante os primeiros anos da doença e naqueles com a doença de longa duração por causa do risco de câncer de cólon. A faixa etária para o início encontra-se entre os 15 e os 30 anos e praticamente não há diferença de incidência entre os sexos. Na 5ª e 6ª décadas há um segundo pico de incidência, porém é menos frequente (DROSSMAN et al., 2009). 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 (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

4.3 ETIOPATOGENESE

Há várias teorias propostas para explicar a DII, de causas infecciosas a psicossomáticas, sociais, metabólicas, vasculares, genéticas, alérgicas, autoimunes e imunologicamente mediadas (KASER; ZEISSING; BLUMBERG, 2010). Algumas destas foram deixadas de lado, enquanto outras estão em plena evolução. Isto é um reflexo do progresso contínuo das pesquisas, que definiram como os quatro pilares da patogênese da DC: a genética, a epidemiologia, a resposta imunológica e a microbiota intestinal. É fundamental a percepção de que não é um destes pilares isoladamente que determina a instalação da DC e seu fenótipo clínico, e sim a integração entre eles (BAUMGART; SANDBORN, 2007).

4.3.1 Fatores Ambientais

Diversos fatores de risco foram propostos como possíveis envolvidos: tabagismo, dieta, uso de contraceptivos orais, apendicectomia, infecções e vacinas, e até fatores perinatais e da infância (MUEGGE et al., 2011). Contudo, apenas o tabagismo possui fortes evidências estabelecidas para validá-lo. A modulação das respostas imunológicas, mudanças nos níveis de citocinas, a alteração da composição do muco, efeitos vasculares e pró-trombóticos, mudanças na permeabilidade intestinal, dentre outros, são possíveis razões para o efeito do tabagismo na DII, embora nenhum tenha sido confirmado. O hábito de fumar cigarros apresenta efeito de piora do curso clínico na DC, com mais sintomas, mais recaídas, mais hospitalizações e mais cirurgias (BIRRENBACH; BOCKER, 2004).

A “hipótese da higiene” é outra proposta de aumento de incidência da DC em todo o mundo, na qual se supõe que a falta da devida exposição a infecções comuns nas fases iniciais da vida prejudica o desenvolvimento do sistema imunológico, que se torna menos preparado para lidar com novas situações adversas durante a vida (STRACHAN, 1989). Esta teoria é apoiada indiretamente por uma maior prevalência

da DII em países com melhores índices de saúde, saneamento e qualidade alimentar, nos moldes da sociedade ocidental (FEILLET; BACH, 2004).

4.3.2 Fatores Genéticos

A genética é o pilar que se desenvolveu de forma mais significativa. A ocorrência familiar da DC já trazia à tona a suspeita de uma base genética, porém foram estudos recentes que trouxeram evidências objetivas, principalmente com a realização de estudos associados ao genoma que utilizam grandes bases de dados, que são combinadas com milhares de pacientes com fenótipo de DC (BURTON et al., 2007), e que apresentam maior conotação genética dentro do grupo de DII, em razão da grande quantidade de locos de suscetibilidade (BARRETT et al., 2008).

O primeiro *locus* de suscetibilidade descoberto foi o do gene NOD2 em 2001 (HUGOT et al., 2001; OGURA et al., 2001), também conhecido como CARD15 (FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2010). Portadores de defeitos no NOD2 possuem menor capacidade de reconhecer e processar produtos bacterianos, o que pode gerar uma resposta imunológica inapropriada. Alguns pacientes com DC apresentam variações dos genes ATG16L1 e IRGM de autofagia, o que implica menor processamento de produtos de degradação celular e bacterianos, desta forma mantém-se um estímulo pró-inflamatório local (DERETIC, 2009). Além disso, alguns pacientes com DC e portadores de variações no gene ATG16L1 apresentam defeitos na via de exocitose granular das células de Paneth (CADWELL; STAPPENBECK; VIRGIN, 2009), que pode culminar com menor quantidade e/ou qualidade das bactérias na microbiota intestinal (FRANCHIMONT et al., 2004).

4.3.3 Fatores Microbianos

O insucesso consistente em identificar patógenos verdadeiros, somado ao progresso nas pesquisas de respostas imunológicas antimicrobianas em humanos portadores de DII, bem como em diversos modelos experimentais em animais, nos leva a refletir

que a microbiota entérica normal pode ser uma possível indutora de inflamação intestinal crônica. Com base em amplo número de relatos, estabeleceu-se que todo animal criado em condições livres de germes, ou seja, da flora comensal, não desenvolve inflamação intestinal experimental independentemente da cepa e do fundo genético ou do método usado na indução (ELSON et al., 2005).

Em humanos portadores de DII, a existência de uma reatividade imunológica a micróbios intestinais leva à formação de anticorpos séricos que são utilizados como biomarcadores da DC (BEAVEN; ABREU, 2004) e, quanto maior for sua titulação sérica, maior será a probabilidade de um curso complicado da doença (DUBINSKY et al., 2008). Alguns destes anticorpos são o anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), antimembrana externa da proteína C (anti-OmpC), antiflagelina Cbir1 (anti-CBir1) e anti-I2 (BEAVEN; ABREU, 2004). Logo, pode-se estabelecer que há uma forte ligação entre a magnitude da resposta imunológica contra antígenos entérico-microbianos e a patogênese da DC. Um princípio geralmente aceito é o de que existe uma perda do estado de tolerância à microbiota na DII, dessa forma o sistema imune local produz uma resposta inflamatória que se traduz como DII em variados níveis clínicos de acordo com sua amplitude (ROUND; MAZMANIAN, 2009).

Os peptídeos antibacterianos como as alfa-defensinas entéricas, produzidas pelas células de Paneth no intestino delgado de mamíferos a partir de um gatilho bacteriano, agem tanto na defesa contra bactérias patogênicas, como a *Salmonella*, quanto no controle do equilíbrio entre as populações de bactérias da microbiota, e contribuem, também, para a homeostase local (MENENDEZ; FERREIRA; FINLAY, 2010). Portanto, qualquer defeito na função e/ou produção das defensinas pode afetar a composição da microbiota intestinal e, como consequência, predispor ao desenvolvimento da DII. Há evidências de uma menor produção de alfa-defensinas na DC ileal (WEHKAMP et al., 2005); e de que na DC colônica existe uma atividade antimicrobiana reduzida, consistente com a baixa expressão de peptídeos antibacterianos (NUDING et al., 2007).

4.3.4 Fatores Imunológicos

Atualmente, a resposta imunológica inata é considerada como o principal fenômeno na patogênese da DII (ABRAHAM; MEDZHITOV, 2011). Ela é a primeira barreira de defesa contra micróbios invasores, é fortemente inespecífica e não possui memória imunológica (MEDZHITOV; JANEWAY, 2000).

Os macrófagos e as células dendríticas são as células imunológicas que medeiam a imunidade inata. Em um microambiente mucoso intestinal normal, os macrófagos possuem características fenotípicas não inflamatórias, ou seja, sua produção de citocinas pró-inflamatórias é limitada e expressam menor número de receptores da imunidade inata. De forma antagônica, em tecidos afetados pela DII, estes macrófagos apresentam fenótipo ativado e heterogêneo, com produção de citocinas pró-inflamatórias (CARDOZO; SOBRADO, 2012).

As células dendríticas intestinais são células apresentadoras de antígenos que regulam e desencadeiam resposta imunológica local, porém também atuam na imunidade adaptativa (RESCIGNO; DISABATINO, 2009), fornecem proteção e defesa, induzem tolerância e medeiam inflamação, de acordo com o microambiente mucoso intestinal. De forma similar aos macrófagos, na DII as células dendríticas produzem maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias e possuem maior expressão de receptores microbianos (CARDOZO; SOBRADO, 2012).

A segunda barreira de defesa contra micróbios invasores é representada pela imunidade adaptativa, que é antígeno-inespecífica e possui memória imunológica. Ela é mediada pelas células B, que formam a imunidade humoral, e pelas células T, que formam a imunidade celular (CARDOZO; SOBRADO, 2012).

Na DII há uma maior produção de anticorpos pelas células B em níveis sérico e mucoso. Pode-se notar alterações na síntese e secreção das imunoglobulinas IgM, IgG e IgA (MACDERMOTT et al., 1981). Na DC há um aumento global na produção de IgA monomérica, mais evidente na circulação (MACDERMOTT et al., 1986).

Observa-se também níveis elevados e proporcionais de IgG1, IgG2 e IgG3 (SCOTT et al., 1986).

As células T e as células Th CD4+ da mucosa foram os principais alvos de estudo da patogênese da DII durante muitos anos. Através da sua análise, pode-se definir diversos padrões de função imunorregulatória e de secreção de citocinas nos subtipos de DII. O subgrupo T-helper CD4+ 1 é predominante na DC e comprovado pela produção elevada de interferon- γ (IFN- γ) e interleucina (IL) 12. Há também uma produção considerável de IL-17 e também de IL-21 (CARDOZO; SOBRADO, 2012).

4.4 PATOLOGIA

Na doença de Crohn, a parede intestinal torna-se rígida, o mesentério edemaciado, espessado e contraído. Podem surgir aderências de alças através da inflamação transmural. Todas as camadas da mucosa ficam espessadas e o lúmen estenosado (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Os locais mais comuns acometidos pela doença de Crohn são o intestino delgado e o cólon. Dentre as três localizações principais, a DC pode apresentar-se como doença no íleo e ceco (40% dos pacientes), doença restrita ao intestino delgado (30%) e doença restrita ao cólon (25%) (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009). Seu processo inflamatório é descontínuo e segmentar e, em pacientes com doença colônica e preservação retal, demonstra esta característica da DC e ajuda a diferenciá-la da retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI). Contudo, em aproximadamente um terço dos pacientes com DC ocorre acometimento perianal e perirretal, particularmente naqueles com envolvimento colônico (TOWNSEND JR. et al., 2012).

As lesões iniciais características da DC são as úlceras aftosas. Estas possuem tamanho minúsculo, de quase invisível a três milímetros e cercadas por um anel eritematoso. Elas surgem com maior frequência sobre os agregados linfoides no intestino delgado com destruição das células M subjacentes e, no intestino grosso, podem estar associadas a complexos linfoepiteliais. As úlceras aftosas representam focos de ativação imune e o contato com o conteúdo luminal é essencial para seu desenvolvimento na DC (FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2010). Com a progressão da doença, as úlceras aumentam de tamanho e tornam-se estreladas ou sinuosas. Por conseguinte, as estreladas agregam-se formando úlceras lineares longitudinais ou transversais e as regiões da mucosa que permanecem não ulceradas dão ao intestino um aspecto de paralelepípedo, também chamado de *cobblestone* (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009).

Outro tipo de lesão são os granulomas não-caseosos, que apesar de altamente característicos, não são necessários para o diagnóstico da DC (VAN ASSCHE et al.,

2010a). São achados em um intervalo que varia de 15% dos pacientes nas avaliações endoscópicas a até 70% em séries cirúrgicas. Podem ser achados em qualquer camada intestinal, envolvida ou não com a doença ativa e também em linfonodos mesentéricos. Além disso, apesar de raros, os granulomas podem ser descobertos fora do trato gastrointestinal, na pele, olhos ou fígado. Os granulomas da DC são formados por coleções de histiócitos epiteliais e uma mistura de outras células inflamatórias, incluindo linfócitos e eosinófilos. Em geral são escassos, dispersos e mal-formados. A inflamação granulomatosa da doença de Crohn possui como gatilho principal o TNF, logo, este fato nos permite correlacionar o uso das terapias anti-TNF como alternativa de tratamento da DC (TOWNSEND JR. et al., 2012).

4.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A DC acomete com mais frequência o jejuno, íleo e o intestino grosso. Seu envolvimento no trato gastrointestinal proximal, da boca ao duodeno, é muito menos comum, portanto os sintomas mais predominantes são a diarreia, dor abdominal e a perda de peso (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009). Os períodos sintomáticos são intermitentes e com o tempo e progressão da doença, os intervalos passam a ser cada vez mais curtos (TOWNSEND JR. et al., 2012). A diarreia crônica é o sintoma mais comum, sendo definida como uma redução na consistência fecal por mais de 6 semanas, para diferenciá-la da diarreia infecciosa autolimitada (VAN ASSCHE et al., 2010a). A localização e o padrão da dor correlacionam-se com a localização da doença (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009). Sintomas crônicos inespecíficos sugerindo síndrome do intestino irritável, anemia obscura e déficit de crescimento em crianças devem ser considerados para evitar o diagnóstico tardio da DC (BURGMANN et al., 2006).

A ileocolite é a apresentação mais comum da inflamação (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009; FAUCI et al., 2009), sendo o íleo terminal mais habitualmente acometido. Dor crônica recorrente no quadrante inferior direito associada à diarreia pode ser confundida com um episódio de apendicite aguda em quadros algícos agudos, com presença de massa palpável, febre e leucocitose. A perda de peso é comum e pode ser vista em cerca de 60% dos pacientes antes do diagnóstico (LENNARD-JONES; SHIVANANDA, 1997). Em geral, a dor é do tipo cólica, precede a defecação e, em seguida, é aliviada. Pode ocorrer febre baixa, porém altos picos sugerem abscesso intra-abdominal. A massa palpável é constituída por intestino inflamado, mesentério aderido e endurecido, além de linfonodos locais. Ela pode estender-se a ponto de obstruir o ureter direito ou causar cistite, com disúria e febre. Complicações deste quadro, com edema, aderências e fibrose dos tecidos podem causar obstrução intestinal, por fibroestenose e estenose circunscrita. Outra complicação é o espessamento parietal da região íleocecal, com microperfuração e formação de fístulas para o intestino adjacente, pele ou bexiga, ou para um abscesso no mesentério. As fístulas enterovesicais se apresentam com disúria ou cistites recorrentes e, menos comumente, pneumatúria ou fecalúria (FAUCI et al., 2009).

O acometimento jejunoileal está associado à perda da superfície digestiva e absorptiva entérica. Nesta forma de apresentação da doença, achados como esteatorreia e diarreia são comuns (FAUCI et al., 2009). A diarreia está presente, ao menos de forma intermitente, em torno de 85% dos pacientes (TOWNSEND JR. et al., 2012), e tem como causas o crescimento bacteriano excessivo, a má absorção dos ácidos biliares e/ou inflamação da mucosa intestinal com pouca absorção de água e maior secreção eletrolítica. A má absorção associada à ingestão deficiente em nutrientes pode causar hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, coagulopatia, hiperoxalúria com nefrolitíase e fraturas vertebrais associadas à deficiência de vitamina D, hipocalcemia e/ou ao uso prolongado de glicocorticoides (FAUCI et al., 2009).

Na colite e na doença perianal, os pacientes podem apresentar febre, mal-estar, diarreia e dor abdominal em cólica. Pode ocorrer sangramento macroscópico em cerca de 50% dos pacientes com doença exclusivamente colônica. Uma causa frequente de diarreia na colite da DC é a redução da complacência retal, já com sua estrutura morfofisiológica prejudicada pela inflamação e fibrose locais (FAUCI et al., 2009). A doença perianal é comum e pode estar presente em 25% dos pacientes com DC limitada ao intestino delgado, em 41% dos pacientes com ileocolite e em 48% dos pacientes com doença colônica isolada. Também pode apresentar-se isolada em 5% dos pacientes, precedendo o surgimento da doença intestinal (TOWNSEND JR. et al., 2012).

A doença de Crohn possui uma multiplicidade de apresentações e prognósticos, portanto torna-se importante e necessária a classificação dos diferentes subtipos específicos da doença. Em 1998 foi criada a classificação de Viena (Tabela 1), com base na idade ao diagnóstico, comportamento clínico e localização da doença no trato gastrointestinal (REBELO et al., 2011), dividindo-os em 24 categorias distintas.

Essa classificação foi desenvolvida para auxiliar a predileção da remissão, da reincidência sintomática e/ou de complicações da doença, a fim de que o melhor manejo terapêutico seja direcionado a cada caso (TOWNSEND JR. et al., 2012).

Tabela 1 – Classificação de Viena da DC

| Critério | Subtipo |
|--------------------------|---|
| Idade ao diagnóstico (A) | A1: < 40 anos A2: ≥ 40 anos |
| Comportamento (B) | B1: Não estenosante, não penetrante B2: Estenosante B3: Penetrante |
| Localização (L) | L1: Íleo terminal L2: Cólon L3: Íleo-cólon L4: Trato gastrointestinal superior |

Fonte: REBELO et al. (2011).

Posteriormente, em 2005, foi aprovada a Classificação de Montreal, um aperfeiçoamento da Classificação de Viena, que possibilitou uma categorização fenotípica mais apurada e uma menor divergência interobservador. Na Classificação de Montreal, a doença perianal (p) deixou de ser incluída no fenótipo B3 (comportamento penetrante) após a descoberta de que a DC perianal possui uma história natural diferente da doença intestinal penetrante, acerca de suas progressão e terapêutica mais adequada, podendo agora aparecer associada aos outros subtipos de comportamento da doença (REBELO et al., 2011).

Nos pacientes com doença intestinal penetrante, a necessidade de intervenção cirúrgica é significativamente elevada em relação à doença perianal (SMITH et al., 2004). Além disso, a associação entre doença perianal e fistulização interna foi inconsistente em pacientes com doença ileal isolada (SACHAR et al., 2005).

A doença perianal foi excluída da categoria doença penetrante (B3) na Classificação de Montreal e tornou-se um modificador da DC. As outras modificações foram a separação da DC pediátrica com uma nova subdivisão na categoria idade ao diagnóstico e a possibilidade do envolvimento do trato gastrointestinal superior (L4) surgir associada a outros segmentos intestinais distais, e não apenas mutuamente exclusivo (REBELO et al., 2011).

Tabela 2 – Classificação de Montreal da DC

| Critério | Subtipo | | |
|--------------------------|---------|----------------------------------|-------|
| Idade de diagnóstico (A) | A1 | ≤ 16 anos | |
| | A2 | 17 – 40 anos | |
| | A3 | ≥ 40 anos | |
| Comportamento (B) | B1 | Não estenosante / não penetrante | B1p |
| | B2 | Estenosante | B2p |
| | B3 | Penetrante | B3p |
| Localização (L) | L1 | Íleo terminal | L1+L4 |
| | L2 | Cólon | L2+L4 |
| | L3 | Íleo-cólon | L3+L4 |
| | L4 | Trato gastrointestinal superior | – |

Fonte: REBELO et al. (2011).

A Classificação de Montreal é mais sensível na avaliação fenotípica do comportamento da doença, principalmente após a exclusão da doença perianal da categoria doença penetrante (REBELO et al., 2011).

4.6 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinaIS

As manifestações extraintestinais (MEI) podem estar presentes em 30% dos pacientes (TOWNSEND JR. et al., 2012). Estes podem apresentá-las antes da presença de sintomas gastrointestinais. As anormalidades do sistema musculoesquelético são as mais comuns, englobando as articulações axiais e periféricas (VAN ASSCHE et al., 2010a).

Em uma coorte de 480 pacientes com DC acompanhados desde o diagnóstico, foi investigada a probabilidade de MEI inflamatórias, a qual variou de 22% no momento do diagnóstico da doença a 40% após 10 anos do diagnóstico. Foi demonstrado que apenas uma MEI ocorreu em 80 pacientes, enquanto que outros 89 pacientes apresentaram múltiplas manifestações em articulações, pele, boca e olhos (VELOSO, 2011). Os sinais e sintomas vistos com maior frequência são as artrites e artralguas, lesões de pele, incluindo eritema nodoso e pioderma gangrenoso, uveíte e irite, hepatite e estomatite aftosa (TOWNSEND JR. et al., 2012).

Os eventos articulares estão presentes em 5% a 20% dos pacientes com DII. Estes geralmente são monoarticulares, assimétricos, transitórios e migrantes, de curta duração e ausentes de deformações residuais ou alterações radiológicas. O diagnóstico é baseado nos sinais clínicos de sinovite e cintilografia articular (VELOSO, 2011).

Das lesões cutâneas mais presentes, o pioderma gangrenoso surge inicialmente como uma pápula, pústula ou nódulo e pode ocorrer em qualquer região do corpo. Todavia, possui maior incidência nas pernas ou ocasionalmente ao redor de uma ostomia e progride para úlceras dolorosas com bordas irregulares, violáceas e indeterminadas (FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2010). O eritema nodoso pode ocorrer em até 15% dos pacientes, embora haja relatos mais recentes que afirmam uma prevalência de cerca de 8%. Clinicamente, o eritema nodoso em conjunção com sintomas de DC intestinal ativa é mais comum em mulheres e em pacientes com envolvimento colônico e com artrite periférica (VELOSO, 2011).

As MEI hepatobiliares são a esteatose hepática, presente em aproximadamente 50% das biópsias hepáticas anormais de pacientes com DII (FAUCI et al., 2009), a hepatite crônica, a cirrose, a colelitíase e a pericolangite, que é a complicação hepática mais comum de DII (GOLDMAN; AUSIELLO, 2009). A colangite esclerosante primária é considerada a mais grave e pode estar presente em 0,7% a 3,4% dos casos de DC (VELOSO, 2011).

As manifestações oculares podem surgir em 1 a 10% dos pacientes com DII. As mais incidentes são conjuntivite, uveíte anterior e episclerite. Esta última mais comum na DC (FAUCI et al., 2009).

Úlceras aftosas são as lesões orais mais comuns na DII e ocorrem em cerca de 10% dos pacientes. Estas são rasas, arredondadas com a região central fibrinosa e possuem um halo eritematoso. A doença de *Behçet* apresenta lesões similares e é um importante diagnóstico diferencial (VELOSO, 2011).

4.7 DIAGNÓSTICO

A Doença de Crohn apresenta-se de forma heterogênea e inclui uma variedade de complexos fenotípicos subdivididos e classificados de acordo com a idade ao diagnóstico, localização e comportamento da doença (VAN ASSCHE et al., 2010a). No passado, o intervalo médio para diagnóstico da doença de Crohn era de 3,3 anos desde o início dos sintomas, mas com a melhora dos métodos de investigação e com uma maior conscientização sobre a doença, estudos recentes descreveram intervalos menores do que 1 ano (FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2010).

Não existe um padrão-ouro para o diagnóstico da DC (VAN ASSCHE et al., 2010a). Desta forma, foram definidos critérios macroscópicos e microscópicos para estabelecê-lo. Os macroscópicos incluem exames físico, endoscópico, radiológico e a análise de uma peça operatória. As características microscópicas são avaliadas parcialmente na biópsia de mucosa e completamente em uma peça operatória, nas quais se constata inflamação intestinal descontínua, que pode apresentar-se inespecífica ou, em alguns casos, com granulomas não-caseosos (LENNARD-JONES; SHIVANANDA, 1997). O consenso atual é de que o diagnóstico é formado pela avaliação clínica associada a uma combinação de investigações endoscópicas, histológicas, radiológicas e/ou bioquímicas. A pesquisa genética da doença não é recomendada para diagnósticos de rotina ou para manejo da DC (VAN ASSCHE et al., 2010a).

Uma história clínica completa deve incluir detalhadamente o início dos sintomas, viagens recentes, intolerância alimentar, o uso de medicamentos e história de apendicectomia. Além disso, deve-se atentar aos fatores de risco comprovados: tabagismo, história familiar de DII e gastroenterocolite infecciosa recente. Questionamentos sobre sintomas noturnos, indícios de manifestações extraintestinais envolvendo a boca, pele, olhos, ou articulações, episódios de abscesso perianal ou fissura anal não devem ser esquecidos (VAN ASSCHE et al. 2010a).

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 diarreia, perda de peso, mal-estar, anorexia ou febre (DIGNASS et al., 2010).

O exame físico geral inclui o estado geral, frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura, hipersensibilidade abdominal ou distensão, massas palpáveis, inspeção oral, perianal e toque retal (VAN ASSCHE et al., 2010a).

Os testes laboratoriais auxiliam o diagnóstico da DC, avaliam a atividade da doença, identificam complicações e monitoram a resposta à terapia (WILKINS; JARVIS; PATEL, 2011). Os testes iniciais geralmente são a contagem de leucócitos e plaquetas, dosagem de hemoglobina e hematócrito, ureia, creatinina, enzimas hepáticas e a dosagem de PCR e VHS. Coprocultura e teste para identificação da toxina do *Clostridium difficile* devem ser considerados (STANGE et al., 2006). Deve-se também checar por sinais de desidratação, desnutrição ou má-absorção (VAN ASSCHE et al., 2010a).

A concentração fecal de lactoferrina e calprotectina refletem a migração neutrofílica através da mucosa intestinal inflamada. Ambas são estáveis, resistentes à degradação e podem ser mensuradas nas fezes. São úteis para identificar a inflamação intestinal e possuem um valor preditivo positivo de 90% na DC com atividade inflamatória verificada endoscopicamente. A calprotectina, em particular, possui valor preditivo positivo de 85 a 90% em distinguir DII de síndrome do intestino irritável (VAN ASSCHE et al., 2010a). Um nível elevado de calprotectina fecal indica recidiva da DC, com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 90,7% (KALLEL et al., 2010). A alfa-1-antitripsina fecal determina a atividade da doença e, quando utilizada como clearance de 72 horas, constitui método útil para quantificação da perda proteica (CARDOZO; SOBRADO, 2012).

A presença de anticorpos contra *Escherichia coli* nas proteínas da membrana extracelular e de ASCA é sugestiva de DC, enquanto que o anticorpo anticitoplasma do neutrófilo (ANCA) é mais sugestivo de RCUI (ZHOLUDEV et al., 2004). O ASCA está presente em 40 a 70% dos pacientes com DC e em menos de 15% dos

pacientes com RCUI. O ANCA está presente em 20% dos pacientes com DC e em 55% dos pacientes com RCUI (GOLDMAN; SCHAFER, 2011).

Anemia e trombocitose são as alterações mais encontradas nos pacientes com DC. A PCR e o VHS sucedem a fase aguda da resposta à inflamação, além disso, a PCR está bem correlacionada com a atividade da doença, visto que sua meia vida é de 19 horas (VAN ASSCHE et al., 2010a).

Os testes sorológicos disponíveis atualmente podem ser usados para complementar o diagnóstico, pois a precisão dos melhores disponíveis, ASCA e ANCA não os torna susceptíveis para o uso rotineiro de diagnóstico e ainda não estão comprovados para uso na diferenciação de DC e RCUI, o mesmo ocorre com marcadores recém-descritos, como anti-OmpC e CBir1 (BOSSUYT, 2006; REESE et al., 2006).

Outros testes podem avaliar complicações comuns da doença, entre eles a dosagem de ferro sérico, ferritina, capacidade total de ligação do ferro, vitamina B12, ácido fólico, albumina, cálcio e vitamina D (WILKINS; JARVIS; PATEL, 2011).

A colonoscopia com múltiplos fragmentos para biópsia é considerada de primeira linha para o diagnóstico de colite e deve ser complementada com a ileoscopia, alcançada em torno de 85% dos pacientes submetidos à colonoscopia, aumentando o número de diagnósticos de DC em pacientes que apresentam sintomas de DII (VAN ASSCHE et al., 2010a). 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. A presença de pequenas úlceras na válvula ileocecal em um indivíduo sintomático é altamente sugestiva de DC. Os pacientes jovens podem apresentar ulceração aftosa benigna relacionada com hiperplasia linfoide (RAMESHSANKER; AREBI, 2012).

O material da biópsia deve ser retirado da mucosa ulcerada, bem como da mucosa normal adjacente, a fim de demonstrar o fenômeno salteado (RAMESHSANKER; AREBI, 2012). 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 (CARDOZO; SOBRADO, 2012).

Um estudo prospectivo cego avaliou o uso de vídeo-cápsula endoscópica (VCE) para diagnóstico de DC, que se demonstrou superior na detecção da doença no intestino delgado de pacientes que não apresentavam diagnóstico em estudos radiográficos e tomográficos computadorizados (ELIAKIM et al., 2004). Entretanto, há um risco de retenção da cápsula em estenoses, que pode necessitar de intervenção cirúrgica (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Retenção da VCE tem sido relatada em até 13% dos pacientes com DC (CHEIFETZ et al., 2006); logo, recomenda-se a utilização de enterografia por tomografia computadorizada (TC) ou por ressonância nuclear magnética (RNM) na avaliação de seguimento do curso da doença e para averiguar pequenas estenoses intestinais não visualizadas em outros exames (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

A enterografia por TC ou enterotomografia e a enterografia por RNM ou enterorressonância (Figuras 3 e 4) são as técnicas que possuem maior acurácia diagnóstica na detecção de envolvimento intestinal e de lesões penetrantes na DC. Estas duas técnicas de imagem são o padrão atual para a avaliação do intestino delgado e ambas podem estabelecer a extensão e atividade da DC (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Ambas são altamente recomendadas na DC complicada, pois possuem alta acurácia na detecção de fístulas, abscessos e fleimões (DIGNASS et al., 2010). A enterotomografia pode ser preferida para abscessos intra-abdominais, já a enterorressonância é mais recomendável nos abscessos perineais e nas estenoses (GOLDMAN; SCHAFER, 2011). 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 (DIGNASS et al., 2010)

Em serviços que não dispõem de TC ou RNM, 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 (HENDRICKSON; GOKHALE; CHO, 2002).

A ultrassonografia transabdominal também pode ser utilizada como técnica adicional para avaliação da inflamação intestinal, em particular em doenças limitadas ao íleo, que são melhor visualizadas ao utilizar-se contraste (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).



Figura 3 – Enterotomografia demonstrando inflamação e espessamento do íleo em paciente com DC.
Fonte: WILKINS; JARVIS; PATEL (2011).

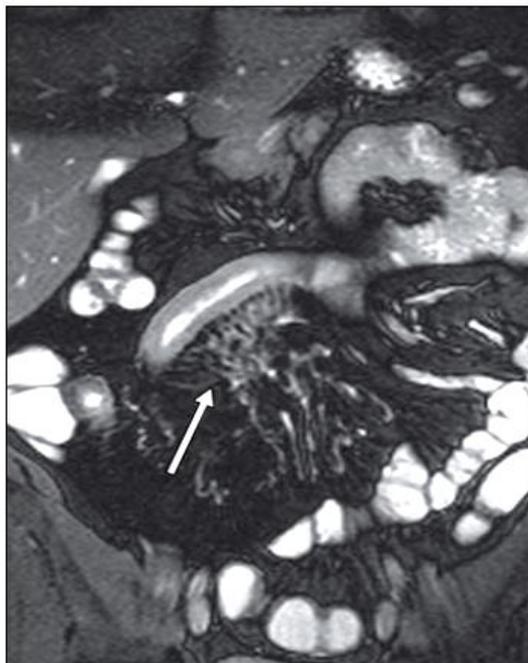


Figura 4 – Enteroressonância indicando ingurgitamento da vascularização mesentérica ao redor do íleo distal inflamado formando o sinal do pente.

Fonte: SINHA et al. (2011).

Para um diagnóstico confiável da DC, a história clínica, exame físico, exames laboratoriais, endoscópicos e de imagem devem ser complementados com a identificação de características microscópicas da doença, através de múltiplas biópsias colhidas de cinco sítios distribuídos pelo cólon, incluindo o reto e o íleo. Inflamações focais descontínuas contendo linfócitos e plasmócitos, inflamação crônica desigual, distorções descontínuas das criptas e granulomas são as características microscópicas que, em geral, auxiliam o diagnóstico de DC (VAN ASSCHE et al., 2010a).

Algumas doenças cursam com sintomas semelhantes à DC e devem ser consideradas para diagnóstico diferencial: síndrome do intestino irritável, doenças de fundo imunológico (outras colites e em particular RCUI), medicamentos (especialmente anti-inflamatório não esteroideal), 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 (FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2010).

4.8 DETERMINANDO A ATIVIDADE DA DOENÇA DE CROHN

Definir a atividade da DC é uma tarefa complexa, uma vez que esta possui diversos padrões heterogêneos de apresentação, localização e complicações, além da coexistência de sintomas de síndrome do intestino irritável em alguns casos. Ainda não se definiu um indicador clínico da doença que possa ser considerado padrão-ouro (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Entretanto, pode-se utilizar o índice de atividade da DC (VILELA et al., 2012), que é um escore baseado na soma de produtos obtidos a partir de itens que combinam sintomas subjetivos, achados objetivos ao exame físico e testes laboratoriais (Tabela 4).

Tabela 4 - Índice de Atividade da Doença de Crohn

| Variável | Escala | Peso |
|---|---|---------|
| Fezes líquidas ou muito moles | Contagem das fezes somadas por 7 dias | 2 |
| Dor abdominal | Soma de 7 dias classificando-as em: 0 = nada, 1 = suave, 2 = moderada, 3 = grave | 5 |
| Bem-estar geral | Soma de 7 dias classificando-os em: 0 = sentindo-se bem, 1 = levemente abaixo do normal, 2 = mal, 3 = muito mal, 4 = horrível | 7 |
| Manifestações de doença extraintestinal | Presença de qualquer item abaixo durante os 7 dias: a. Artrite ou artralgia b. Lesões na boca ou pele, incluindo pioderma gangrenoso, eritema nodoso e estomatite aftosa c. Irite ou uveíte d. Fissura anal, fístula ou abscesso perirretal. e. Outra fístula externa f. Febre > 37,8°C | 20 cada |
| Uso de opióides para diarreia | 0 = não, 1 = sim | 30 |
| Massa abdominal | 0 = não, 2 = questionável, 5 = definida | 10 |
| Hematócrito | Homens: 47 - hematócrito Mulheres: 42 - hematócrito | 6 |
| Porcentagem do peso corporal abaixo do padrão | $100 \times [1 - (\text{peso corporal}/\text{peso corporal padrão})]$ | 1 |

Legenda: Para calcular o IADC, a escala é multiplicada pelos pesos de cada variável e então, todos os 8 itens são somados.

Fonte: BEST et al. (1976).

Considera-se em remissão quando o paciente é assintomático e não apresenta sequelas inflamatórias sintomáticas e, em geral, possuem IADC < 150. Vale ressaltar que os pacientes que fazem uso de corticoterapia para alcançar um bem-estar clínico não são considerados em remissão, visto que possuem maior potencial

de efeitos colaterais. Indivíduos com IADC entre 150 – 220 possuem doença leve a moderada e devem ser acompanhados em ambulatório. Pacientes com doença moderada a grave possuem IADC entre 220 – 450 e, em geral, apresentam sintomas mais proeminentes como febre, perda de peso, dor abdominal, náuseas e vômitos, sem sinais de obstrução intestinal, ou anemia importante. Aqueles com IADC > 450 possuem DC extremamente grave, os quais permanecem sintomáticos mesmo em terapia biológica e uso de corticoides ambulatorialmente (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009; VILELA et al., 2012).

O Índice de Harvey – Bradshaw (Tabela 5) também pode ser utilizado para diferenciação entre doença ativa e em remissão, sendo considerado mais simples que o IADC e possui uma boa correlação com o mesmo. Seu uso pode permitir a avaliação da atividade da DC em ensaios clínicos de longo prazo e facilitar a padronização destes índices (VERMEIRE et al., 2010). O IHB é atualmente mais utilizado e preconizado pelo Ministério da Saúde, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn (BRASIL, 2010).

Tabela 5 – Índice de Harvey – Bradshaw

| Variável | Descrição | Escore |
|----------|---------------------------------------|--|
| 1 | Bem-estar geral | 0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo |
| 2 | Dor abdominal | 0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = acentuada |
| 3 | Número de evacuações líquidas por dia | 1 por cada evacuação |
| 4 | Massa abdominal | 0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa |
| 5 | Complicações | 1 por item: - Artralgia - Uveíte - Eritema nodoso - Úlceras aftosas - Pioderma gangrenoso - Fissura anal - Nova fístula - Abscesso |
| | Total | Soma dos escores das variáveis de 1 a 5 |

Fonte: HARVEY; BRADSHAW (1980)

Um paciente é considerado em remissão quando está assintomático, com IHB ≤ 4 e sem uso de corticoesteroides. Na doença leve a moderada o IHB é igual a 5, 6 ou 7 pontos. Na doença moderada a grave o IHB é igual ou maior que 8 pontos (VERMEIRE et al., 2010). Os pacientes com doença extremamente grave geralmente possuem IHB > 8 , e ausência de resposta ao tratamento ambulatorial. Ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais de obstrução intestinal, de caquexia, de irritação peritoneal ou com abscessos intra-abdominais (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Uma resposta clínica significativa equivale a uma redução de 3 ou mais pontos no IHB (VERMEIRE et al., 2010).

4.9 TRATAMENTO

Deve-se traçar um plano para o manejo clínico e/ou cirúrgico, levando em conta a atividade, a localização e o comportamento da doença, sempre discutindo-o com o paciente (DIGNASS et al., 2010). As opções terapêuticas são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância às medicações, uma vez que possuem diversos possíveis efeitos adversos. A intervenção cirúrgica é recomendada para lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas, estenoses causando obstrução, complicações supurativas, ou doença não responsiva à terapia clínica. Em geral, a evidência de melhora clínica é notada dentro das primeiras 2 a 4 semanas, e a melhora máxima deve ocorrer entre 12 e 16 semanas (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

4.9.1 Medicamentos

4.9.1.1 Aminossalicilatos

A mesalazina é formada pelo 5-aminossalicilato (5-ASA) e a sulfassalazina pelo 5-ASA associado à sulfapiridina e ambas fazem parte do grupo de aminossalicilatos orais classicamente utilizados no tratamento da DC. No entanto, a *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) declarou recentemente que os aminossalicilatos orais não são recomendados para doença leve e moderada (SANDBORN; FEAGAN; LICHTENSTEIN, 2007).

Os efeitos adversos podem ser reações alérgicas, cefaleia, náuseas, vômitos, anorexia, reações de hipersensibilidade como erupção cutânea, agranulocitose, hepatite, pancreatite, e déficit de absorção de folato (FAUCI et al., 2009).

4.9.1.2 Antibióticos

Em um ensaio clínico, apesar de não ter sido considerado melhor que placebo na indução de remissão, o uso de metronidazol obteve uma redução em 67 a 97 pontos do IADC em comparação a 1 ponto reduzido no grupo placebo (SUTHERLAND et al., 1997). O uso de ciprofloxacina demonstrou eficácia similar à mesalazina em DC ativa, com resposta de 40 a 50% dos pacientes após 6 semanas. Atualmente, os antibióticos são considerados apropriados para complicações sépticas, o supercrescimento bacteriano ou doença perianal. A terapia antimicobacteriana não possui evidência que recomende seu uso (DIGNASS et al., 2010).

4.9.1.3 Corticoesteróides

Suprimem a inflamação através do bloqueio tanto das manifestações precoces, incluindo aumento de permeabilidade vascular, vasodilatação e infiltração neutrofílica, como dos efeitos tardios, incluindo ativação de fibroblastos, neovascularização e depósito de colágeno. Também interferem nas respostas imunológicas de células T, reduzem a produção de citocinas, e interferem na produção do fator nuclear κ B (ITO; CHUNG; ADCOCK, 2006).

São considerados como efetivos na terapia de indução da remissão da DC, de acordo com dois principais estudos clínicos randomizados, o *The National Co-operative Crohn's disease Study* e o *The comparable 18 week European Co-operative Crohn's disease Study*, que demonstraram índices de 60% de remissão com uso de prednisona e de 83% com uso de metilprednisolona, respectivamente (DIGNASS et al., 2010).

Os efeitos adversos precoces, devido às doses maiores usadas para induzir a remissão da doença são: acne, face em lua cheia, edema, estrias na pele, distúrbios do humor e do sono, dispepsia ou intolerância à glicose. Os efeitos associados com

o uso prolongado são: catarata, osteoporose, necrose da cabeça femoral, miopatia e maior susceptibilidade a infecções (DIGNASS et al., 2010).

4.9.1.4 Imunomoduladores

Atuam inibindo a proliferação de linfócitos. Incluem a azatioprina, a 6-mercaptopurina, o metotrexato, a ciclosporina e o tacrolimus. A AZA e a 6-MP fazem parte do grupo das tiopurinas e são consideradas eficazes para induzir a remissão da DC ativa (DIGNASS et al., 2010; TRIANTAFILLIDIS; MERIKAS; GEORGOPOULOS, 2011) e para manter sua remissão (DIGNASS et al., 2010).

A AZA e a 6-MP têm mostrado efeito benéfico como uma terapia aditiva e também como um agente poupador no uso de corticosteroide (HANAUER; SANDBORN, 2001). Entretanto, a terapia isolada com as tiopurinas não é possível devido seu início de ação ser lento. 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 (DIGNASS et al., 2010). Os efeitos benéficos desses fármacos podem demorar de 3 a 6 meses para ter início (BRASIL, 2010), e a maior taxa de resposta foi encontrada nos estudos com mais de 16 semanas de duração (DIGNASS et al., 2010).

Os efeitos adversos das tiopurinas são náusea, febre, rash, artralgia, leucopenia, trombocitopenia, mielosupressão, hepatite, pancreatite e infecções (FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2010).

O metotrexato é menos utilizado que as tiopurinas, podendo ser útil no desescalamento de corticosteroides em pacientes dependentes, ou em pacientes refratários ao uso de corticosteroides com DC, para indução ou manutenção da remissão (TRIANAFILLIDIS; MERIKAS; GEORGOPOULOS, 2011). Porém atualmente o metotrexato é geralmente reservado para tratamento de DC ativa ou recidivante em pacientes intolerantes ou refratários ao uso de tiopurinas ou a agentes anti-TNF (FRASER, 2003).

Metotrexato não deve ser usado durante a gravidez por ser teratogênico. Os seus efeitos colaterais precoces são gastrointestinais, como náusea, vômito, diarreia e estomatite, e podem ser limitados com a prescrição de ácido fólico 5mg duas ou três vezes por dia. Em longo prazo, podem surgir hepatotoxicidade e/ou pneumonite (DIGNASS et al., 2010).

Em relação à ciclosporina, um potente imunossupressor geralmente utilizado para prevenir a rejeição em pacientes transplantados, não há um ensaio clínico randomizado e bem controlado que comprove seus benefícios na DC. Seu uso via oral em pacientes com DC refratária à corticoterapia ou corticodependentes não podem ser recomendados, assim como seu uso em curto prazo de forma intravenosa para induzir a remissão da DC ainda é discutido (DIGNASS et al., 2010).

O tacrolimus é um inibidor da calcineurina que suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de células T. Os efeitos adversos, como nefrotoxicidade, são dose-dependente e reversíveis com a redução da dose ou interrupção de seu uso. Em geral, o tacrolimus é bem tolerado e deve ser considerado como uma alternativa para os pacientes com DII que são intolerantes ou refratários aos imunossupressores convencionais (TRIANAFILLIDIS; MERIKAS; GEORGOPOULOS, 2011). Por outro lado, o seu uso na DC possui apenas estudos não controlados ou relatos de caso. Logo, a inexperiência com o uso do tacrolimus é insuficiente para recomendá-lo para uso geral na terapia da DC (DIGNASS et al., 2010).

4.9.1.5 Biológicos

Os agentes anti-TNF constituem uma estratégia terapêutica importante, principalmente em DC moderada a grave refratária ao uso de aminossalicilatos, corticoides, imunossupressores, ou em pacientes que possuam contraindicações ou intolerância ao uso destes (TRIANAFILLIDIS; MERIKAS; GEORGOPOULOS, 2011).

Antes do tratamento com infliximab ou adalimumab, principais agentes anti-TNF já estudados, é recomendado que os pacientes realizem exames de rastreamento infeccioso, como anti-HIV, HbsAg, anti-HCV, radiografia de tórax e prova tuberculínica (teste do PPD) que deverá ser negativa ou com área de endurecimento inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (acima de 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia desta doença. Os pacientes devem ser monitorizados e orientados a procurar atendimento na eventualidade de surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza (BRASIL, 2010).

O infliximab, um anticorpo anti-TNF monoclonal quimérico, se liga ao TNF com elevada afinidade, neutralizando assim sua atividade (HANAUER et al., 2002). A droga é administrada por via intravenosa diluída em 250 ml de soro fisiológico 0,9% e a infusão dura duas horas. Sua apresentação é frasco-ampola com 100mg. O uso do infliximab 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 nas semanas zero, 2 e 6. Para manutenção da remissão, o paciente deve receber infusões de 5mg/kg a cada oito semanas (CARDOZO; SOBRADO, 2012).

O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante do tipo IgG1. Este se liga com elevada afinidade e especificidade com o TNF humano solúvel. É de administração subcutânea e cada seringa é pré-preenchida com 40mg. O uso do adalimumab está indicado aos pacientes com DC moderada a grave, refratários à terapia convencional, bem como aos pacientes que tiveram falha com o infliximab (CARDOZO; SOBRADO, 2012). A dose na terapia de indução da remissão é 160mg na semana 0, seguida por 80mg na semana 2. Na terapia de manutenção da remissão preconiza-se o uso de 40mg a cada duas semanas (COLOMBEL et al., 2007).

O certolizumab pegol é um fragmento Fab de um anticorpo anti-TNF peguilado, também com comprovada eficácia clínica. Diversos ensaios clínicos demonstraram a eficácia destes agentes biológicos para o manejo da DC ativa, com exceção dos

pacientes com sintomas obstrutivos, nos quais o uso de agentes anti-TNF deve ser cauteloso (DIGNASS et al., 2010).

Outras terapias biológicas estão sendo estudadas, sendo os agentes chamados de moléculas seletivas antiadesão, ou anti-integrinas, a classe mais promissora. Uma delas é o natalizumab, um anticorpo monoclonal contra alfa-4 integrinas, que inibe a adesão e migração leucocitária para os tecidos inflamados. Existem outras terapias como o Fontolizumab, um anticorpo monoclonal contra interferon- γ , com eficácia apresentada em alguns estudos, mas ainda dependente de maiores informações e estudos clínicos para avaliar seu uso na doença de Crohn (DIGNASS et al., 2010).

Os efeitos adversos dos agentes biológicos são diversos e geralmente provém da imunomodulação causada por estas medicações. Incluem infecções do trato respiratório superior, tuberculose disseminada, infecções fúngicas e podem ser mais graves, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva, possível efeito do uso de natalizumab (FELDMAN; FRIEDMAN; BRANDT, 2010).

No caso do infliximab, o anti-TNF mais amplamente utilizado, podem haver reações agudas à infusão da medicação, como temperatura maior que 37,8°C, calafrios ou tremores, prurido, rash, rubor, urticária ou angioedema, dispneia, dor torácica, chiados ou estridores, hipotensão clínica com palidez, sudorese, síncope, pressão arterial menor que 90/60 mmHg ou hipotensão sistólica ortostática com redução maior que 20 mmHg. Manifestações tardias de reações infusionais também podem surgir e são mialgia, artralgia, temperatura maior que 37,8 °C, mal-estar e erupções cutâneas (SANDBORN et al., 2007a). O desenvolvimento de linfoma não-hodgkin é, atualmente, um evento adverso preocupante e sua taxa de incidência em pacientes em terapia com anti-TNF associado a AZA ou 6-MP é 3,2 vezes maior que na população de base (SIEGEL, 2010).

4.9.2 Tratamento da Doença Aguda / Indução da Remissão

Na prática, o manejo clínico é feito segundo a atividade, a localização, o comportamento da doença – inflamatória, fistulizante ou estenosante, a resposta a medicações prévias e as manifestações extraintestinais, e possui como objetivo induzir e manter a remissão da doença, definida por um IADC menor que 150 (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2011).

4.9.2.1 Doença de Crohn Leve a Moderada

O tratamento inicial da doença colônica ou íleocolônica pode ser realizado com sulfassalazina 3-6 g/dia, sendo possível começar com 500 mg/dia por via oral e aumentar gradativamente a dose de acordo com a tolerância do paciente. Se houver intolerância por efeitos adversos, pode-se utilizar mesalazina 4 g/dia por via oral. Na doença ileal, deve-se utilizar um corticosteroide, pois são mais eficientes que a mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos no íleo, em relação ao placebo (BRASIL, 2010). Nestes casos o uso de budesonida 9 mg/dia por via oral é considerado a terapia primária, por ser mais eficaz e seguro que ambos placebo e mesalazina (DIGNASS et al., 2010; LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Aqueles que não obtiverem resposta clínica significativa após seis semanas devem ser tratados para doença moderada a grave (BRASIL, 2010). Também na doença ileocecal, o uso de metronidazol ou ciprofloxacina, associados ou não à mesalazina, não é recomendado, pois os efeitos colaterais são comuns (DIGNASS et al., 2010).

4.9.2.2 Doença de Crohn Moderada a Grave

Estes pacientes devem ser tratados com prednisona 40-60 mg/dia até a resolução dos sintomas e recomeço do ganho de peso, em geral entre 7 a 28 dias após o início

do tratamento. O uso de altas doses de prednisona ou de metilprednisolona 1 mg/kg para ambos, têm taxas de resposta de 80% a 90% (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). A dose do corticosteroide pode ser reduzida gradativamente, de 5-10 mg/semana até a dose de 20 mg e, em seguida, 2,5-5 mg/semana até suspender o tratamento, para evitar uma reagudização da doença e/ou insuficiência adrenal. A AZA 2-2,5 mg/kg/dia em dose única também é eficaz na indução da remissão da doença. Em pacientes esteroide-dependentes, aqueles nos quais não se consegue reduzir a dose sem que haja recidiva dos sintomas, pode-se administrar a AZA de forma concomitante, pois sua ação demora de 3 a 6 meses. Se houver falha ou intolerância, o metotrexato pode ser utilizado. Em pacientes refratários, intolerantes ou com contraindicação ao uso de corticosteroides, azatioprina ou metotrexato, podem ser utilizados os anticorpos anti-TNF infliximab 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 ou adalimumab 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 (BRASIL, 2010).

O estudo ACCENT I avaliou 573 pacientes com IADC de no mínimo 220 pontos e demonstrou que o uso programado de infliximab é mais eficaz que uma única infusão, utilizando 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 para indução e uma dose de 5 a 10 mg/kg a cada 8 semanas para manutenção da remissão da DC. 335 (58%) pacientes responderam à primeira infusão de infliximab dentro de 2 semanas (HANAUER et al., 2002).

No estudo CLASSIC-I, feito para avaliar e definir a dose e indução da remissão da DC, foi alcançada remissão em 18%, 24% e 36% dos pacientes nos grupos que receberam adalimumab nas semanas 0 e 2, as doses de 40/20 mg, 80/40 mg e 160/80 mg, respectivamente, comparados a 12% no grupo placebo (HANAUER et al., 2006).

O certolizumab pegol 400 mg via subcutânea também é eficaz na indução e manutenção de resposta clínica e em remissões da DC (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). A monoterapia com infliximab ou combinada com azatioprina é mais eficaz do que o uso apenas da AZA no tratamento desses pacientes com DC moderada a grave que obtiveram falha em manter a remissão com a retirada dos corticoesteroides (COLOMBEL et al., 2010).

A terapia com anti-TNF deve ser suspensa se não houver resposta após duas doses, definida por uma redução de pelo menos 3 pontos no índice de Harvey-Bradshaw (BRASIL, 2010). Deve-se ponderar os riscos com a terapia anti-TNF, sendo indicada para pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e com 3 a 4 episódios de fezes diarreicas por dia, correspondendo a um IHB de 8 ou mais (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2011). A terapia com infliximab é geralmente bem tolerada; entretanto, suas infusões estão associadas com reações de hipersensibilidade agudas e tardias. Sua infusão deve ser realizada por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão de um profissional de enfermagem (BRASIL, 2010). Outro evento adverso inclui o desenvolvimento de anticorpos contra o infliximab e sua presença está associada a um maior risco de reações adversas à infusão e uma resposta menos eficaz à medicação, porém se o paciente for previamente tratado com corticosteroides ou AZA, a probabilidade é diminuída (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

Pacientes com infecções ou abscessos requerem antibioticoterapia adequada e/ou drenagem percutânea ou cirúrgica, conforme mais adequado (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

Entre 50% a 80% dos pacientes necessitarão de cirurgia em algum momento da evolução da DC. Os principais motivos são estenoses sintomáticas, refratariedade ao manejo clínico e complicações como fístulas e doença perianal (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2011). Em pacientes com doença colônica agressiva, por vezes associada à sepse perianal, é necessário avaliar cirurgia antes que se possa iniciar a terapia com anti-TNF de forma segura (DIGNASS et al., 2010).

4.9.2.3 Doença de Crohn Grave a Fulminante

Em geral são pacientes sintomáticos, apesar da introdução de corticoterapia oral ou um anti-TNF, ou aqueles apresentando febre alta, vômitos frequentes, sinais de

obstrução intestinal, dor à descompressão abdominal sugerindo irritação peritoneal, caquexia ou evidência de algum abscesso e devem ser hospitalizados para tratamento. Deve-se avaliar a necessidade de cirurgia para os pacientes com obstrução intestinal, e também aqueles com massa abdominal dolorosa, nos quais é necessário excluir a presença de abscesso através de uma ultrassonografia transabdominal, RNM ou TC. Na presença de um abscesso está indicada a drenagem percutânea e antibioticoterapia (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Na ausência, o paciente deve receber terapia de suporte com reidratação, transfusões e suporte nutricional se clinicamente indicado. Inicia-se hidrocortisona 100 mg intravenosa de 8 em 8 horas, se não houver contraindicação. Após melhora clínica pode-se substituir o corticosteroide parenteral por 40-60 mg de prednisona via oral, e então assume-se a conduta de doença moderada a grave (BRASIL, 2010). Suporte nutricional através da alimentação elementar ou hiperalimentação parenteral é indicado, após 5 a 7 dias, para os pacientes que estão inaptos a manter sua necessidade nutricional adequada (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

Pode-se associar azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia por via oral ou metotrexato 15 mg/semana por via subcutânea, principalmente em pacientes com recaída precoce dos sintomas. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica (BRASIL, 2010). Pacientes que não responderem ao corticosteroide parenteral podem reagir com o uso de ciclosporina intravenosa, apesar de não existir estudos controlados ou dados de dose-resposta. Também não há estudos controlados sobre o uso de infliximab, adalimumab, ou certolizumab pegol no tratamento da DC grave a fulminante (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

4.9.2.4 Doença de Crohn Perianal e Fistulizante

As complicações perianais podem estar presentes em até 54% dos pacientes com DC (KEIGHLEY; ALLAN, 1986). Fístulas perianais foram observadas em 12% dos pacientes com DC ileal isolada, 15% com doença íleo-colônica, 41% com doença

colônica sem acometimento retal, e 92% com DC colônica com envolvimento retal (HELLERS et al., 1980).

Nas fístulas perianais simples assintomáticas a conduta pode ser expectante. Se sintomática, a presença de um abscesso perianal deve ser descartada e, se encontrado, indica drenagem cirúrgica de urgência como primeiro passo. Pode-se acrescentar antibioticoterapia com metronidazol 750-1500 mg/dia ou ciprofloxacino 1000 mg/dia. O uso de AZA ou 6-MP é a segunda opção e, infliximab, a terceira (VAN ASSCHE et al., 2010b).

Nas fístulas perianais complexas, a identificação e drenagem de abscessos encontrados é ainda mais importante. Se houver DC luminal ativa associada, deve ser tratada em conjunto com o manejo cirúrgico apropriado da fístula. Apesar da carência de estudos controlados, a antibioticoterapia com metronidazol e/ou ciprofloxacino pode ser usada como primeira linha, e pode ser associada à drenagem cirúrgica apropriada e à AZA, se não houver contraindicações, como uma estratégia de manutenção. A terapia anti-TNF com infliximab ou adalimumab deve ser usada como segunda opção de tratamento e advogada em associação à terapia cirúrgica (VAN ASSCHE et al., 2010b). O uso de infliximab em fístulas perianais simples ou complexas, na dose de 5 mg/kg, nas semanas 0, 2 e 6 induziu o fechamento completo em 55% dos casos (PRESENT, 1999).

No estudo ACCENT II houve uma resposta inicial de 69,1% dos pacientes com fístula retovaginal ao infliximab em 14 semanas, que então foram randomizados para receber 5 mg/kg a cada 8 semanas, ou placebo. Dentre todos os pacientes randomizados, 44,8% de todas as fístulas avaliadas estavam fechadas na semana 14. Nos pacientes que responderam à terapia inicial, 72,2% das fístulas retovaginais estavam fechadas na semana 14 (SANDS et al., 2004a, 2004b).

4.9.2.5 Estratégia “*Step-Up*” versus “*Top-Down*”

A disponibilidade atual de medicamentos potentes, de ação mais rápida e capazes de manter a remissão clínica, põe em questão a necessidade ou não de introduzir esses fármacos como tratamento inicial. Sua introdução precoce 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 (DIGNASS et al., 2010).

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 infliximab não mostrou diferença significativa na ocorrência de infecções graves, doenças malignas ou mortalidade (DIGNASS et al., 2010).

No entanto, é preciso aperfeiçoar o tempo de tratamento e os candidatos para a abordagem “*top-down*”, uma vez que ainda há incertezas sobre a segurança e os benefícios a longo-prazo da introdução precoce de biológicos, já que a maioria dos ensaios clínicos foi de curto prazo, com cerca de 30% dos pacientes tratados além do necessário. Pacientes graves aparentemente se beneficiariam do esquema mais agressivo. Porém, há que se considerar a indicação em pacientes que poderiam se beneficiar da terapia *step-up*, antes de entrar em contato com os fármacos biológicos mais potentes (DIGNASS et al., 2010).

4.9.3 Tratamento de Manutenção

Para pacientes que obtenham a remissão clínica da doença, deve-se considerar o tratamento de manutenção. É improvável que em pacientes tratados com corticoterapia na indução medicamentosa da remissão permaneçam por mais de 1 ano sem necessitar de tratamento de manutenção. Pacientes jovens com doença colônica e tabagistas estão sob maior risco de tornar-se corticodependentes (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

Para prevenção de recorrências, pode-se iniciar a manutenção com azatioprina. Os corticoesteroides não devem ser usados como terapia de manutenção (BRASIL, 2010). Sulfassalazina e mesalazina não são benéficos para manutenção da remissão clínica. A budesonida na dose de 6 mg/dia reduz o tempo de reativação da doença ileal e/ou do cólon direito em 3 e 6 meses, porém não possui benefícios na manutenção da DC após este período; seu uso não é indicado. Azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato possuem benefício comprovado como tratamento de manutenção após indução com corticoesteroides (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009); com ou sem associação de agentes anti-TNF (DIGNASS et al., 2010).

Cirurgia deve ser sempre considerada uma opção em pacientes com recaída de doença localizada e em corticodependentes. Em pacientes com doença extensa, o uso de azatioprina é recomendado para manutenção (DIGNASS et al., 2010). A azatioprina e o metotrexato também podem ser utilizados para manutenção em pacientes com remissão induzida por terapia anti-TNF (BRASIL, 2010).

A terapia de manutenção com infliximab, adalimumab, certolizumab pegol e natalizumab é eficaz (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Monoterapia com infliximab ou associado à azatioprina é mais eficaz que AZA isolada para manutenção dos pacientes com DC moderada a grave que falharam na resposta à mesalazina ou corticoesteroides (COLOMBEL et al., 2010).

Metronidazol, mesalazina, azatioprina e 6-mercaptopurina ou infliximab podem ser utilizados após ressecções ileocolônicas para reduzir a probabilidade de recorrência dos sintomas, enquanto corticoesteroides convencionais e budesonida na dose de 6 mg/dia não são indicados (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

É importante avaliar a adesão ao tratamento em pacientes recebendo AZA ou 6-MP que apresentarem recaída da doença, e a dose das medicações deve ser otimizada. A troca da terapia de manutenção para metotrexato ou um anti-TNF, além de cirurgia, devem ser consideradas opções na doença localizada. Se a remissão for alcançada com terapia anti-TNF, o seu uso como manutenção deve ser considerado. A duração do tratamento de manutenção com azatioprina deve ser discutida com o paciente, porém após 4 anos sua interrupção deve ser avaliada (DIGNASS et al., 2010). O tratamento com medicações anti-TNF e com metotrexato pode ser continuado na evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos, marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo ser reavaliados a cada 12 meses (BRASIL, 2010; DIGNASS et al., 2010).

O uso de ácidos graxos ômega 3 na manutenção da DC permanece controverso, por conta da falta de resultados positivos verificados na literatura. Não há evidência de que a suplementação nutricional via enteral também seja eficaz. Da mesma forma, os probióticos, como *E. coli Nissle 1917*, *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus GG* não são benéficos na manutenção da DC (DIGNASS et al., 2010).

A despeito da DC fistulizante perianal, a grande maioria dos autores acredita que o tratamento de manutenção após o fechamento das fístulas deve ser indicado. As drogas preferenciais são azatioprina ou 6-mercaptopurina, infliximab ou adalimumab por pelo menos um ano. Em casos que haja falha no uso de anti-TNF, AZA ou 6-MP ou metotrexato associados a antibióticos devem ser a primeira escolha. Nos casos de doença grave pode-se realizar uma ostomia e rapidamente melhorar a qualidade de vida do paciente (VAN ASSCHE et al., 2010b).

5 DISCUSSÃO

O manejo clínico é feito segundo a atividade, a localização, o comportamento da doença: inflamatório, fistulizante ou estenosante, à resposta a medicações prévias e às manifestações extraintestinais, e possui como objetivo induzir e manter a remissão da doença, definida por um IHB ≤ 4 , ausência de sintomas e uso de corticoesteroides (VERMEIRE et al., 2010); ou por um IADC menor que 150 (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2011).

O tratamento da DC leve a moderada ativa com acometimento colônico ou ileocolônico pode ser iniciado com sulfassalazina até atingir a dose alvo de 3-6 g/dia. Em caso de intolerância à medicação, pode-se utilizar mesalazina 4 g/dia por via oral (BRASIL, 2010). Na doença ileal deve-se utilizar budesonida 9 mg/dia por via oral, pois é mais eficaz e segura que a mesalazina (DIGNASS et al., 2010; LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Se não houver resposta clínica significativa ao tratamento após 6 semanas, preconiza-se tratar como DC moderada a grave (BRASIL, 2010). A ECCO declarou recentemente que os aminossalicilatos orais não são recomendados para DC leve e moderada. Logo, há conflito nos dados sobre a eficácia dos aminossalicilatos orais em doença de Crohn ativa (SANDBORN; FEAGAN; LICHTENSTEIN, 2007).

Na DC moderada a grave ativa institui-se corticoterapia com prednisona ou metilprednisolona 1 mg/kg/dia via oral até a resolução dos sintomas e ganho de peso (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Neste momento está indicada a redução gradativa da dose de corticoesteróide em 5-10 mg/semana até a dose de 20 mg, e prosseguir com redução de 2,5-5 mg/semana até suspender o tratamento. Uma segunda opção é a AZA 2-2,5 mg/kg em dose única. Em pacientes corticodependentes deve-se associar AZA e aguardar pelo menos 3 meses para iniciar a retirada dos corticoesteroides, pois a ação da AZA leva cerca de 3 a 6 meses para se estabelecer. Se ainda houver falha terapêutica, o infliximab 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 ou o adalimumab 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 podem ser prescritos (BRASIL, 2010). A monoterapia com infliximab ou combinada

com AZA é mais eficaz que o uso apenas de AZA em pacientes esteroide-dependentes (COLOMBEL et al, 2010).

Em pacientes com DC grave a fulminante deve-se avaliar a necessidade de cirurgia para os quadros de obstrução intestinal, ou aqueles com massa abdominal dolorosa, nos quais é necessário excluir a presença de abscesso através de uma ultrassonografia transabdominal, RNM ou TC. Na presença de um abscesso está indicada a drenagem percutânea e antibioticoterapia (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Descartadas as possíveis complicações, o paciente deve receber suporte com reidratação, transfusões e suporte nutricional se indicados. A indução da remissão é feita com hidrocortisona 100 mg intravenosa de 8 em 8 horas até a melhora clínica, se não houver contraindicação. Pode-se associar AZA 2-2,5 mg/kg/dia por via oral, ou metotrexato 15 mg/semana por via subcutânea, principalmente em pacientes com recaída precoce dos sintomas. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica (BRASIL, 2010). Na ausência de resposta ao corticosteroide parenteral, o uso de ciclosporina intravenosa pode ser uma alternativa eficaz, apesar de não existirem estudos controlados ou dados de dose-resposta. Também não há estudos controlados sobre o uso de infliximab, adalimumab, ou certolizumab pegol no tratamento da DC grave a fulminante (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

Na DC perianal e fistulizante com fístulas perianais simples assintomáticas a conduta pode ser expectante. Se sintomática, a presença de um abscesso perianal deve ser descartada e, se encontrado, indica drenagem cirúrgica de urgência como primeiro passo. Pode-se acrescentar antibioticoterapia com metronidazol 750-1500 mg/dia ou ciprofloxacino 1000 mg/dia. O uso de imunomoduladores ou de biológicos é outra opção ao tratamento (VAN ASSCHE et al., 2010b).

Nas fístulas perianais complexas, além da identificação e drenagem de abscessos, a presença de DC luminal ativa associada deve ser tratada em conjunto com o manejo cirúrgico apropriado da fístula. A antibioticoterapia com metronidazol e/ou ciprofloxacino pode ser usada como primeira linha, porém deve estar associada à drenagem cirúrgica apropriada e à AZA, se não houver contraindicações, como uma estratégia de manutenção. A terapia anti-TNF com infliximab ou adalimumab deve

ser usada como segunda opção de tratamento e advocada em associação à terapia cirúrgica (VAN ASSCHE et al., 2010b).

Para definir a medicação de escolha para a manutenção da remissão da DC deve-se analisar sua apresentação inicial, frequência e gravidade das crises, a extensão da doença, e a eficácia e tolerância ao tratamento previamente utilizado como terapia de indução ou manejo da remissão. Os sinais biológicos e endoscópicos de inflamação e o potencial de complicações também devem ser avaliados, assim como os fatores logísticos e sociais relacionados à opção de tratamento, devendo ser discutidos com o paciente (DIGNASS et al., 2010).

A manutenção de remissões clínicas da doença de Crohn demonstrou reduzir hospitalizações e a necessidade de cirurgia por mais de um ano, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (LICHTENSTEIN et al., 2005).

A sulfassalazina e a mesalazina não possuem benefícios consistentes na manutenção da DC após tratamento de indução, portanto seu uso não é recomendado. O uso de AZA 2-2.5 mg/kg/dia ou 6-MP 1-1.5 mg/kg/dia é considerado eficaz na manutenção da remissão da DC, inclusive em pacientes corticodependentes (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009; DIGNASS et al., 2010) e, segundo Lémann et al. (2005), a manutenção com uso contínuo de azatioprina apresenta maior benefício que sua retirada após remissão e deve ser mantida por pelo menos 3,5 anos.

Os pacientes em uso de AZA / 6-MP devem ser monitorizados com hemograma completo semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente, pelo risco de leucopenia, trombocitopenia e linfoma (BRASIL, 2010). O uso de metotrexato 15 mg/semana via intramuscular para manutenção da DC é eficaz em pacientes que utilizaram-no para induzir a remissão (FEAGAN et al., 2000).

Uma revisão sistemática da base de dados Cochrane demonstrou que o uso da budesonida para a manutenção da remissão da DC induzida por cirurgia ou medicamentos na dose de 6 mg/dia não foi mais eficaz que placebo para

manutenção da remissão aos 3, 6 ou 12 meses. Não foram encontradas diferenças na eficácia das formulações de budesonida, doses ou remissão cirúrgica ou medicamentosa da doença (BENCHIMOL et al., 2009). Em suma, o uso de corticosteroides incluindo a budesonida não é recomendado para a manutenção da remissão induzida por medicamentos na doença de Crohn. Seu uso em longo prazo está associado com efeitos adversos inaceitáveis, especialmente osteoporose (DIGNASS et al., 2010; LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009).

Para pacientes com doença extensa, o uso de azatioprina é recomendado para manutenção da remissão. Em pacientes que são corticodependentes, deve-se utilizar terapia com tiopurinas ou metotrexato, com ou sem anti-TNF, lembrando que opções cirúrgicas devem sempre ser consideradas e discutidas (DIGNASS et al., 2010).

Um estudo randomizado aberto, comumente chamado de *Step Up/Top Down*, comparou duas estratégias em 133 pacientes diagnosticados com DC que não tinham recebido corticosteroides, tiopurinas ou anti-TNF. O grupo 1 recebeu terapia imunossupressora precoce (*Top Down*) com infliximab 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, com azatioprina e um tratamento adicional com infliximab e, se necessário, corticosteroides. O grupo 2 recebeu o tratamento convencional (*Step up*) com corticosteroides, seguidos de corticosteroides e azatioprina em pacientes que apresentaram relapso, e infliximab, se necessário. Na semana 26, 60% dos 65 pacientes do grupo 1 estavam em remissão da DC livre de corticosteroides e de cirurgias, comparados a 36% dos 64 pacientes do grupo 2. Na semana 52 os índices correspondentes eram 61% dos 65 pacientes do grupo 1 e 42% dos 64 pacientes do grupo 2. Em suma, o estudo demonstrou que a introdução precoce de azatioprina combinada com infliximab (*Top Down*) nos meses seguintes ao diagnóstico proporciona maiores taxas de sucesso na remissão da DC em pacientes que nunca receberam corticoterapia, maior intervalo sem reativação da doença, menor corticodependência, redução mais rápida dos sintomas clínicos, dos níveis de PCR e otimiza a cicatrização da mucosa (D'HAENS et al., 2008).

O estudo SONIC estabeleceu que o tratamento com infliximab e azatioprina é mais eficaz que infliximab isolado para manutenção da remissão livre de corticosteroides em pacientes em um estágio precoce da DC (COLOMBEL et al., 2010).

Os pacientes que apresentarem recaída em tratamento com doses normais de AZA e 6-MP podem ter a dose aumentada para > 2.5 mg/kg/dia e > 1.5 mg/kg, respectivamente, desde que não ocorra leucopenia. Também pode ser utilizado metotrexato ou associar terapia anti-TNF (DIGNASS et al., 2010).

Para remissão alcançada por indução com um agente anti-TNF, deve-se considerar manter a medicação também como tratamento de manutenção. Vale ressaltar que a associação de infliximab com azatioprina é mais eficaz em manter a remissão livre de corticosteroides em pacientes que não tenham recebido estas medicações previamente, porém se já estiverem sido expostos e falhado, não há maiores benefícios clínicos (DIGNASS et al., 2010).

Há evidência de que infliximab, adalimumab e certolizumab pegol são efetivos para manutenção da remissão em pacientes com doença de Crohn luminal que apresentem resposta à terapia de indução com estes medicamentos (DIGNASS et al., 2010).

Os estudos ACCENT I e ACCENT II demonstraram que o uso regular de infliximab tem sido eficaz em manter remissões na DC luminal e na fistulizante (HANAUER et al., 2002; SANDS et al., 2004b). A infusão de infliximab a cada 8 semanas como terapia de manutenção é mais efetiva e menos imunogênica que doses episódicas e tem sido associada com cicatrização prolongada da mucosa, uma importante meta com menor utilização de medicamentos e melhora da qualidade de vida do paciente (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). Uma análise recente dos dados do estudo ACCENT I demonstrou que o tratamento de manutenção com infliximab diminuiu em aproximadamente 50% as hospitalizações e cirurgias comparadas aos pacientes que recebem infusão episódica da medicação (RUTGEERTS et al., 2004).

Adalimumab oferecido na dose de 40 mg via subcutânea a cada 2 semanas é eficiente para manter a remissão em pacientes que tenham respondido à terapia de

indução por este anti-TNF (LICHTENSTEIN; HANAUER; SANDBORN, 2009). No estudo CLASSIC I os pacientes que responderam ao adalimumab e alcançaram a remissão foram novamente randomizados para receber 40 mg de adalimumab a cada 2 semanas ou semanalmente, formando o estudo CLASSIC II, que demonstrou que na semana 56, 79% e 83% destes pacientes, respectivamente, mantinham a remissão da DC, em comparação a 44% do grupo que recebeu placebo (SANDBORN; HANAUER; RUTGEERTS, 2007).

No estudo CHARM, 854 pacientes com doença de Crohn moderada a grave receberam indução com 80 mg de adalimumab na semana 0 e 40 mg na semana 2, atingindo remissão em cerca de 60% dos pacientes na semana 4. Estes foram randomizados para receber 40 mg de adalimumab a cada 2 semanas (grupo 1), semanalmente (grupo 2), ou placebo (grupo 3). Na semana 26, 40% do grupo 1, 47% do grupo 2 e 17% (do grupo 3) estavam em remissão. O benefício foi mantido e verificado na semana 56, com índices de remissão de 36%, 41% e 12%, respectivamente (COLOMBEL et al., 2007). Efeitos adversos foram observados em frequências semelhantes entre os grupos, entretanto alguns mais graves como tuberculose e linfoma foram relatados em vários estudos (DIGNASS et al., 2010).

O estudo EXTEND, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, avaliou a eficácia do adalimumab para induzir e manter a cicatrização da mucosa em 135 pacientes adultos com DC ileocolônica moderada a grave. Todos receberam indução com adalimumab 160/80 mg nas semanas 0 e 2 e, na semana 4, foram randomizados para receber 40 mg a cada 2 semanas, ou para o grupo placebo, até a semana 52. Na semana 12, 27% dos pacientes tiveram cicatrização da mucosa, contra 13% do grupo placebo. Na semana 52, os índices eram 24% e 0, respectivamente ($p < 0.001$). Os índices de remissão, baseados no IADC, avaliados na semana 12 foram de 52% para o grupo adalimumab e 28% para o grupo placebo (RUTGEERTS et al., 2012).

O uso de certolizumab pegol 400 mg via subcutânea a cada 4 semanas também foi eficiente para manter a resposta e a remissão da doença. No estudo PRECISE-1, 662 pacientes com DC luminal ativa moderada a grave foram randomizados e submetidos a este tratamento ou placebo até a semana 24 e avaliados na semana

26. Na semana 6, 37% dos pacientes no grupo certolizumab pegol e 26% do grupo placebo estavam em remissão. Na semana 26, os índices eram de 22% e 12%, respectivamente (SANDBORN et al., 2007b). No estudo PRECISE-2 foi realizada terapia de manutenção semelhante com os pacientes que responderam à indução e foram randomizados para receber 400 mg de certolizumab pegol a cada 4 semanas ou placebo. Na semana 26, cerca de 62,8% do grupo certolizumab apresentou resposta clínica, em comparação a 36,2% no grupo placebo (SCHREIBER et al., 2007).

Em um estudo clínico incluindo os grupos *International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy* (ENACT-1) e *Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy* (ENACT-2), foi demonstrado que a melhora nas taxas de resposta e remissão da DC com natalizumab não foi significativa, porém os pacientes que responderam ao tratamento obtiveram melhora significativa das taxas de resposta sustentada com 61% contra 28% no grupo controle, e remissão com 44% contra 26% no grupo controle, com 300 mg de natalizumab administrado a cada 4 semanas. Entretanto, o benefício do natalizumab deve ser avaliado em cada caso, visto que possui risco de sérios efeitos adversos, como leucoencefalopatia progressiva multifocal (SANDBORN et al., 2005).

6 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que ainda são necessárias novas descobertas a respeito da etiopatogenia da doença de Crohn, uma vez que ainda não há uma definição concreta sobre como esta se estabelece. Sabe-se que existem múltiplos fatores que, em associação, culminam com o desenvolvimento da doença.

As medidas adotadas no tratamento possuem como metas induzir a remissão da doença ativa, manter a remissão, evitar as possíveis complicações e preservar o estado nutricional, com conseqüente redução da morbidade. Entretanto, ainda não existe um tratamento considerado definitivamente eficaz, ou seja, que propicie a cura da doença.

Verifica-se que apesar do tratamento disponível não propiciar a cura para a doença, os avanços referentes ao uso destas medicações possibilitam um maior controle dos efeitos deletérios para a saúde do paciente e maiores índices de remissão da atividade da doença.

Vale ratificar que novos estudos devem ser direcionados à patogênese da doença, assim como no desenvolvimento de novas terapias eficientes, a fim de que se possa proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Levando-se em consideração todos esses aspectos, é imprescindível que os profissionais e os serviços de saúde sejam capacitados para a realização precoce do diagnóstico da doença e instituição da terapia mais adequada no menor intervalo de tempo possível. Os exames complementares de investigação diagnóstica e de acompanhamento da doença devem ser disponibilizados, assim como o tratamento escolhido, tendo em vista os benefícios verificados nesta revisão bibliográfica.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, C.; MEDZHITOV, R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**. v.140, p.1729-37. 2011.

BARRETT, J.C. et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. **Nature Genetics**. v.40, p.955-62. 2008.

BAUMGART, D.; SANDBORN, W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. **Lancet**. v.369, p.1641-57. 2007.

BAUMGART, D.C. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. **Deutsches Ärzteblatt International**. v.106(8). p.123-33. 2009.

BEAVEN, S.W.; ABREU, M.T. Biomarkers in inflammatory bowel disease. **Current Opinion in Gastroenterology**. v.20, p.318-27. 2004.

BENCHIMOL, E.I. et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. **Cochrane Database Systematic Review**. (1):CD002913.pub2. 2009.

BEST, W.R. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology**. v.70. p.439-444. 1976.

BEWTRA, M.; SU, C.; LEWIS, J.D. Trends in hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States. **Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of American Gastroenterological Association**, v.5, p.597-601. 2007.

BIRRENBACH, T.; BOCKER, U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. **Inflammatory Bowel Disease**. v.10, p.848-59. 2004.

BLUMBERG, R.S.; FRIEDMAN, S. Doença Inflamatória Intestinal. In: FAUCI, A.S. et al. **Harrison Medicina Interna**. Tradução da 17ª Edição. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, p. 1886-1899. 2009.

BOSSUYT, X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. **Clinical Chemistry**. v.52. p.171-81. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença de Crohn. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**, 2010. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br>>. Acesso em: 28 maio. 2013.

BURGMANN, T. et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis-how much is irritable bowel syndrome? **Clinical gastroenterology and hepatology**. v.4, p.614-20. 2006.

BURTON, P.R. et al. Wellcome Trust Case Control Consortium: Genome-wide association study of 14.000 cases of seven common disease and 3.000 shared controls. **Nature**. v.447, p.661-73. 2007.

CADWELL, K.; STAPPENBECK, T.S.; VIRGIN, H.W. Role of autophagy and autophagy genes in inflammatory bowel disease. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. v.335, p.141-67. 2009.

CHEIFETZ, A.S. et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. **American Journal of Gastroenterology**. v. 101. p.2218-22. 2006.

COLOMBEL, J.F.; SANDBORN, W.J.; RUTGEERTS, P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM Trial. **Gastroenterology**. v.132. p.52-65. 2007.

COLOMBEL, J.F. et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 362, p. 1383-1395. 2010.

D'HAENS, G. et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. **Lancet**. v.371(9613). p.660-7. 2008.

DERETIC, V. Links between autophagy, innate immunity, inflammation and Crohn's disease. **Digestive Diseases**. v.27, p.246-51. 2009.

DIGNASS, A. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. **Journal of Crohn's and Colitis**. v.4. p.28-62. 2010.

DROSSMAN, D.A.; HUSSAR, D.A.; PHILIPS, S.F.; SOHN, N.; ROSSI, V. G.; WALFISH, J. Doenças inflamatórias do intestino; Doença de Crohn; Colite ulcerosa. **Manual Merck**, 2009. Disponível em: <<http://www.manualmerck.net/?id=134&cn=1120&ss=>>>. Acesso em: 11 jun. 2013.

DUBINSKY, M.C. et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v.6, p.1105-11. 2008.

ELIAKIM, R. et al. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease — final report. **Digestive and Liver Disease**. v.36. p.519–22. 2004.

ELSON, C.O. et al. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. **Immunological Reviews**. v.206, p.260-76. 2005.

FEAGAN, B.G. et al. A Comparison of Methotrexate with Placebo for the Maintenance of Remission in Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**. v.342(1). p.1627-32. 2000.

FEAGAN, B.G. et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. **Gastroenterology**, v.135, p. 1493-1499. 2008.

FEILLET, H.; BACH, J-F. Increased incidence of inflammatory bowel disease: the price of the decline of infectious burden? **Current Opinion in Gastroenterology**. v.20, p.560-4. 2004.

FIOCCHI, C. Etiopatogênese da Doença Inflamatória Intestinal. In: CARDOZO, W.S.; SOBRADO, C.W. **Doença Inflamatória Intestinal**. 1ª Edição. Barueri: Manole. 2012.

FRANCHIMONT, D. et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. **Gut**. v.53, p.987-92. 2004.

FRASER, A.G. Methotrexate: first or second-line immunomodulator? **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**. v.15. p.225-31. 2003.

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.

HANAUER, S.B. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. **The Lancet**. v.359, p.1541–1549. 2002.

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

HARVEY, R.F.; BRADSHAW, J.M. A simple index of Crohn's disease activity. **The Lancet**. v.1. p.514. 1980.

HELLERS, G. et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. **Gut**. v.6. p.525-7. 1980.

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.

HENRIKSEN, M. et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). **Scandinavian journal of gastroenterology**, v.42, p.602-610. 2007.

HUGOT, J-P. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. **Nature**. v.411, p.599-603. 2001.

ITO, K.; CHUNG, K.F.; ADCOCK, I.M. Update on glucocorticoid action and resistance. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v.117. p.522-543. 2006.

KALLEL, L. et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. **European Journal of Gastroenterology and hepatology**. v.22. p.340-345. 2010.

KASER, A.; ZEISSING, S.; BLUMBERG, R.S. Inflammatory bowel disease. **Annual Review of Immunology**. v.28, p.573-21. 2010.

KEIGHLEY, M.R.; ALLAN, R.N. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. **International Journal of Colorectal Disease**. v.2. p.104-7. 1986.

LATELLA, G.; PAPI, C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v.18, issue 29, p. 3790-3799. 2012.

LÉMANN, M. et al. A Randomized, Double-Blind, Controlled Withdrawal Trial in Crohn's Disease Patients in Long-term Remission on Azathioprine. **Gastroenterology**.v.128. p.1812-1818. 2005.

LENNARD-JONES, J.E.; SHIVANANDA, S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**. v.9, p.353-9. 1997.

LICHTENSTEIN, G.R. et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. **Gastroenterology**. v.128(4). p.862-9. 2005.

LICHTENSTEIN, G.R.; HANAUER, S.B.; SANDBORN, W.J. Management of Crohn's disease in adults. **The American Journal of Gastroenterology**. American College of Gastroenterology Practice Guidelines. 2009.

LICHTENSTEIN, G.R. Inflammatory Bowel Diseases. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A.I. **Goldman's Cecil Medicine**. 24^a ed. Philadelphia: **Saunders Elsevier**. p. 913-920. 2011.

MACDERMOTT, R.P. et al. Alterations of IgM, IgG, and IgA synthesis and secretion by peripheral blood and intestinal mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. **Gastroenterology**. v.81, p.844-52. 1981.

MACDERMOTT, R.P. et al. Altered patterns of secretion of monomeric IgA and IgA subclass 1 by intestinal mononuclear cells in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**. v.91, p.379-85. 1986.

MCKENZIE, S.; EVERS, M.B. Small intestine. In: TOWNSEND JR., M.C. et al. **Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice**. 19th edition. Philadelphia: Saunders. p. 1244-1254. 2012.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C. Innate immunity. **New England Journal of Medicine**. v.343, p.338-44. 2000.

MENENDEZ, A.; FERREIRA, R.B.R.; FINLAY, B.B. Defensins keep the peace too. **Nature Immunology**. v.11, p.49-50. 2010.

MOLODECKY, N.A. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. **Gastroenterology**, v. 142, n. 1, p. 46-54. 2012.

MUEGGE, B.D. et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. **Science**. v.332, p.970-4. 2011.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. **Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease (including a review of technology appraisal guidance 40)**. 2011. Disponível em: <www.nice.org.uk>. Acesso em 28 de maio de 2013.

NUDING, S. et al. Reduced mucosal antimicrobial activity in Crohn's disease of the colon. **Gut**. v.56, p.1240-47. 2007.

OGURA, Y. et al. A frameshift mutation in Nod2 associated with susceptibility to Crohn's disease. **Nature**. v.411, p.603-6. 2001.

PEYRIN-BIROULET, L. et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. **The American Journal of Gastroenterology**, v.105, p.289-297. 2010.

PRESENT, D.H. et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. **New England Journal of Medicine**. v.340 (18). p.1398-405. 1999.

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.

REBELO, A. et al. Da Classificação de Viena para a Nova Classificação de Montreal: Caracterização Fenotípica e Evolução Clínica da Doença de Crohn. **Jornal Português de Gastroenterologia**. v.18. p. 15-21. 2011.

REESE, G.E. et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. **American Journal of Gastroenterology**. v.101. p.2410-22. 2006.

RESCIGNO, M.; DISABATINO, A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. **The Journal of Clinical Investigation**. V.119, p.2441-50. 2009.

ROUND, J.L.; MAZMANIAN, S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. **Nature Reviews Immunology**. V.9, p.313-23. 2009.

RUTGEERTS, P. et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies for infliximab in Crohn's disease. **Gastroenterology**. v.126, p.402-413. 2004.

RUTGEERTS, P.; VERMEIRE, S.; VAN ASSCHE, G. Biological therapies for inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 136, n. 4, p. 1182-1197. 2009.

RUTGEERTS, P. et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial. **Gastroenterology**. v. 142 (5). p.1102-1111. 2012.

SACHAR, D.B. et al. Is perianal Crohn's disease associated with intestinal fistulization? **The American Journal of Gastroenterology**. v.100, p.1547-1549. 2005.

SANDBORN, W.J. et al. Natalizumab Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**. v.353. p.1912-25. 2005.

SANDBORN, W.J. et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. **Annals of Internal Medicine**. v.146. p.829-838. 2007a.

SANDBORN, W.J. et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**. v.357. p.228-38. 2007b.

SANDBORN, W.J.; FEAGAN, B.G.; LICHTENSTEIN, G.R. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.26, n. 7, p. 987-1003, 2007.

SANDBORN, W.J.; HANAUER, S.B.; RUTGEERTS, P. et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. **Gut**. v.56. p.1232-9. 2007.

SANDS, B.E. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. **New England Journal of Medicine**. v.350. p.876-85. 2004a.

SANDS, B.E. et al. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II study. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v.2. p.912-920. 2004b.

SANDS, E.B.; SIEGEL, A. C. Crohn's Disease. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, S. L.; BRANDT, J. L. **Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, diagnosis, management**. 9th edition. Philadelphia: Saunders, p.1941-1973. 2010.

SCHNITZLER, F. et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. **Gut**, v. 58, p. 492-500. 2009.

SCHREIBER, S. et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. **New England Journal of Medicine**. v.357(13). p.1357. 2007.

SCOTT, M.G. et al. Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: differences between ulcerative colitis, Crohn's disease, and controls. **Clinical and Experimental Immunology**. v.66, p.209-15. 1986.

SIEGEL, C.A. Risk of Lymphoma in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology and Hepatology**. v.5(11). p.784-790. 2010.

SINHA, R. et al. MR enterography of Crohn's disease: part 2, imaging and pathologic findings. **American Roentgen Ray Society**. v.197. p.80-85. 2011.

SMITH, B.R. et al. Disease location, anti-Saccharomyces cerevisiae antibody and NOD32/CARD15 genotype influence the progression of disease behavior in Crohn's disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v.10, p.521-528. 2004.

STANGE, E.F. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. **Gut**. v.55. p.i1-i15. 2006.

STENSON, W.F. Doença Inflamatória Intestinal. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil Medicina**. Tradução da 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. p.1198-1208. 2009.

STRACHAN, D. Hay fever, hygiene, and household size. **British Medical Journal**. v.299, p.1259-1260. 1989.

SUTHERLAND, L.R. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. **Gastroenterology**. v.112. p.1069–77. 1997.

TERDIMAN, J.P. Prevention of postoperative recurrence in Crohn's Disease. **Clinical gastroenterology and hepatology**: the official clinical practice journal of American Gastroenterological Association, v.6, p.616-620. 2008.

TRIANAFILLIDIS, J.K.; MERIKAS, E.; GEORGOPOULOS, F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. **Drug Design, Development and Therapy**. v.5. p.185-210. 2011.

VAN ASSCHE, G. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. **Journal of Crohn's and Colitis**. v.4, p.7-27. 2010a.

VAN ASSCHE, G. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. **Journal of Crohn's and Colitis**. v.4. p.63-101. 2010b.

VELOSO, F.R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? **World Journal of Gastroenterology**. v.17, p.2702-2707. 2011.

VERMEIRE, S. et al. Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey-Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v.8. p.357-363. 2010.

VILELA, G.E. et al. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**, v.18, issue 9, p.872-881. 2012.

WEHKAMP, J. et al. Reduced Paneth cell alfa-defensins in ileal Crohn's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v.102, p.18129-34. 2005.

WILKINS, T.; JARVIS, K.; PATEL, J. Diagnosis and Management of Crohn's Disease. **American Family Physician**. v.84. p.1365-1375. 2011.

ZHOLUDEV, A. et al. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. **American Journal of Gastroenterology**. v.99. p.2235-2241. 2004.