

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

MARIA JULIA FRANCISCHETTO RIBEIRO SOARES

PIETRO VIDEIRA TANURE

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE CROHN: REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA – ES

MARIA JULIA FRANCISCHETTO RIBEIRO SOARES

PIETRO VIDEIRA TANURE

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE CROHN: 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.

Orientador: Ana Paula Hamer Sousa Clara

VITÓRIA – ES

MARIA JULIA FRANCISCHETTO RIBEIRO SOARES

PIETRO VIDEIRA TANURE

ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE CROHN: 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.

COMISSÃO EXAMINADORA

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

Prof. Luciano Nogueira da Gama
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM

Dr. Leandro Queiroz Chaves
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – HSCMV

Dedico a meus pais e a meu irmão, meus exemplos.

Maria Julia Francischetto Ribeiro Soares

Dedico este trabalho ao meus pais e família pelo apoio e por trabalharem sempre para que pudesse realizar os meus sonhos.

Pietro Videira Tanure

AGRADECIMENTOS

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

Aos nossos irmãos, por toda amizade e confiança.

Agradecemos, em especial, ao professora Ana Paula, que com muita paciência, dedicou do seu valioso tempo para nos orientar nesse trabalho.

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

*“Mesmo desacreditado e ignorado por todos, não
posso desistir, pois para mim, vencer é nunca
desistir.”*

Albert Einstein

RESUMO

A Doença de Crohn é uma das entidades da doença inflamatória intestinal, que pode localizar-se da boca até o ânus, no entanto, possui predileção pelo intestino, com comprometimento transmural, e tem como característica ser recidivante. Apresenta como manifestações clínicas mais comuns a dor abdominal, diarreia, fístulas, doença perianal e sintomas de obstrução intestinal. Ela pode provocar um déficit considerável na qualidade de vida dos pacientes acometidos. Neste estudo apresentaremos uma revisão bibliográfica sobre as diferentes abordagens terapêuticas em pacientes com doença de Crohn. Visando proporcionar uma resposta adequada com otimização da terapêutica capaz de proporcionar uma melhora na qualidade de vida do paciente em cada uma das variadas apresentações da doença.

Palavras-Chave: Doença de Crohn, terapêutica

ABSTRACT

Crohn's disease is one of the entities of inflammatory bowel disease, which can be located from the mouth to the anus, however, has predilection for the intestine, with transmural involvement, and is characterized by recurrent be. One of its most common clinical manifestations are abdominal pain, diarrhea, fistulas, perianal disease and symptoms of bowel obstruction. It can cause a considerable deficit in the life quality of affected patients. In this paper we will present a literature review of the different therapeutic approaches in patients with Crohn's disease. In order to provide an adequate response with therapy optimization that can provide an improvement in patients life quality for all of the different presentations of the disease.

Keywords: Crohn's disease, therapy

LISTA DE ABREVIACOES

6-MP - 6-mercaptopurina

ADA - Adalimumabe

AINE - Anti-inflamatrios no esteroide

ASCA - Anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*

AZA - Azatioprina

CARD15 - Caspase rescruitment domain-containing protein 15

CDAI - Crohn`s Disease Activity Index

CSA - Ciclosporina

DC - Doença de Crohn

DII - Doença Inflamatória Intestinal

IFX - Infliximabe

MTX - Metotrexato

NOD2 - Nucleotide oligomerization domain 2

p-ANCA - Anticorpo Anti-citoplasma de Neutrófilo Padrão Perinuclear

PCR - Proteína C Reativa

TC - Tomografia Computadorizada

TNF - Fator de necrose tumoral

VHS - Velocidade de hemossedimentaco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 JUSTIFICATIVA	14
4 REVISÃO DA LITERATURA	15
4.1 EPIDEMIOLOGIA	15
4.2 ETIOPATOGENIA	16
4.2.1 FATORES AMBIENTAIS	17
4.2.1.1 TABAGISMO	17
4.2.1.2 DIETA ALIMENTAR	17
4.2.1.3 USO DE AINES	17
4.2.2 INFECÇÕES	18
4.2.3 FATORES GENÉTICOS	18
4.2.4 FATORES IMUNOLÓGICOS	20
4.3 FISIOPATOLOGIA	20
4.4 QUADRO CLÍNICO	22
4.4.1 MENSURAÇÃO DA ATIVIDADE DA DC	23
4.5 COMPLICAÇÕES	25
4.6 DIAGNÓSTICO	27
4.6.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	30
4.7 TRATAMENTO	31
4.7.1 MEDICAMENTOS	32
4.7.1.1 DERIVADOS SALICÍLICOS	32
4.7.1.2 CORTICOSTEROIDES	32
4.7.1.3 ANTIBIÓTICOS	33
4.7.1.4 IMUNOMODULADORES	33
4.7.1.5 BIOLÓGICOS	34
4.7.1.5.1 INFliximabe	35
4.7.1.5.2 Adalimumabe	36
4.7.1.5.3 Certolizumabe	36
4.7.2 TRATAMENTO DA DOENÇA AGUDA	37

4.7.2.1 DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL LEVE A MODERADA.....	37
4.7.2.2 DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL MODERADA A GRAVE	37
4.7.2.3 DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL GRAVE A FULMINANTE.....	38
4.7.3 ESTRATÉGIA “STEP UP” VERSUS “TOP DOWN	39
4.7.4 TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO	40
4.7.5 TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	41
4.7.6 TRATAMENTO DA DC COMPLICADA POR FÍSTULAS.....	42
7 DISCUSSÃO	44
8 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é um processo inflamatório crônico de etiologia ainda desconhecida, não curável por tratamento clínico ou cirúrgico e que acomete o trato gastrointestinal de forma uni ou multifocal, de intensidade variável e transmural.¹

A DC apresenta distribuição bimodal em relação a idade: maior pico na faixa de 20-40 anos e menor na de 60-80 anos. A incidência tem aumentado, também, em todos os grupos pediátricos, inclusive no primeiro ano de vida. A maioria dos estudos revela acometimento semelhante em ambos os sexos, entretanto, os brancos são mais comumente afetados. Pacientes de áreas urbanas são mais acometidos que os da zona rural, porém não há associação com classe social. A predisposição familiar é, sem dúvidas, o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da doença.²

Pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal desde a boca até o ânus. Os segmentos acometidos com mais frequência são o íleo, o cólon e a região perianal. A doença se apresenta, principalmente, de 3 formas: inflamatória, fistulizante e fibroestenotante. Além das manifestações intestinais, a DC pode apresentar manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas.^{3 24}

Os sintomas predominantes são diarreia, dor abdominal e perda de peso. A apresentação inicial pode não ser dramática; pacientes podem queixar-se durante meses ou anos de dor abdominal vaga e diarreia intermitente antes do diagnóstico. Em pacientes com doença ileal, ocorre cólica no quadrante inferior direito, com distensão abdominal, diarreia, náuseas, vômitos e emagrecimento. É uma doença de recidivas e remissões. Podem ocorrer úlceras aftosas nos lábios, gengiva e mucosa oral.⁴

O diagnóstico da DC geralmente é feito mediante colonoscopia, que, na maioria das vezes, encontra preservação retal, com acometimento intestinal transmural segmentar intercalado com áreas de tecido normal, apresentando ulcerações aftosas com aparência de “pedras de calçamento”.⁵

A terapêutica na DC é voltada para o controle dos sintomas, para a melhora da qualidade de vida, para indução e manutenção da cicatrização endoscópica e histológica das lesões e diminuição das complicações.⁶

Para definir o tratamento é preciso avaliar a atividade da doença, a localização, o fenótipo: inflamatório, fistulizante ou estenosante, efeitos adversos ao uso de medicações prévias e a presença de manifestações extraintestinais, objetivando-se a indução da remissão.^{28 44}

O tratamento clínico pode ser efetuado com derivados aminossalicilatos, antibióticos, imunossuppressores e imunobiológicos. O tratamento cirúrgico é necessário para o tratamento de complicações supurativas, obstruções e refratários ao tratamento clínico.²³

Há uma discussão no tratamento da DC entre a estratégia “step-up” e a estratégia “top-down”. A terapia “step-up” se refere à terapêutica tradicional, em que o tratamento progressivamente se intensifica com o aumento da gravidade da doença. A terapia “top-down” se refere à introdução precoce, em pacientes com DC, de terapia inicial com agentes biológicos ou com agentes biológicos associados a drogas imunossupressoras, com o objetivo de evitar complicações e melhorar a qualidade de vida destes pacientes.⁸

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Revisar a abordagem terapêutica na doença de Crohn através da literatura nacional e internacional disponível.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo consistem em:

- I) Ampliar os conhecimentos referentes à doença de Crohn, a fim de que possa identificá-la o mais precocemente e, dessa forma, evitar possíveis complicações.
- II) Abordar a importância da suspeita clínica e do tratamento medicamentoso correto para o manejo adequado da doença de Crohn.
- III) Mostrar a importância do tratamento adequado no manejo da doença

3 JUSTIFICATIVA

A Doença de Crohn é uma forma clínica da doença inflamatória intestinal crônica, que se manifesta inicialmente no sistema digestório, trato gastrointestinal transmural, porém pode acometer outros órgãos. Em sua forma inflamatória ativa e em suas recidivas ela provoca um déficit considerável na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Com essa revisão bibliográfica pretende-se descrever a epidemiologia, etiopatogenia, fisiopatologia, os sinais e sintomas suspeitos da Doença de Crohn, relatar os métodos diagnósticos e descrever as diferentes formas de abordagem terapêutica nesta doença com variadas apresentações e respostas individuais ao tratamento.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 EPIDEMIOLOGIA

A Doença de Crohn é uma doença mais comum em mulheres, sendo mais incidente aproximadamente aos 30 anos. Está comprovado que o fumo é fator de risco para a doença, e também está associado a uma pior evolução clínica.¹⁰ A apendicectomia hoje ainda é uma incerteza, em muitos estudos mostrou aumentar a ocorrência, mas em outros essa relação não se mostrou tão evidente.¹³ Os fatores relacionados ao pior prognóstico estão relacionados à fatos que aumentam a chance do paciente vir a precisar de cirurgia. Os fatores de mal prognóstico são: idade menor que 40 anos na época do diagnóstico, doença em íleo terminal, doença penetrante, associação com doença perianal, complicações estruturais e necessidade terapia com corticoesteroides.¹⁰

A incidência de DC varia de acordo com o lugar estudado. Sendo que no Reino Unido, América do Norte e parte norte da Europa a incidência é de maior crescimento.³⁸ Já na África e na Ásia são os continentes onde a incidência é menor.³⁹ A dificuldade no diagnóstico da DC, bem como a necessidade de métodos diagnósticos caros e invasivos, podem subestimar a real incidência da doença no mundo.⁹

Na Europa, a prevalência varia aproximadamente de 10 a 150 casos por 100000 habitantes por ano,⁴⁰ já em Minnessota, nos Estados Unidos, a incidência foi de 133 casos por 100000 habitantes por ano em um estudo de 1991.¹⁰ Na Coreia do Sul a incidência foi de 11,2 casos por 100000 habitantes por ano.³⁹ Uma hipótese é a facilidade de se chegar ao diagnóstico nas áreas de maior incidência, pois os asiáticos que vivem na Europa têm incidência maior do que os asiáticos que vivem na Ásia.¹⁰ Estudos com populações migrantes sugeriram que as diferenças na incidência da DC entre etnias e raças têm muito mais relação com fatores ambientais e estilo de vida do que diferenças genéticas, verdadeiramente.¹²

A incidência da DC no Brasil foi relatada em alguns estudos atingindo taxas de 3,5 casos por 100.000 habitantes/ano e prevalência de 5,65 casos por 100.000 habitantes. Esses resultados são similares aos encontrados em outros países da América do Sul, porém são menores do que os encontrados em alguns países europeus e da América do Norte.¹¹

4.2 ETIOPATOGENIA

A Doença de Crohn é uma doença de etiologia desconhecida, porém alguns autores levantam teorias para o seu surgimento, associando-a a infecções bacterianas, predisposição genética, fatores ambientais e distúrbios imunológicos. (Figura 1).¹⁶

A maioria dos autores sugere a participação de fatores genéticos e ambientais na DC, sendo que indivíduos geneticamente predispostos apresentam resposta imunológica inadequada na mucosa intestinal frente a diferentes estímulos ambientais.^{16 1}

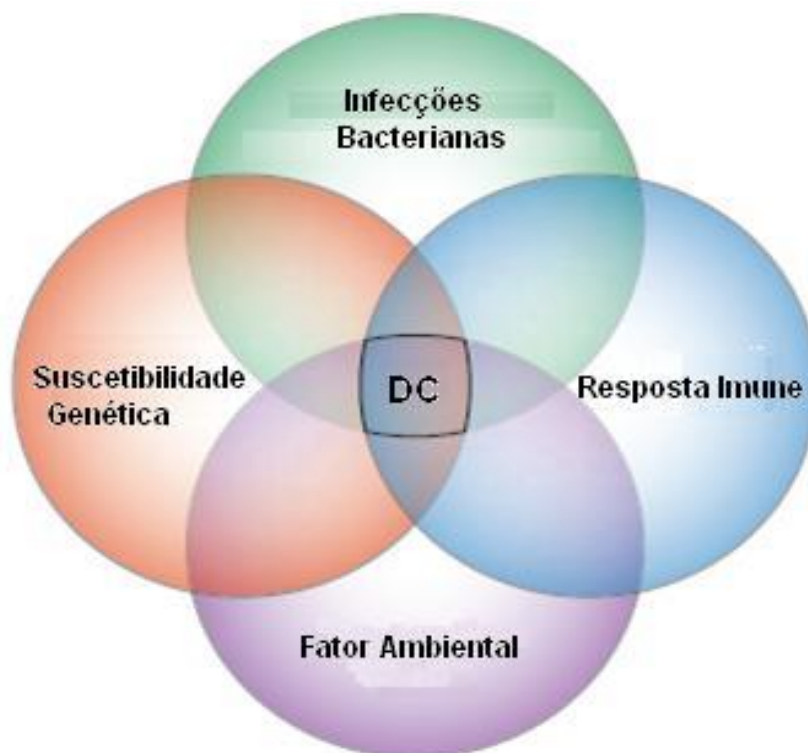


Figura 1- Interação entre os vários fatores responsáveis pelo desenvolvimento da DC. (Adaptado de SARTOR, 2006.)

4.2.1 FATORES AMBIENTAIS

Há forte relação entre DC e os fatores ambientais, porém é importante sua associação a fatores genéticos para que se desenvolva. Os mecanismos que desencadeiam o aparecimento ou reativam a doença, ainda não são bem compreendidos. Dentre eles estão: o tabagismo, o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e dieta alimentar.^{16 40 43}

3.2.1.1 Tabagismo

O consumo de tabaco aumenta o risco de desenvolver DC, complicações, frequência dos surtos, necessidade de cirurgia e o uso de medicação. Já a sua interrupção propicia melhoras significativas, isso se deve teoricamente a uma provável imunossupressão ou ao estímulo de produção de citocinas inflamatórias que agredem a mucosa, ambos provocados pela ação da nicotina.^{31 42 43 57}

4.2.1.2 Dieta alimentar

Os hábitos alimentares parecem estar ligados a DC, alimentos industrializados com corantes artificiais e preparados químicos diversos, o consumo excessivo de carboidratos e gorduras, a baixa ingestão de fibras e o uso de pesticidas no cultivo de alguns alimentos vegetais podem ter provocado o aumento da incidência da DC nas últimas décadas, pois algumas partículas presentes nesses alimentos não conseguem ser absorvidos de maneira apropriada.^{16 31 40}

4.2.1.3 Uso de AINES

As drogas antiinflamatórias não-esteroides (AINES) são drogas que inibem as prostaglandinas que regulam o processo inflamatório na DC, ao inibirem a síntese de prostaglandinas pelo intestino, podem desencadear a DC.^{16 40 43}

4.2.2 INFECÇÕES

Alguns agentes patogênicos como: *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Escherichia Coli*, *Helicobacter pylori*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pseudomonas maltophilia* têm sido apontados como possíveis fatores causadores da DC.^{16 40 43}

A microbiota intestinal produz uma barreira de defesa natural e exerce numerosos efeitos no epitélio intestinal, desde a síntese de aminoácidos e vitaminas até a produção de ácido lático que tem ação antimicrobiana.^{16 29 42}

Porém, esses microrganismos podem ser responsáveis pelo surgimento da DC em indivíduos geneticamente predispostos ou com resposta imune alterada. Alguns estudos experimentais constataram a impossibilidade do desenvolvimento desta inflamação na ausência dessas bactérias. Com esse achado, cada vez mais a infecção bacteriana intestinal tem sido considerada como um dos importantes fatores no desenvolvimento da DC.^{16 29 42}

4.2.3 FATORES GENÉTICOS

O argumento para a predisposição genética da DC começou com a observação de que integrantes de famílias de pacientes doentes tinham risco maior de desenvolver a doença, principalmente irmãos.⁹ Pesquisas relatam que o risco de descendente de primeiro grau com DC ou de descendente judeu ter DC na família é 5 e 12 vezes superior, respectivamente, e isso está ainda associado com probabilidade de ter doença mais grave e com idade mais precoce. Demonstrou-se através dos estudos que gêmeos monozigóticos possuem maior taxa de incidência de DC que gêmeos dizigóticos.^{30 42}

Pesquisas descrevem a associação entre mutações no gene CARD15 (Caspase recruitment domain-containing protein 15) (Figura 2), que codifica a proteína NOD-2 (nucleotide oligomerization domain 2), relacionando-os com o desenvolvimento da DC.^{16 41}

O NOD-2/CARD15 é um receptor de reconhecimento padrão citoplasmático do sistema imune inato, responsável pelo reconhecimento intracelular de produtos bacterianos encontrados na parede celular de bactérias.^{16 29}

A proteína CARD15 induz a apoptose e estimula a expressão de interleucinas e TNF, é um importante fator pró-inflamatório e encontra-se nas células de defesa.¹⁶

A proteína NOD-2 tem por função a ativação de uma resposta inflamatória moderada, através do reconhecimento de um produto bacteriano. As mutações em NOD-2 afetam a capacidade de ativar adequadamente a expressão de NF-k beta (importante na homeostase da mucosa intestinal) além de alterar a produção de defensinas e citocinas.^{30 41 29}

Apesar de importante essa descoberta não pode ser afirmada como causa específica do aparecimento da DC, pois estima-se que essas mutações no NOD-2/CARD15 estejam presentes em apenas 30% dos indivíduos com tal doença.^{30 16 32}

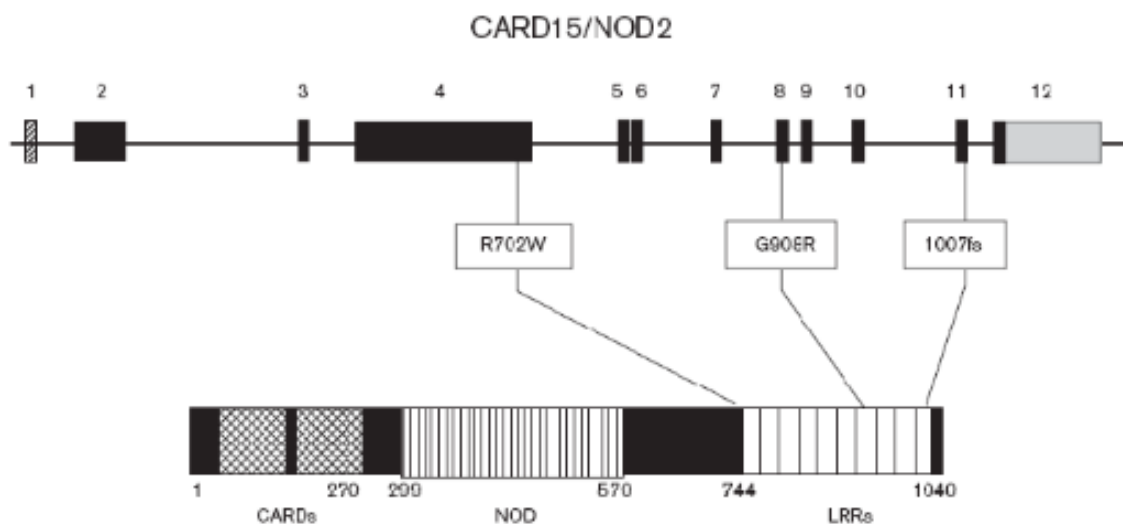


Figura 2 - Representação esquemática do gene e da proteína CARD15 (Adaptado de BAPTISTA, 2008)

4.2.4 FATORES IMUNOLÓGICOS

Sugere-se que em indivíduos geneticamente susceptíveis não é ativada uma resposta inflamatória e imune desregulada através da exposição de um antígeno inespecífico associado a fatores ambientais e à microbiota intestinal. Esta resposta se amplificaria, posteriormente, envolvendo células de defesa.^{29 16 31}

Não se sabe se a ativação inicial dos mecanismos imunológicos efetores é desencadeada por fatores extrínsecos ou intrínsecos, persistindo a dúvida se o sistema imune está respondendo a uma falha anormal na mucosa devido à outra anormalidade primária ou se a resposta imune inicial é primariamente desregulada. A quebra de barreira da mucosa por agentes infecciosos ou toxinas e a contínua exposição a antígenos da dieta ou bactérias da luz intestinal perpetuam a cascata inflamatória podendo causar ulceração e aumento da permeabilidade intestinal.^{16 29 31 42}

4.3 FISIOPATOLOGIA

A DC é uma doença inflamatória crônica, insidiosa, que pode acometer o trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. É marcada por intercalar áreas de mucosa normal com áreas inflamadas, de forma transmural e com aparecimento de lesões granulomatosas que algumas vezes podem ser identificadas na histologia.^{1 32 28}

Pode ser encontrada na fase aguda da doença, enantema nos seguimentos lesados pelo aumento da demanda de sangue, parede intestinal espessa com ou sem estenose e mucosa com ulcerações, como consequência da inflamação, fibrose e hipertrofia da camada muscular, a parede assume uma cor róseo-acinzentada, podendo ter exsudato cinza-esbranquiçado espesso ou fibrose da serosa granular em áreas na superfície da alça intestinal. Podem aparecer aderências, úlceras que com a progressão da doença se tornam maiores e mais profundas, podendo evoluir para fístulas, entre alças intestinais, órgãos vizinhos, parede abdominal e região perianal, ou abscessos.^{1 32 28}

O mesentério do segmento lesado geralmente é espesso, fibroso, edemaciado, com considerável quantidade de gordura, acompanhado também de linfonodos aumentados.^{28 32 31 1}

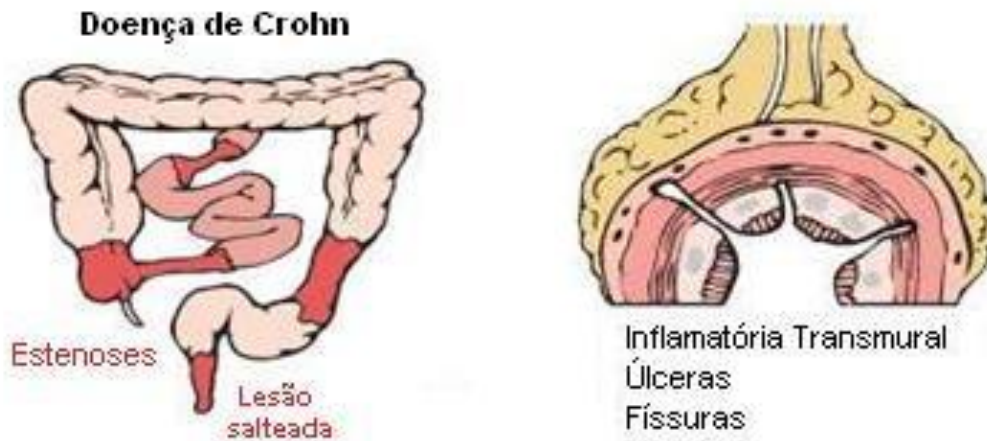


Figura 3 – Fisiopatologia da DC (Adaptado de MERKLE, 2007)

- Na microscopia da DC há presença de úlceras aftóides, lineares, profundas ou puntiformes, edema e alteração da consistência da mucosa. Inflamação, ulceração e granulomas não-caseosos são características histológicas encontradas na DC, de aspecto transmural, que podem se estender até o mesentério e os linfonodos regionais.^{18 28}

31

Sua classificação consiste na divisão em cinco subgrupos, a partir da localização das lesões:

- ileal: limitado ao íleo, mas poderia incluir o envolvimento do trato gastrointestinal alto.
- ileocolônico: acomete íleo e cólon, mas poderia incluir o envolvimento do trato gastrointestinal alto.
- colônica: limitado ao cólon e raramente ao reto.
- restrita ao trato gastrointestinal alto, como: boca, língua, esôfago, estômago e duodeno.

- perianal: achados clínicos de fístula perianal e abscesso perianal.^{18 28}

31

4.4 QUADRO CLÍNICO

O início da doença é, frequentemente, insidioso, com um curso lento e prolongado. Os sintomas são bastante heterogêneos, variando de acordo com a localização da doença e a sua gravidade. No início, a doença varia entre períodos sintomáticos e assintomáticos, de tempo variável e, com o passar dos anos, esses períodos sintomáticos se tornam, gradualmente, mais frequentes, mais graves e de duração mais longa.⁴⁶ Os sintomas podem ser gastrointestinais, extraintestinais, ou a combinação dos dois.⁶

Os sintomas mais comuns são: dor abdominal (70 a 85% dos pacientes), diarreia (70 a 75% dos pacientes) e perda de peso (60% dos pacientes). Podem ser encontrados sintomas sistêmicos como mal-estar, anorexia e febre, e/ou sintomas obstrutivos como estenoses, fístulas e abscessos.⁶

Na ileocolite, a inflamação é mais comum em íleo terminal e a manifestação clínica habitual é história crônica de dor no quadrante inferior direito e diarreia. Geralmente, a dor se caracteriza por cólica e é aliviada ao defecar. Pode associar-se a perda de peso. Já a jejunoileíte está associada a má absorção e estorrea.²

Na colite, o paciente pode apresentar febre baixa, mal-estar, diarreia, dor abdominal e às vezes, hematoquezia. Podem haver fístulas para o estômago ou para o duodeno, tendo como consequência vômitos fecalóides, ou para o intestino delgado, gerando má absorção. No sexo feminino pode ocorrer fístula retovaginal.²

O acometimento oral na DC podem variar amplamente. Algumas alterações características incluem edema difuso, a aparência de paralelepípedos na mucosa, mucogengivite localizada e ulceração profunda linear. O edema geralmente é firme, persistente e indolor, e tende a envolver os lábios, mucosa bucal e facial dos tecidos moles. Fibrose secundária pode produzir

pólipos ou nódulos.⁴⁷ As complicações mais comuns quando o acometimento é ocular são conjuntivite, uveíte anterior, irite e episclerite.²

Como diagnóstico diferencial, é possível citar o pioderma gangrenoso, a micobacteriose atípica, a tuberculose cutânea, as micoses profundas, a actinomicose, a doença de Behçet, a granulomatose de Wegener e a poliarterite nodosa cutânea.⁵²

As manifestações reumatológicas associadas a DII podem ser divididas em quatro categorias clínicas. Em primeiro lugar, uma forma única de artrite periférica ocorre em 15-20% dos pacientes com DII. Caracteristicamente, envolve joelhos e tornozelos e está relacionada ao acometimento intestinal. Em segundo lugar, está a espondilite (cl clinicamente e radiograficamente indistinguível da espondilite anquilosante idiopática) que ocorre em 3% a 6% dos pacientes. O HLA-B27 é encontrado em até 50% dos pacientes.⁶ Em terceiro lugar, uma sacroileíte bilateral e simétrica é vista em 4-18% dos pacientes. A quarta categoria engloba complicações reumatológicas, como por exemplo, granulomas de ossos e articulações, vasculite granulomatosa, periostite, amiloidose, osteoporose, osteomalácia e artrite séptica.⁴⁸

As alterações hepáticas comumente associadas a DII são a infiltração gordurosa, a pericolangite, a hepatite crônica ativa, os abscessos e anormalidades do trato biliar como o carcinoma de vesícula e ducto biliar, a colangite esclerosante, a colelitíase, a trombose de veia porta e de veias hepáticas.¹⁸

Pode haver também lesões urológicas, distúrbios ósseos metabólicos, distúrbios tromboembólicos, entre outros.²

4.4.1 MENSURAÇÃO DA ATIVIDADE DA DC

A mensuração da atividade da DC não é simples, pois a DC é heterogênea, com diversas apresentações, variando a localização, complicações e o

potencial de coexistir com síndrome do intestino irritável. Não há um indicador padrão-ouro para definir a atividade da doença.²³

Um Índice utilizado para a diferenciação entre doença em atividade e doença em remissão é o CDAI, Crohn's Disease Activity Index.²²

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

Figura 4: Índice de Atividade da Doença de Crohn (Fonte: Sociedade Brasileira de Coloproctologia, 2008)

Sendo considerada doença em remissão quando o CDAI é inferior a 150; leve a moderada quando o CDAI oscila entre 150 e 219; moderada a grave entre 220 e 450; e grave ou fulminante quando maior que 450.²²

Outro índice utilizado é o de Harvey-Bradshaw. É uma derivação simplificada do IADC, validado, de fácil uso, que exclui a necessidade de acompanhamento por período de 1 semana e mensuração do peso. Avalia-se sensação de bem estar, dor abdominal, número de evacuações líquidas diárias, presença de massa abdominal e complicações da DC. Similar ao IADC, tem limitações pela subjetividade da análise da dor abdominal e à sensação de bem estar.⁶

Sendo considerada doença em remissão quando o CDAI é inferior a 150; leve a moderada quando o CDAI oscila entre 150 e 219; moderada a grave entre 220 e 450; e grave ou fulminante quando maior que 450.²²

	Pontuação
Estado geral (ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; péssimo = 4)	0 a 4
Dor abdominal (ausente = 0; duvidosa = 1; moderada = 2; grave = 3)	0 a 3
Número de evacuações líquidas/dia	nº/dia
Massa abdominal (ausente = 0; duvidosa = 1; bem definida = 2; bem definida e dolorosa = 3)	0 a 3
Complicações: artralgia/artrite, uveíte/irite, eritema nodoso, aftas orais, pioderma gangrenoso, fissura anal, fístula, abscesso, etc.	1 ponto cada

< 8 = inativa/leve; 8 a 10 = leve/moderada; > 10 = moderada/grave.

Figura 5 – Índice de atividade inflamatória de Harvey-Bradshaw (Adaptado de CARDOZO, W.S., SOBRADO, C.W. 2012)

4.5 COMPLICAÇÕES

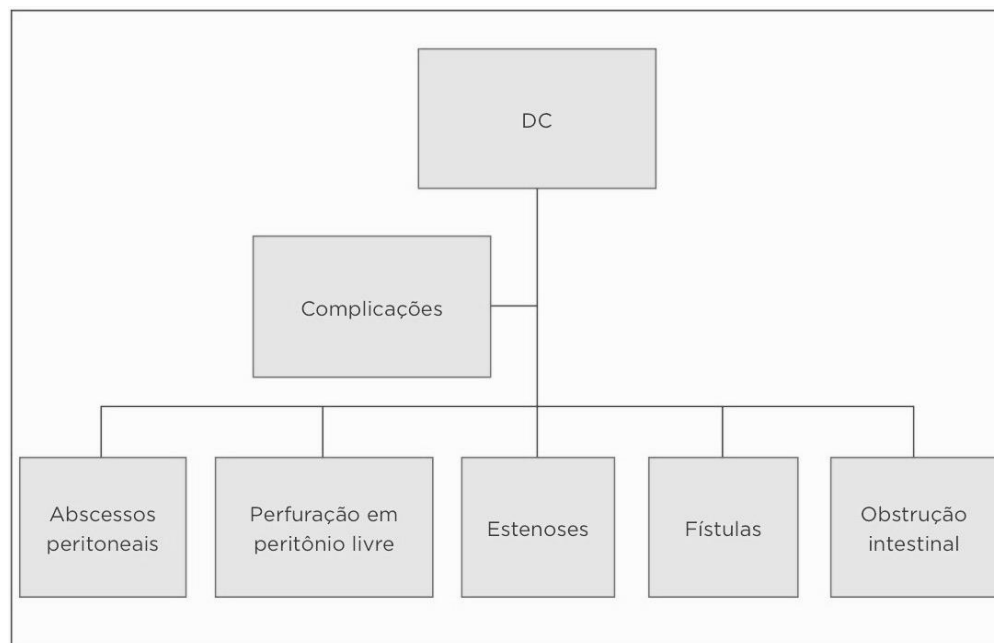


Figura 6 – Principais complicações na DC (Adaptado de CARDOZO, W.S., SOBRADO, C.W. 2012)

Os abscessos peritoneais acontecem em 10 a 30% dos portadores de DC. Através da USG e da TC de abdome é possível estabelecer a localização, o volume e o tratamento. A drenagem percutânea é indicada em abscessos únicos ou de número reduzido, de localização favorável a punção em pacientes estáveis e em pacientes pediátricos.⁶

A perfuração livre com desenvolvimento de peritonite purulenta e fecal é uma complicação rara com indicação de ressecção cirúrgica.⁶

A estenose é a reparação cicatricial da inflamação crônica e transmural. O pacientes de DC estenosante apresentam quadro de dor, aumento do volume abdominal, vômitos e emagrecimento. O tratamento é cirúrgico.⁶

A obstrução intestinal, que é a indicação mais comum de cirurgia, mas geralmente é parcial e um manejo não operatório é inicialmente indicado. O sucesso do tratamento com medicação depende muito se a obstrução é resultado de uma exacerbação aguda ou de um processo crônico. No segundo caso, a terapia medicamentosa é raramente eficaz.¹⁴

Fístulas perianais ocorrem em 15 a 35% dos pacientes e, nem sempre ocorrem na vigência de doença inflamatória ativa do reto. Algumas vezes, as fístulas podem ser tão extensas que acometem os grandes lábios, o escroto, as nádegas ou as coxas.⁹

A presença radiográfica de fístula, sem que ocorra nenhum sinal de sepse, não é, sozinha, uma indicação para a cirurgia. Entretanto, à medida que a inflamação progride e a dor do paciente se torna mais intensa, a maioria desses pacientes necessitará de uma ressecção do segmento acometido. Na ocorrência de fístula com um órgão saudável, como a bexiga ou o sigmoide, apenas a porção acometida pela doença deve ser ressecada, devendo a lesão no órgão ser apenas fechada.⁴⁶

4.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DC é dado pela análise conjunta de dados clínicos, anamnese, exame físico e toque retal, com a interpretação dos resultados de exames de imagem, colonoscopia, enterografia, exames laboratoriais e histopatológico.²⁴

Na anamnese deve conter os sintomas do paciente, as viagens recentes, intolerância alimentar, uso de medicamentos e investigação para fatores de risco como o tabagismo, história familiar e apendicectomia prévia. O médico deve se atentar sobre queixas de manifestações extraintestinais, como afecções orais, dermatológicas, oftalmológicas e anais.¹⁷

No exame físico o médico deve checar o estado geral, o pulso radial, a pressão arterial, temperatura, a presença de retração ou distensão abdominal, a presença de massa palpável no abdome, realizar inspeção oral e perianal e toque retal. É recomendado realizar o cálculo da massa corporal.¹⁷

Na investigação laboratorial deve-se checar a presença de inflamação, anemia, trombocitopenia, diminuição dos fluidos e sinais de má nutrição e/ou absorção. Para investigar a atividade inflamatória solicita-se a proteína C reativa (PCR), a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a calprotectina fecal.¹⁷ Para investigar a diminuição de fluidos e avaliar nutrição deve solicitar proteínas totais e frações.¹ Há a possibilidade de ocorrer a carência de folato, de ferro e de vitamina B₁₂. Para diagnóstico diferencial, deve se pedir um exame parasitológico de fezes, cultura das fezes, além de teste para toxina do *Clostridium difficile*.^{9 58}

Os anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos perinucleares (pANCA) e anticorpos anti-*Scharomyces cerevisiae* (ASCA) são os marcadores sorológicos das DII. O pANCA é encontrado em 5 a 10% e o ASCA em 60 a 70% dos pacientes com DC. A positividade do ASCA está relacionada a complicações precoces. Quando o paciente é positivo para ASCA é mais provável que esse paciente venha a necessitar de cirurgia do intestino delgado. O pANCA é mais presente em pacientes com RCUI.²

O diagnóstico endoscópico é por inspeção visual direta da mucosa intestinal em conjunto com o resultado da histologia a partir de biópsias, que também faz o diagnóstico diferencial com doenças com características parecidas. A colonoscopia inicial também estabelece a extensão e gravidade da doença. Posteriormente, a colonoscopia é realizada para avaliar a presença de resposta ao tratamento medicamentoso, avaliar também uma recorrência no pós-operatório, ou ainda para realizar a vigilância do câncer de cólon em paciente com DII de longa data e comprometimento do cólon.²⁰

Os achados endoscópicos da colonoscopia são áreas de mucosa normal salteadas por áreas de mucosa comprometida – padrão salteado. As lesões são úlceras aftoides e/ou úlceras maiores, que podem ser chamadas de úlceras lineares, infiltração ou elevação da submucosa (aspecto em paralelepípedo – “cobblestone”). O reto raramente está comprometido, mas pode conter agregados linfóides e achados positivos para granuloma de células gigantes.⁶ O acometimento do íleo está presente em até 40% das afecções.²¹ As biópsias devem ser feitas colhendo um número satisfatório de espécimes, sempre biopsiar as úlceras aftoides e lesões suspeitas, as úlceras maiores e o íleo terminal, mesmo com aspecto normal.⁶ Devem ser realizadas pelo menos duas biópsias por cada sítio do cólon: cólon ascendente, transversos, descendente, sigmoide, incluindo reto.¹⁷

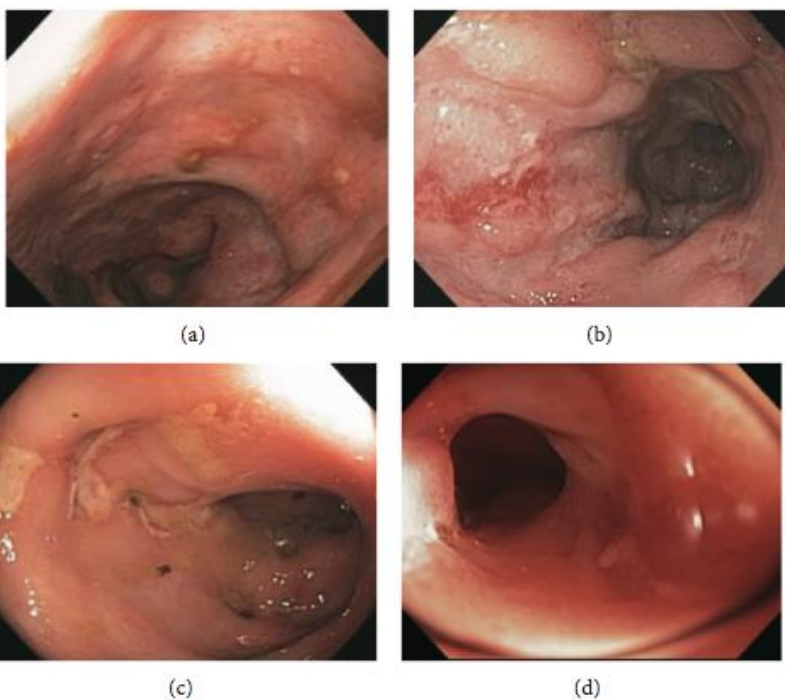


Figura 7 -- Imagens endoscópicas dos achados mais importantes em DC. (a): úlceras aftosas. (b): As lesões ulceradas com aparência de paralelepípedos (*cobblestone*). (c): úlceras serpiginosas. (d): estenose em íleo terminal. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA, 2011).

A enterografia por TC (enterotomografia) ou enterografia por RNM ou (enterorressonância), respectivamente, são as técnicas de maior acurácia diagnóstica para detecção de envolvimento intestinal e lesões penetrantes na DC, e, por isso são as técnicas de escolha para avaliar envolvimento do intestino delgado e, assim, estabelecer a extensão e atividade da doença.²³ São, também, recomendadas na DC complicada, pois possuem alta acurácia na detecção de fístulas, abscessos e fleimões.¹⁷ A enterotomografia pode ser preferida para abscessos intra-abdominais e a enterorressonância é mais recomendável nos abscessos perianais e nas estenoses.²⁵ 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.^{14 17}

A radiografia simples de abdome é indicada quando o serviço não dispõe de TC ou de RNM e pode ser evidenciadas alças de intestino dilatadas. Os exames com bário (trânsito de delgado e enema opaco de cólon) estenoses e fístulas do intestino com outros órgãos.²⁴ A ultrassonografia transabdominal é complementar para a avaliação de inflamação intestinal.²³

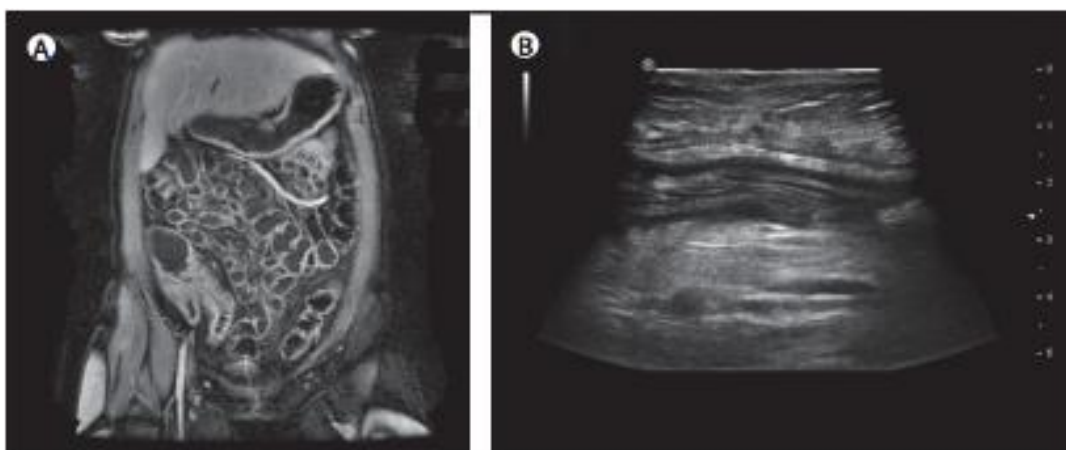


Figura 8: Enteroressonância com acometimento restrito de íleo terminal (estenose inflamatória). Figura B: USG do intestino com estenose da DC. (BAUMGART D.C.; SANDBORN W.J. Crohn's disease. Lancet; v.380, p.1590–1605. 2012)

4.6.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de DC deve ser considerado em pacientes com diarreia crônica ou noturna, dor abdominal, obstrução intestinal, perda de peso, febre, sudorese noturna ou outros sintomas de inflamação intestinal, fibrose ou fístulas.²³

O principal diagnóstico diferencial da DC é com a retocolite ulcerativa, no entanto, em 20% dos casos a diferenciação entre essas patologias não é possível, sendo chamada de colite indeterminada. Outros diagnósticos diferenciais são as outras enterocolites, como as isquêmicas, as actínicas e as induzidas por antibióticos e com a síndrome do intestino irritável.²²

Há dois tipos principais de DII: DC e RCUI. Que podem ser diferenciado pela tabela abaixo:

	DC	RCUI
SINTOMAS		
Dor	Com frequência	Ocasionalmente
Sintomas Sistêmicos	Com frequência	Ocasionalmente
Muco e Sangue nas Fezes	Ocasionalmente	Sim
Doença perineal significativa	Com frequência	Ausente
Fístulas	Sim	Ausente
Obstrução de intestino	Com frequência	Rara/ausente

delgado/colônica		
Resposta a ATB	Sim	Ausente
Recidiva após a cirurgia	Sim	Ausente
ANCA-positivo	Raro	Com frequência
ASCA	Com frequência	Raro
ENDOSCÓPICAS		
Reto acometido	Raro	Com frequência
Doença contínua	Ocasionalmente	Sim
Calçamento	Sim	Ausente
Granuloma	Ocasionalmente	Não
RADIOGRÁFICAS		
Intestino delgado muito acometido	Sim	Ausente
Íleo terminal anormal	Sim	Ocasionalmente
Colite segmentar/assimétrica	Sim	Não
Estreitamento	Não	Ocasionalmente

Fonte: (Adaptado de BLUMBERG, R.S.; FRIEDMAN, S, 2009)

4.7 TRATAMENTO

Para planejar o tratamento é preciso levar em conta a localização da doença, a intensidade da apresentação e o comportamento da doença.^{17 22}

A terapêutica é individualizada, de acordo com a resposta do paciente ao tratamento, uma vez que a tolerância as drogas é muito variada.¹⁷

O objetivo do tratamento clínico é primeiramente induzir a remissão da atividade da doença.⁴⁴ O tratamento é principalmente ambulatorial necessitando de internação apenas para os pacientes com critérios de gravidade ou infectados.⁶

A cirurgia é pensada apenas em casos que apresentam lesões neoplásicas ou pré neoplásicas, complicações supurativas, estenoses com obstrução ou no caso de doenças não responsivas ao tratamento clínico.¹⁷

4.7.1 MEDICAMENTOS

4.7.1.1 DERIVADOS SALICÍLICOS

Os principais derivados salicílicos ou aminossalicilatos são a sulfassalazina e a mesalazina. A mesalazina é formada pelo 5-aminossalicilato enquanto a sulfassalazina é formada pelo mesmo associado à sulfapirina.³⁴

No tratamento da DC os derivados de salicílicos são usados para o tratamento da doença ativa, colonoileal ou restrita ao cólon, não sendo usados na doença ileal, porque estudos evidenciaram que os medicamentos não se mostraram mais eficazes que o placebo.²³ Também, não são usados no tratamento de manutenção.¹⁷

As suas propriedades são semelhantes às dos AINEs, eles ajudam a controlar a inflamação, mas podem provocar efeitos colaterais, tais como náusea, vômito, pirose, diarreia e cefaleia. Esses medicamentos podem ser administrados via oral, por enema ou supositório, dependendo da localização da inflamação intestinal.^{34 58}

4.7.1.2 CORTICOSTEROIDES

Atuam na inflamação através da inibição do fator transcrição NF-κB através de glicocorticóides gerando efeitos antiinflamatórios e imunossupressores. Sua função anti-inflamatória inclui inibição do edema, dilatação dos capilares e migração de leucócitos.³⁵

Os corticosteroides tradicionais (prednisona, prednisolona e hidrocortisona) são medicamentos eficazes na indução da remissão da DC, nos casos moderados e graves da DC, na fase de doença ativa e na doença ileal.^{17 23}

Os efeitos adversos de aparecimento precoce, relacionadas a dose do medicamento, são acne, edema, estrias na pele, dispepsia e distúrbios do humor e do sono. Os efeitos relacionados ao uso crônico são osteoporose, necrose da cabeça femoral, catarata, miopia e maior susceptibilidade a infecções.¹⁷

4.7.1.3 ANTIBIÓTICOS

No tratamento da DC os antibióticos metronidazol e ciprofloxacino são eficazes para a indução da remissão. Essa drogas têm um papel importante no tratamento de complicações infecciosas e também está indicada para doença perianais.¹⁷

4.7.1.4 IMUNOMODULADORES

Os imunomoduladores atuam impedindo a proliferação de células envolvidas na determinação e ampliação da resposta imunológica, inibindo assim a proliferação de linfócitos.¹⁷

Nesse grupo de medicamentos, os mais comumente utilizados são a AZA, a 6-MP e o metotrexato (MTX), que fazem parte do grupo das tiopurinas e também a ciclosporina (CSA), um inibidor da calcineurina.^{17 36}

As tiopurinas têm se mostrado eficazes para induzir a remissão da DC ativa. A AZA e a 6-MP têm mostrado efeito benéfico como uma terapia aditiva e também como um agente poupador no uso de corticosteroide.²⁵ Entretanto, as tiopurinas possuem início de ação lento.¹⁷

Apesar de serem medicamentos bem tolerados, as tiopurinas podem desencadear efeitos colaterais. Entre eles, os mais comuns são as reações alérgicas. É possível o aparecimento de quadro de pancreatite em 3 a 4%

dos pacientes, porém é reversível com a suspensão abrupta do medicamento. O efeito colateral mais grave é a supressão da medula óssea com potencial risco de malignidade.^{17 19}

O MTX é utilizado principalmente em pacientes refratários ao uso das tiopurinas, sendo assim considerado um medicamento de segunda linha na indução ou manutenção da remissão da DC. Seus efeitos colaterais precoces são náusea, vômito, diarreia e estomatite. Em longo prazo pode gerar hepatotoxicidade.¹⁷

O uso da CSA é pouco indicada no tratamento da DC. Poucos estudos comprovam a sua eficácia no tratamento dessa doença e mesmo assim necessita altas doses e conseqüentemente gera muitos efeitos adversos.¹⁷

4.7.1.5 BIOLÓGICOS

O Fator de Necrose Tumoral (TNF) é uma citocina pró-inflamatória. Inibir sua atuação tem efeito positivo em pessoas com doença inflamatória como a DC.^{27 37}

Os agentes anti-TNF são medicamentos importantes para o tratamento de DC. Suas principais indicações são na forma moderada a grave da doença, não resposta à terapia convencional, forma fistulizante e tratamento pediátrico²⁶ Os principais biológicos são o Infliximabe (IFX), Adalimumabe (ADA) e o Certolizumabe. Suas vias de administração e protocolos de tratamento estão exemplificadas na figura 4.⁶

Antes do início do tratamento com medicamentos anti-TNF é recomendado o rastreio de doenças infecciosas. Em caso de resultado positivo, o paciente deverá ser tratado da doença antes de iniciar a terapia biológica. Em caso de surgimento de sinais de doenças infecciosas durante o tratamento com essas drogas o paciente é orientado a procurar atendimento.²⁴

Tabela 24.1 Terapias anti-TNF usadas na doença de Crohn			
Agente	Via de administração	Protocolo de indução	Protocolo de manutenção
Infliximabe	Intravenosa	5 mg/kg nas semanas 0, 2, 6	5 mg/kg a cada 8 semanas
Adalimumabe	Subcutânea	160 mg na semana 0 80 mg na semana 2 40 mg na semana 4	40 mg a cada 2 semanas
Certolizumabe	Subcutânea	400 mg nas semanas 0, 2, 4	400 mg a cada 4 semanas

Figura 9 – Terapias anti-TNF usadas na doença de Crohn (Adaptado de CARDOZO, W.S., SOBRADO, C.W. 2012)

4.7.1.5.1 INFLIXIMABE

O IFX, um anticorpo anti-TNF monoclonal quimérico, se liga ao TNF com elevada afinidade, neutralizando assim sua atividade.²⁶

O uso do IFX está indicado nos portadores de DC moderada a grave refratários ou intolerantes à terapia convencional. Dado o benefício comprovado para indução e manutenção da remissão, é pratica padrão introduzir infliximabe na dosagem de 5mg/kg de peso corporal na semana 0, 2, 6, seguida por infusões de manutenção a cada 8 semanas. Cada ampola de IFX contém 100mg, é aplicada IV, sendo necessário diluir a ampola em 250ml de soro fisiológico.⁶

Os melhores resultados são observados quando usado em associação com um imunossupressor (AZA, 6-MP ou MTX), o risco para segurança aumenta de forma mínima. Uma outra possibilidade terapêutica é seu uso associado a uma dose de hidrocortisona 200mg antes de cada infusão de IFX, neste caso, para minimizar os possíveis efeitos adversos do IFX.⁶

Para avaliar perda de resposta é possível a verificação dos níveis de IFX em concentração mínima. Pacientes com níveis baixos da droga e sem

anticorpos anti-infliximabe podem ser tratados com aumento da dose ou com diminuição do intervalo das doses.⁶

4.7.1.5.2 ADALIMUMABE

O ADA é um anticorpo monoclonal de IgG1 humano, administrado por injeção subcutânea, que se liga com elevada afinidade e especificidade com o TNF.²⁷
6

O estudo Classic 1²⁷, demonstrou que uma dose de ataque quádrupla de 160mg, seguida por uma dose dupla de 80mg após 2 semanas era necessária para induzir a remissão da DC.⁶

É importante introduzir o regime correto de ataque demonstrado no Classic 1 e depois administrar 40mg a cada 2 semanas Pacientes responsivos ao ADA, mas que depois entraram em recidiva no intervalo de duas semanas, devem ter a dosagem ajustada para 40mg (1 ampola) por semana. Alguns pacientes com recidiva podem se beneficiar do tratamento com 80mg a cada duas semanas.⁶

Assim como o IFX, o ADA também se mostra mais eficaz associado ao imunossupressor. Sua resposta também pode ser avaliada com a dosagem dos níveis da droga.⁶

4.7.1.5.3 CERTOLIZUMABE

O certalizumabe pegol é um fragmento Fab de um anticorpo anti-TNF peguilado com eficiência comprovada no tratamento de DC. No entanto, há necessidade de cautela ao se usar esse medicamento em pessoas com sintomas obstrutivos.¹⁷

4.7.2 TRATAMENTO DA DOENÇA AGUDA

O manejo clínico deve ser feito avaliando-se a atividade da doença, a localização e o fenótipo que pode ser infamatório, fistulizante ou estenosante, a reação ao uso de medicamentos prévios e as manifestações extraintestinais. O objetivo do tratamento da doença aguda é induzir a remissão da doença.²⁸

4.7.2.1 DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL LEVE A MODERADA

O tratamento da doença em estágio leve a moderado, com acometimento colônico e ileocolônico, deverá ser realizado com a prescrição de sulfassalazina 3-6g/dia. Se aparecimento de efeitos adversos, pode-se utilizar a mesalazina 4g/dia.²⁴

Entretanto, a European Crohn's and Colitis Organisation declarou que os aminossalicilatos não são recomendados para o tratamento de DC em sua forma leve ou moderada.^{24 34}

Na doença ileal é recomendado o uso de um corticosteroide, pois é comprovadamente mais eficiente que a mezalazina, o aminossalicilato com maior nível terapêutico no íleo. O principal corticoide indicado é a budesonida, na dose de 9mg/dia.²⁴

4.7.2.2 DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL MODERADA A GRAVE

A eficácia dos corticosteróides ficou estabelecida através de dois ensaios clínicos randomizados.^{49 50}

Pacientes com DC classificadas como moderada a grave devem ser tratados com corticosteroide, de preferência a prednisona com dose entre 40-60mg/dia, até a estabilização do quadro clínico e início do ganho de peso.

Concluída esta etapa a dose de corticoide deve ser reduzida gradativamente para evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal. A dose deve ser reduzida 5 a 10mg por semana até a dose de 20mg por dia, e após, reduzida 2,5 a 5mg por semana até a retirada completa. Mais de 50% dos pacientes vão ficar dependentes de corticosteroide, não se conseguindo diminuir a dose sem que haja recidiva dos sintomas. Nesses casos, devem iniciar azatioprina (2-2,5mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia), retirando a prednisona segundo sintomatologia.²⁴

Em casos com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea.²³

Pacientes com doença grave e refratários às outras formas de terapia devem ser considerados para o uso de imunobiológicos, como o infliximabe (5mg/kg IV). Os intervalos entre as administrações de IFX não devem ser inferiores a oito semanas.²⁴

4.7.2.3 DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL GRAVE A FULMINANTE

Na DC classificada como grave a fulminante a conduta correta é o uso de corticoide parenteral. O American College of Gastroenterology recomenda corticoide IV em dose equivalente a 40-60mg de prednisona.²⁴

Esses pacientes devem ser internados em hospitais e devem receber suporte com hidratação, transfusões e suporte nutricional se indicado.²⁴

Deve-se iniciar com 100 mg hidrocortisona IV, de 8 em 8 h e após a melhora clínica e a retomada da via oral, trocar o corticosteroide parenteral por 40-60 mg de prednisona VO e posteriormente dar seguimento da mesma forma que os pacientes com doença moderada a grave. Pacientes que não responderem ao corticosteroide parenteral podem ser tratados com ciclosporina IV (início 4 mg/kg IV, após titulado pelo nível sérico). Devido à toxicidade, interações medicamentosas, infecções oportunistas e dificuldade

de acerto na dose, é fortemente aconselhável que seja administrada apenas em centros com experiência no seu uso. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea. A avaliação cirúrgica deve ser solicitada se houver suspeita de obstrução ou em pacientes que não apresentam melhora esperada ao tratamento.²⁴

Pode-se avaliar a necessidade do uso de infliximabe da mesma maneira usada em pacientes com doença grave, apesar de não haver estudos controlados sobre o uso de biológicos no tratamento da DC grave a fulminante.²³

4.7.3 ESTRATÉGIA “STEP UP” VERSUS “TOP DOWN”

Atualmente, com a introdução da terapia biológica no tratamento da DC, que contém medicamentos potentes, que induzem e mantêm a remissão clínica mais rápido, existem duas possíveis estratégias de tratamento e o que as separa é quando iniciar o uso dessas medicações. Uma opção é intervir precocemente com o objetivo de obter melhor controle da doença e evitar recidivas e complicações. Ou introduzi-las mais tardiamente, se necessário, e, assim, diminuir o risco de complicações inerentes a esses fármacos, como infecções e o possível aparecimento de lesões malignas.¹⁷

O “step-up” é a estratégia convencional, que tem como base o tratamento gradual, no qual se inicia com aminossalicilatos e antibióticos, caso a DC evolua para o seu agravamento, tem como próximo passo o uso de corticoesteroides em doses imunossupressoras. Ficando por último e em situações excepcionais (complicações ou falha terapêutica) o uso de terapia biológica, como o infliximabe (IFX) e o adalimumabe (ADA). As vantagens são que essa estratégia apresenta menor custo/benefício e apresenta menos efeitos colaterais.¹⁷

A terapia “top-down” se inicia com a terapia biológica, na intenção de se evitar complicações, recidivas e, portanto, de diminuir as necessidades de

abordagem cirúrgica, hospitalização em longo prazo e melhorias na qualidade de vida do paciente.^{17 24 43}

Ainda é preciso mais estudos para determinar quem está indicado para qual tratamento. Pacientes mais graves se beneficiaram mais da estratégia “top-down”. Porém, nas duas é visto que quanto mais cedo se inicia o tratamento mais vantajoso se torna para o paciente.^{17 24 43}

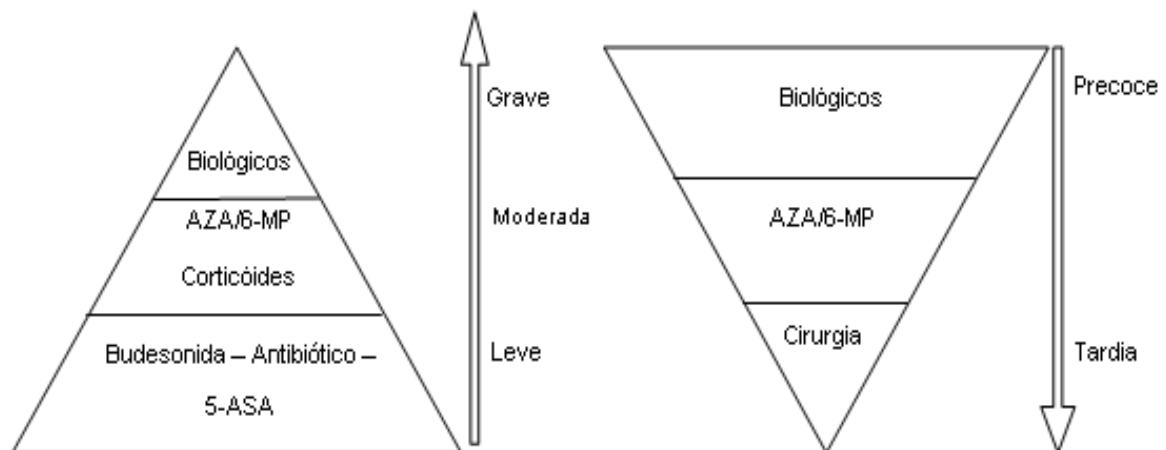


Figura 10- Estratégia de tratamento, (a) Step-up e (b) Top-down. (Adaptado de KOTZE L, KOTZE PG e KOTZE LR, 2011)

4.7.4 TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

A indicação do tratamento de manutenção é importante, pois diminui a necessidade de hospitalização, diminui a indicação de cirurgia (depois de 1 ano de terapia) e melhora a qualidade de vida.²³

A escolha do medicamento usado deve considerar o curso da doença (apresentação inicial, frequência e gravidade), a extensão e locais acometidos e a efetividade e tolerância dos medicamentos previamente utilizados, tanto para indução da remissão, como para terapia de manutenção.¹⁷

No tratamento de manutenção é importante excluir as drogas que não tenham eficácia nesse momento, como a sulfassalazina e mesalazina, e os corticosteroides não devem ser usados por um tempo longo, por isso não são

medicamentos de escolha. ²⁴ A azatioprina e o metotrexate são drogas usadas depois do uso de corticosteroide. A azatioprina também é eficaz em pacientes que não usaram corticoesteroides. Infliximabe, adalimumabe, natalizumabe e certolizumabe também são efetivos no tratamento de manutenção. ¹⁷ Infliximabe em monoterapia ou associado com azatioprina tem tido melhor resultado que azatioprina em monoterapia em pacientes com DC moderada a grave que não tiveram remissão no primeiro tratamento com mesalazina e/ou corticosteroides.²⁴ A ressecção cirúrgica pode ser considerada em recaídas de doenças localizadas e em corticodependentes. ²⁴ O metronidazol também pode ser usado em doença ileocolônica.²³

A terapia de manutenção recomenda iniciar com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Nos pacientes que fizeram corticoterapia, esperar 3 meses para início da terapia. Pacientes em remissão induzida por metotrexato é indicado continuar o uso desse medicamento.²⁴

Nos pacientes com fístulas perianais as drogas de escolha são a azatioprina, a 6-mercaptopurina, o infliximabe ou o adalimumabe por pelo menos um ano.¹⁷

É importante orientar o paciente tabagista para cessar tal hábito, o acompanhamento dos pacientes com DC pode ser realizado através da dosagem da proteína C reativa e sempre que possível da calprotectina fecal. O exame endoscópico é realizado para avaliação de cicatrização da mucosa, para o rastreamento de lesões neoplásicas colorretais e em situações específicas para avaliação da atividade da doença.¹⁷

4.7.5 TRATAMENTO CIRÚRGICO

A intervenção cirúrgica está indicada para tratar complicações, como hemorragia persistente, perfuração, obstrução recorrente, abscesso não passível de drenagem percutânea, displasia ou câncer, e para doença recorrente ao tratamento clínico. As intervenções são necessárias em dois terços dos pacientes. Os procedimentos utilizados são ressecção cirúrgica, estenoplastia ou drenagem de abscesso.²³

A ressecção cirúrgica raramente está relacionada a cura da doença e a principal complicação é a síndrome do intestino curto, que geralmente ocorre quando metade ou mais da metade do delgado é ressecada.^{17 23}

A estenoplastia é defendida como uma alternativa importante no tratamento de estenoses fibróticas do intestino delgado, uma vez que ajuda a evitar a deficiência de absorção de nutrientes, diarreia, esteatorreia, supercrescimento bacteriano e síndrome do intestino curto. Tal técnica corrige restrições obstrutivas, preservando o comprimento intestinal funcional.²³

O pré-operatório envolve a seleção de pacientes com boa condição para a cirurgia e inclui fatores nutricionais, sociais e psicológicos. O fumo é um importante fator de risco para recorrência pós-operatória e a todos os pacientes com DC deve ser recomendado parar de fumar. Os pacientes nutricionalmente comprometidos com grande perda de peso (>10% em 3 meses) podem se beneficiar de um período de suporte nutricional pré-operatório, muitas vezes necessitando de nutrição parenteral. Os pacientes que fazem uso de corticoesteróide devem ser submetidos ao desmame, pois aumenta-se o risco de complicações infecciosas.¹⁷

É importante a realização de testes de diagnóstico adequados, como, por exemplo, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, exames de imagem transabdominal (como TC, RNM), para confirmar o diagnóstico, para verificar a presença ou ausência de doença ativa, para excluir displasia ou câncer e identificar a presença, extensão e gravidade das complicações, tais como estenoses, fístulas e abscessos.²³

4.7.6 TRATAMENTO DA DC COMPLICADA POR FÍSTULAS

O tratamento das fístulas perianais na DC tem como princípio o tratamento inicial da sepse perianal juntamente com o controle do processo inflamatório. Sabe-se que o tratamento cirúrgico será usado em cerca de 90% dos

pacientes ao longo dos anos de tratamento, uma vez que essa complicação é crônica, recidivante e não tem cura até os dias de hoje.⁶ Alguns casos de fístulas internas assintomáticas não requerem terapia.⁵⁰ Corticosteroides e aminossalicilatos não têm efeito benéfico nessa situação.⁵¹ Complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica.⁵⁰

Pacientes com fístulas necessitam de avaliação cirúrgica antes de iniciar o tratamento. Se o tratamento clínico for escolhido, são opções o metronidazol (20 mg/kg VO) e azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia VO) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia VO). A duração do tratamento não está definida, no entanto, as evidências disponíveis são de que o uso contínuo seja necessário para a manutenção do benefício. Pacientes que não tiverem resposta necessitam de reavaliação cirúrgica. Se a escolha pelo tratamento clínico for mantida, pode-se optar pela administração de ciclosporina, devendo-se afastar previamente complicações supurativas. O infliximabe não está indicado nesta condição clínica, ou seja, com a presença de abscesso, que deve ser previamente tratado antes do início de tal terapia.²⁴

O tratamento cirúrgico da doença perianal na DC deve ser sempre conservador, evitando ressecções extensas de tecidos e esfínterectomias amplas, limitando-se ao tratamento com a colocação de sedenhos. Após o procedimento cirúrgico, deve-se iniciar a terapia da doença de base precocemente, procurando controle da inflamação.⁶ Segundo consenso do ECCO, a terapia de manutenção deve ser mantida por pelo menos 12 meses.¹⁷

A oxigenoterapia hiperbárica com utilização de oxigênio a 100% em câmaras com pressão de 2ATM, em sessões de 90 a 120 minutos, tem sido utilizada em portadores de DC perianal grave com resultados animadores. Em média, são necessárias 20 a 40 sessões dependendo da evolução do quadro. Porém, só existe estudo de pequenas séries de casos não controlados, que não permitem conclusões sobre sua eficácia.⁶

5 DISCUSSÃO

O tratamento da DC é individualizado, a respeito da doença é preciso considerar a localização, a intensidade da atividade inflamatória, o fenótipo da doença: inflamatório, fistulizante ou penetrante e estenosante e as complicações durante sua evolução; e a respeito do paciente é importante avaliar a resposta ao tratamento, com remissão clínica, endoscópica e histológica, além de possíveis efeitos adversos às drogas.¹⁷ O objetivo do tratamento é induzir a remissão, por meio do tratamento da fase ativa, e mantê-la, por meio do tratamento da fase de manutenção.⁴⁴

O tratamento da DC ativa leve a moderada no cólon ou ileocolônica, deverá ser realizado com a prescrição de sulfassalazina 3-6g/dia, em caso de intolerância devido a presença de efeitos adversos, pode ser utilizada a mesalazina por via oral, na dose de 4g/dia.^{17 24 34} Na doença ileal leve é recomendado o uso de um corticosteroide, sendo indicado a budesonida por via oral na dose de 9mg/dia.²⁴

Pacientes com DC ativa classificadas como moderada a grave devem ser tratados com a prednisona com dose entre 40-60mg/dia, até a estabilização do quadro clínico, comumente entre 7 a 28 dias após o início da terapêutica. A dose de corticoide deve ser reduzida gradualmente para evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal. A dose deve ser reduzida 5 a 10mg por semana até a dose de 20mg por dia, e após, reduzida 2,5 a 5mg por semana até a retirada completa.²⁴

Pacientes com doença grave ativa (IADC > 300) e refratários às outras formas de terapia devem ser considerados para o uso de imunobiológicos. Os intervalos entre as administrações de IFX não devem ser inferiores a oito semanas.²⁴

O estudo ACCENT I analisou a eficácia do IFX em 573 pacientes com DC que apresentavam o IADC acima ou igual a 220 pontos, por meio de um ensaio clínico randomizado, com o objetivo de avaliar o benefício da terapia de manutenção de IFX em pacientes com DC ativa que respondem a uma única infusão de IFX. Do total de pacientes, 58% responderam

satisfatoriamente a uma única infusão de IFX. Destes, apenas 21% estavam em remissão na 30ª semana após a infusão, enquanto, dos pacientes que receberam IFX, 39% se mantinham em remissão. Dessa forma, os autores concluíram que os pacientes com DC que respondem a uma dose inicial de IFX são mais suscetíveis a entrar em remissão nas semanas 30 e 54, bem como a suspender os corticosteroides e manter a resposta por um longo período de tempo, se o tratamento com IFX for mantido a cada 8 semanas.²⁶

Na DC ativa grave a fulminante é indicado a internação hospitalar, com suporte e o uso de corticosteroide parenteral. Inicia-se com 100 mg hidrocortisona parenteral, de 8 em 8 h e após a melhora clínica troca-se o corticosteróide parenteral por 40-60 mg de prednisona por via oral, e após isso dando seguimento da mesma forma que os pacientes com doença moderada a grave. É necessário avaliar a presença de complicações, como infecções, abscessos e obstrução, e tratá-las adequadamente.²⁴ Pode-se avaliar a necessidade do uso de imunobiológicos da mesma maneira usada em pacientes com doença grave, apesar de não haver estudos controlados sobre o uso de biológicos no tratamento da DC grave a fulminante.²⁴

As complicações da DC são tratadas de acordo com cada indicação. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea. A avaliação cirúrgica deve ser solicitada se houver suspeita de obstrução.²⁴

Existem duas estratégias para o tratamento da DC. A terapia convencional, também denominada de “*step-up*” que prima pelo fato de iniciar a terapia com medicamentos menos potentes. E a terapia “*top down*” que inicia de forma precoce o uso de medicamentos mais potentes e de ação rápida, como a terapia biológica, na intenção de um controle mais adequado da doença a fim de se postergar a necessidade de cirurgias e diminuir o número de internações a longo prazo e conseqüentemente o que levaria a melhora na qualidade de vida do paciente.¹⁷

Um estudo randomizado aberto, 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 infliximabe 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, com azatioprina e um tratamento adicional com infliximabe e, se necessário corticosteroides. O grupo 2 recebeu o tratamento convencional (*“step up”*) com corticosteroides e azatioprina em pacientes que apresentam recaída, e infliximabe, se necessário. Na semana 26, 60% dos pacientes do grupo 1 estavam em remissão da DC livre de corticosteroide e de cirurgias, comparados a 36% dos pacientes dos 64 pacientes do grupo 2. Na semana 52 os índices correspondentes eram 61% dos pacientes do grupo 1 e 42% dos 64 pacientes do grupo 2. Em suma, o estudo demonstrou que a introdução precoce da azatioprina combinada com infliximabe (*“top down”*) nos meses seguintes ao diagnóstico proporciona maiores taxas de sucesso de 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 otimização da cicatrização da mucosa.⁵³

O tratamento cirúrgico é necessário em dois terços dos casos e está indicado para tratar complicações e em pacientes recorrentes ao tratamento clínico. Os procedimentos utilizados são ressecção cirúrgica, estenoplastia ou drenagem de abscesso. A ressecção cirúrgica raramente está relacionada a cura da doença e principal complicação é a síndrome do intestino curto.²³

O tratamento de manutenção diminui a necessidade de hospitalização, diminui a indicação de cirurgia (depois de 1 ano de terapia) e melhora a qualidade de vida.²³ Após o tratamento clínico, a conduta para a terapia de manutenção é iniciar com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Nos pacientes que fizeram corticoterapia, esperar 3 meses para início da terapia. Pacientes em remissão induzida por metotrexato é indicado continuar o uso desse medicamento. Infliximabe em monoterapia ou associado com azatioprina tem tido melhor resultados que azatioprina em monoterapia em pacientes com DC moderada a intensa que não tiveram remissão no primeiro tratamento com mesalazina e/ou corticosteroides.²⁴ O paciente tabagista para cessar tal hábito, o acompanhamento dos pacientes com DC pode ser realizado através da dosagem da proteína C reativa e sempre que possível da calprotectina

fecal. O exame endoscópico é realizado para avaliação de cicatrização da mucosa, para o rastreamento de lesões neoplásicas colorretais e em situações específicas para avaliação da atividade da doença.¹⁷

O estudo Charm avaliou a eficácia e a segurança do ADA na manutenção da remissão da DC. Os autores concluíram como dose de ataque 160 mg na semana zero, 80mg na semana 2 e a dose de manutenção da remissão a administração de 40mg a cada duas semanas (duas semanas após a semana 2). O uso do ADA está indicado nos pacientes com DC moderada a grave, refratários à terapia convencional, bem como nos pacientes que tiveram falha com o IFX.⁵⁴

O estudo SONIC estabeleceu que o tratamento com infliximabe e azatioprina é o mais eficaz que o infliximabe isolado para manutenção da remissão livre de corticosteroides em pacientes em um estágio precoce da DC.⁵⁶

Uma revisão sistemática de 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.⁵⁵

A terapia usada pós-ressecção cirúrgica de pacientes com doença colônica ou ileocolônica devem receber sulfassalazina por 2 anos. Em doenças localizadas apenas no jejuno ou no íleo, ou em casos de intolerância a sulfassalazina podem receber mesalazina por 2 anos. Existe a opção de usar metronidazol por 3 meses. Quando a doença é grave ou a ressecção múltipla indica-se azatioprina ou 6-mercaptopurina.²⁴

O tratamento cirúrgico é a escolha para DC complicada por fístulas em pelo menos 89 a 90% dos pacientes ao longo dos anos de tratamento, uma vez que essa complicação é crônica, recidivante e não tem cura até os dias de hoje.⁶ Se o tratamento clínico for escolhido, são opções o metronidazol (20 mg/kg VO) a azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia VO) ou a 6-mercaptopurina (1-1,5

mg/kg/dia VO).²⁴ As complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica.⁵⁰

O ACCENT I e o ACCENT II demonstraram que o uso regular de infliximabe tem sido eficaz em remissões de DC luminal e na fistulizante.^{26 57}

6 CONCLUSÃO

Os estudos recentes evidenciam que a incidência de DC vem aumentando mundialmente, inclusive no Brasil. Entretanto, sua etiologia e patogênese permanecem desconhecidas, apesar de diversas teorias terem sido propostas. A DC é uma doença multifatorial que resulta da interação entre a predisposição genética, fatores ambientais, infecções e sistema imunitário. No entanto, apesar dessa maior compreensão, muitos aspectos ainda precisam ser investigados e esclarecidos na DC.

O diagnóstico diferencial da DC não é simples, devido, principalmente, a semelhança dessa patologia com a RCUI. Não há um teste padrão-ouro, sendo necessário, muitas vezes, aliar a diretriz diagnóstica, testes laboratoriais e avaliação clínica minuciosa, embora de alguns casos, não é possível diferencia-las e o diagnóstico permanece como DII não identificada.

Ainda não existe um tratamento que leve a cura dessa enfermidade. As terapias disponíveis para DC são podem levar a remissão, mas os pacientes tem que lidar com os efeitos adversos das drogas, com um tratamento crônico, de alto custo, sendo insatisfatórios para grande parte dos pacientes, podendo ter como consequência a não-adesão terapêutica dos pacientes. É sempre necessário buscar novas alternativas para minimizar as dificuldades desses enfermos.

É importante que os profissionais sejam capacitados para a obtenção do diagnóstico de maneira precoce e adequada, a fim de se traçar o plano terapêutico mais adequado a cada paciente, levando em conta a localização, intensidade, fenótipo da doença e a resposta do paciente ao tratamento.

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

13 KAPLAN, G.G. et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. **Am J Gastroenterol**, Nova York, v. 103, n.11, p. 2925–2931, 2008.

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

15 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.

16 SARTOR, R.B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol**, Londres, v. 3, n. 7, p. 390-407, 2006.

17 DIGNASS, A.; VAN ASSCHE G.; LINDSAY J.O.; et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. **J Crohn's Colitis**, Oxford, v.4, n. 1, p.28-62, 2010.

18 MOTA, E.S. et al. Manifestações Extra-Intestinais em Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 349-363, 2007.

19 MOWAT, C. et al. **Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults.** Gut, Londres, v. 60, n. 5, p. 571-607, 2011.

20 HAMILTON, M.J.; The Valuable Role of Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease. **Diagnostic and Therapeutic Endoscopy**, Nova York, v. 2012, 2012.

21 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.

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

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

24 BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn.** 2010.

25 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.

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

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

28 **NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE.** Infliximab (review) and adalimumab for treatment of Crohn`s disease 2011

29 MYRELID P. Surgery and immuno modulation in Crohn's Disease: Intra-operative endoscopy during surgery for Crohn's disease of the small bowel. **Linköping**, 2009. 95f. Division of Surgery Department of Clinical and Experimental Medicine Faculty of Health Sciences Linköping University

30 CHO JH. The NOD-2 Gene in Crohn's Disease: Implications for Future Research Into the Genetics and Immunology of Crohn's Disease. USA. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 7, n. 3, p. 271-275, 2001.

31 WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION PRACTICE GUIDELINES. Doença inflamatória intestinal: uma perspectiva global. **World Gastroenterology Organisation**, v.1, n.1, 2009.

32 MERKLE CJ. Manual de Fisiopatologia. **Sistema Gastrointestinal: Doença de Crohn**. São Paulo: Roca, 2007. p. 310-311.

33 STEINWURZ F. Estudo Evolutivo de Fístulas na Doença de Crohn. São Paulo. **Arq Gastroenterol**, v. 36, n. 4, p. 207-209, 1999.

34 SANDBORN, W.J.; FEAGAN, BG; LICHTENSTEIN, GR. Medical management of mild to moderate crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, V.26, n7,p987-1003, 2007

35 RHEN T, CIDLOWSKI JA. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs. **N Engl J Med** 2005; 353: 17 111.

36 **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman - 12.ed.**

37 TERLIKOWSKI SJ: TUMOUR necrosis factor and cancer treatment: a historical review and perspectives. **Rocz Akad Med Bialymst**. 2001;46:5-18.

38 VIND I, RIIS L, JESS T, KNUDSEN E, PEDERSEN N, ELKJAER M, BAK ANDERSEN I, WEWER V, NØRREGAARD P, MOESGAARD F, et al.

Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. **Am J Gastroenterol.** 2006;101:1274–1282.

39 THIA KT, LOFTUS EV, SANDBORN WJ, YANG SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. **Am J Gastroenterol.** 2008;103:3167–3182.

40 GHEORGHE C, PASCU O, GHEORGHE L, IACOB R, DUMITRU E, TANTAU M, VADAN R, GOLDIS A, BALAN G, IACOB S, ET AL. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. **Eur J Gastroenterol Hepatol.** 2004;16:1153–1159

41 BAPTISTA ML. Associação de Polimorfismo dos genes CARD15 e IL23R com Doença de Crohn em uma População Brasileira. Curitiba, 2008. 113 f. **Dissertação de Doutorado de Medicina Interna, setor de Ciências da Saúde – Universidade Federal do Paraná.**

42 RIBEIRO ICT. Doença de Crohn: Etiologia, Patogénese e suas Implicações. Covilhã, 2009. 99f. **Dissertação de Mestrado de Medicina – Universidade da Beira Interior.**

43 KOTZE LMS; KOTZE PG; KOTZE LR. Doença de Crohn. In: DANI R; PASSOS MCF. **Gastroenterologia Essencial.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 347-379.

44 KOTZE LMS; PAROLIN MB; KOTZE PG. Doença de Crohn. In: DANI R. **Gastroenterologia Essencial.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 276- 295.

45 ARAUJO SEA, OLIVEIRA JR O, MOREIRA JPT, HABR-GAMA A, CERSKI CTS, CASERTA NMG. Doença de Crohn Intestinal: Manejo. **Projeto Diretrizes.** Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. São Paulo. 2008.

46 McKENZIE, S.; EVERS, M. Small Intestine. In: Townsend, C.M. **Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice**. 19^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012. p 1244-1254.

47 ANGELA, C. et al. Oral manifestation of systemic disease. *American Family Physician*, **Leawood**, v.82, n. 11, p. 1381-1388, 2010.

48 GRAVALLESE, E.M., KANTROWITZ, F.G. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol**, Nova York, v. 83, n. 7, p. 703-709, 1988.

49 SUMMERS R, SWITZ D, SESSIONS JT, BECKTEL JM, BEST WR, KERN FRED et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of Drug Treatment. **Gastroenterology** 1979;77:847-69.

50 STEIN RB, LICHTENSTEIN GR. Medical Therapy for Crohn's Diseases-The State of the Art. **Surg Clin North Am** 2001;81:71- 101.

51 LICHTENSTEIN GR. Treatment of fistulizing Crohns Disease. **Gastroenterology** 2000;119:1132-47

52 FERNANDES, M.D. et al. Doença de Crohn metastática sem manifestação clínica intestinal. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 651-654, 2009.

53 D'HAENS G, BAERT F, VAN ASSCHE G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. **Lancet.**, v. 371, p: 660–667, 2008.

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

55 BENCHIMOL E.I.; SEOW C.H.; OTLEY A.R.; STEINHART A.H.; Budesonide for maintense of remission in Crohns disease. **Cochrane Database Syst Rev** 2009; 1; CD002913

56 COLOMBEL J.F.; et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. **Gut**, v.57, Suppl B:A1.

57 SANDS B.E., BLANK M.A., DIAMOND R.H., BARRET J.P., VAN DEVENTER S.J. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 23, n 8, p. 1127-36, 2006