

# Cadernos de Formação em Gastrenterologia

## **Doença de Crohn**

**Coordenador: Francisco Portela**

Serviço de Gastrenterologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

### **Sumário**

<b>pag. 78</b>	<b>Reflexões sobre a Etiopatogenia</b> <i>Fernando Magro</i>
<b>pag. 81</b>	<b>Diagnóstico</b> <i>João de Deus</i>
<b>pag. 84</b>	<b>Terapêutica Médica</b> <i>Francisco Portela</i>
<b>pag. 89</b>	<b>Terapêutica Cirúrgica</b> <i>Alexandre Duarte</i>
<b>pag. 91</b>	<b>Caso Clínico 1</b> <i>Ana Vieira, et al.</i>
<b>pag. 95</b>	<b>Caso Clínico 2</b> <i>Paula Lago</i>
<b>pag. 97</b>	<b>Revisão Bibliográfica</b> <i>José Cotter</i>
<b>pag. 99</b>	<b>Revisão Bibliográfica</b> <i>Paulo Caldeira</i>
<b>pag. 102</b>	<b>Entrevista</b> <i>Marília Cravo</i>

## REFLEXÕES SOBRE A ETIOPATOGENIA

FERNANDO MAGRO

*Serviço de Gastroenterologia, Hospital de São João, Porto, Portugal.*

A doença inflamatória do intestino (DII) é uma doença crónica recidivante que afecta todas as partes do tubo digestivo. A DII é multifactorial, em que factores de ordem genética, imunológica e ambiências têm um relevo preponderante no início e na perpetuação da lesão tecidual imunomediada (Figura 1). Embora ainda hoje se desconheça com clareza a sequência de eventos que desencadeiam a DII a célula epitelial, as bactérias e a resposta imunológica inata parecem estar intrinsecamente envolvidas.

A mutação NOD2 (também designada CARD15) foi a primeira que se correlacionou com um risco aumentado para a doença de Crohn (1,2), particularmente o tipo fibrostenosante (3). As três principais mutações surgem no segmento rico em leucina o que está relacionado com o sinal intracelular de resposta a componentes bacterianos (4). Cada uma destas mutações confere um risco alélico. O CARD 15 faz parte da resposta imunológica inata e é um sensor ao muramilo dipeptídeo (MDP) presente na parede bacteriana (gram positivas e negativas). O intrigante desta molécula é que está presente nos monócitos e macrófagos e nas células de Paneth (5) e pode ser expressa em células epiteliais intestinais como resposta inflamatória (6). Muitas das mutações CARD 15 activam deficientemente o NFkB (4). Este paradoxo parece ser explicado pelo facto de as células de Paneth mutadas serem menos eficazes no combate bacteriano (7) e foi demonstrado que ratos deficientes em CARD15 foram mais susceptíveis a infecções por *Listeria* (8). Recentemente Begue et al (9) evidenciou que a mutação CARD15 compromete a resposta a agentes bacterianos, sendo a doença de Crohn primariamente uma alteração dos enterócitos com disfunção profunda da resposta epitelial a bactérias (9).

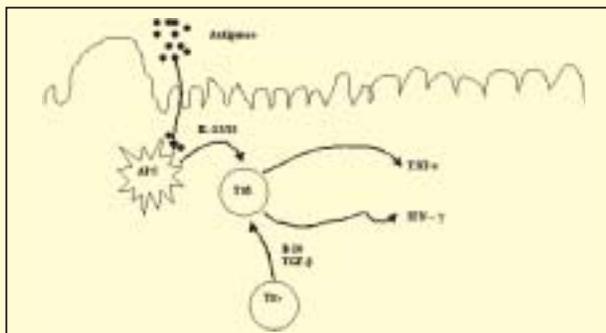


Figura 1 - Esquema representativo da resposta imunológica via  $T_H1$  na doença de Crohn. A inflamação resulta do desequilíbrio entre resposta efetora ( $TNF-\alpha$  e  $IFN-\gamma$ ) e reguladora ( $IL-10$  e  $TGF-\beta$ ).

O mecanismo patogénico da inflamação intestinal tem três componentes: 1) alteração da barreira epitelial, 2) acesso de antígenos luminiais à lamina própria e 3) resposta imunológica alterada. As células epiteliais formam uma barreira à microflora do lúmen intestinal e a diversos antígenos, regulando a resposta imunológica da mucosa. As células epiteliais podem ser perspectivadas como causa (10, 11) ou factor contributivo de colite (12). As células epiteliais têm a capacidade de produzir interleucinas, reagindo contra antígenos. Estas interleucinas libertadas têm o papel de recrutar linfócitos ao espaço peri-epitelial desempenhando, assim, a primeira linha de defesa. O modelo animal deficiente em *Mdr1a* (11) é muito interessante, neste contexto, uma vez que este gene pertence à família dos genes "resistentes a múltiplas drogas" responsáveis pelo transporte para fora das células de proteínas hidrofóbicas. Neste modelo existe um aumento de produção de interleucinas pelas células epiteliais por um aumento da estimulação antigénica. Na mesma perspectiva, ratos deficientes em N-caderina (10), molécula importante na adesão entre as células, desenvolvem um quadro de colite. A explicação para este quadro reside provavelmente numa excessiva exposição a antígenos levando à produção duma resposta imune aumentada e não regulada da mucosa.

Em doentes com doença de Crohn a permeabilidade intestinal precede a recidiva clínica por mais de um ano (13) e familiares de primeiro grau de doentes com doença de Crohn têm um aumento da permeabilidade intestinal. O  $TNF-\alpha$  e o  $IFN-\gamma$  são as citocinas responsáveis por estas alterações epiteliais (14). O  $IFN-\gamma$  afecta as proteínas de junção entre as células, incluindo a ZO-1, moléculas de adesão juncional 1, ocludina, claudina-1 e claudina 4 (15). O papel central do  $IFN-\gamma$  na colite pode ser documentado em dois modelos animais com produção aumentada de  $IFN-\gamma$ : 1) t-bet (16) e 2) STAT 4 (17). A proteína t-bet é uma molécula fundamental na regulação da produção de  $IFN-\gamma$  e quando aumentada induz a produção excessiva desta citocina com níveis diminuídos de produção de  $IL-4$  (18). A STAT 4 é necessária para a diferenciação  $T_H1$  actuando como factor de transcrição do  $IFN-\gamma$  e manutenção da resposta  $T_H1$  (19, 20).

O processo inflamatório da mucosa é mediado por uma de duas vias: resposta imunológica por células  $T_H1$  ou células  $T_H2$  (21). À resposta  $T_H1$  estão associadas as

## Etiopatogenia

interleucinas IL-12, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  e à T<sub>H</sub>2 as interleucinas IL-4, IL-5 e/ou IL-13 (16). Estes dois tipos de comportamento imunológico são encontrados na colite induzida pelo ácido sulfônico trinitrobenzeno (TNBS) (tipo T<sub>H</sub>1) e na colite induzida pela oxazolona (T<sub>H</sub>2). A oxazolona induz as células "natural killer" produtoras de IL-13 (22, 23). O primeiro modelo (TNBS) mimetiza a colite transmural e o segundo a colite ulcerosa.

O relevo da inflamação na DII tem vindo a ser documentado em vários estudos animais e em doentes com doença de Crohn (Figura 1). Nos primeiros, foram descritas alterações na: 1) indução de células reguladoras (CD4<sup>+</sup>45RB<sup>hi</sup>) (24), 2) células reguladoras (ratinhos deficientes em IL-10 e TGF- $\beta$ ) (25,26) e 3) aumento da resposta efectora (ratinhos transgênicos em STAT 4, ratinhos deficientes na proteína G, subunidade  $\alpha$ i (17, 27, 28). E nos segundos, observou-se aumento da produção de IL-12 (29,30) e aumento de STAT 4 activada, indicando activação da transdução de sinal via IL-12 (31, 32). Foi ainda documentado, um aumento de produção de IFN- $\gamma$  e diminuição da produção de IL-4, nas células T de doentes com doença de Crohn (33, 34).

Na DII existem, assim, um conjunto de factores: 1) exposição a antigéneos bacterianos que desencadeiam uma resposta imunológica alterada, 2) células epiteliais com resposta deficiente a antigéneos luminais e 3) células epiteliais com aumento da permeabilidade conduzindo a uma resposta efectora perpetuada com lesão tecidual.

## BIBLIOGRAFIA

- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411: 599-603.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411: 603-6.
- Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123: 679-88.
- Chamaillard M, Philpott D, Girardin SE, Zouali H, Lesage S, Chareyre F, et al. Gene-environment interaction modulated by allelic heterogeneity in inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100: 3455-60.
- Lala S, Ogura Y, Osborne C, Hor SY, Bromfield A, Davies S, et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003;125: 47-57.
- Gutierrez O, Pipaon C, Inohara N, Fontalba A, Ogura Y, Prosper F, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002;277: 41701-5.
- Wehkamp J, Schmid M, Fellermann K, Stange EF. Defensin deficiency, intestinal microbes, and the clinical phenotypes of Crohn's disease. *J Leukoc Biol* 2005;77: 460-5.
- Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nunez G, Flavell RA. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005;307: 731-4.
- Begue B, Dumant C, Bambou JC, Beaulieu JF, Chamaillard M, Hugot JP, et al. Microbial induction of CARD15 expression in intestinal epithelial cells via toll-like receptor 5 triggers an antibacterial response loop. *J Cell Physiol* 2006;209: 241-52.
- Hermiston ML, Gordon JI. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science* 1995;270: 1203-7.
- Panwala CM, Jones JC, Viney JL. A novel model of inflammatory bowel disease: mice deficient for the multiple drug resistance gene, *mdr1a*, spontaneously develop colitis. *J Immunol* 1998;161: 5733-44.
- Madsen KL, Malfair D, Gray D, Doyle JS, Jewell LD, Fedorak RN. Interleukin-10 gene-deficient mice develop a primary intestinal permeability defect in response to enteric microflora. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5: 262-70.
- D'Inca R, Di Leo V, Corrao G, Martines D, D'Odorico A, Mestriner C, et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 2956-60.
- Wang F, Graham WV, Wang Y, Witkowski ED, Schwarz BT, Turner JR. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol* 2005;166: 409-19.
- Clayburgh DR, Shen L, Turner JR. A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. *Lab Invest* 2004;84: 282-91.
- Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol* 2002;20: 495-549.
- Wirtz S, Finotto S, Kanzler S, Lohse AW, Blessing M, Lehr HA, Galle PR, Neurath MF. Cutting edge: chronic intestinal inflammation in STAT-4 transgenic mice: characterization of disease and adoptive transfer by TNF- plus IFN-gamma-producing CD4<sup>+</sup> T cells that respond to bacterial antigens. *J Immunol* 1999;162: 1884-8.
- Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell* 2000;100: 655-69.
- Jacobson NG, Szabo SJ, Weber-Nordt RM, Zhong Z, Schreiber RD, Darnell JE, Jr., Murphy KM. Interleukin 12 signaling in T helper type 1 (Th1) cells involves tyrosine phosphorylation of signal transducer and activator of transcription (Stat)3 and Stat4. *J Exp Med* 1995;181: 1755-62.
- Kaplan MH, Sun YL, Hoey T, Grusby MJ. Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice. *Nature* 1996;382: 174-7.
- Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003;3: 521-33.
- Boirivant M, Fuss IJ, Chu A, Strober W. Oxazolone colitis: A murine model of T helper cell type 2 colitis treatable with antibodies to interleukin 4. *J Exp Med* 1998;188: 1929-39.
- Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE, Blumberg RS, Strober W. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity* 2002;17: 629-38.
- Powrie F, Leach MW, Mauze S, Caddle LB, Coffman RL. Phenotypically distinct subsets of CD4<sup>+</sup> T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice. *Int Immunol* 1993;5: 1461-71.
- Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75: 263-74.
- Shull MM, Ormsby I, Kier AB, Pawlowski S, Diebold RJ, Yin M, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature* 1992;359: 693-9.
- Rudolph U, Finegold MJ, Rich SS, Harriman GR, Srinivasan Y, Brabet P, et al. Ulcerative colitis and adenocarcinoma of the colon in G alpha i2-deficient mice. *Nat Genet* 1995;10: 143-50.

**Etiopatogenia**

28. Rudolph U, Finegold MJ, Rich SS, Harriman GR, Srinivasan Y, Brabet P, et al. Gi2 alpha protein deficiency: a model of inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 1995;15: 101S-105S.
29. Liu Z, Colpaert S, D'Haens GR, Kasran A, de Boer M, Rutgeerts P, et al. Hyperexpression of CD40 ligand (CD154) in inflammatory bowel disease and its contribution to pathogenic cytokine production. *J Immunol* 1999;163: 4049-57.
30. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, Morrone G, Marasco O, Luzzza F, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology* 1997;112: 1169-78.
31. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, Stuber E, Strober W. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J Exp Med* 1995;182: 1281-90.
32. Parrello T, Monteleone G, Cucchiara S, Monteleone I, Sebkova L, Doldo P, et al. Up-regulation of the IL-12 receptor beta 2 chain in Crohn's disease. *J Immunol* 2000;165: 7234-9.
33. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996;157: 1261-70.
34. Paronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Becchio A, Giannarini L, et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's di-

∴

## DIAGNÓSTICO

JOÃO RAMOS DE DEUS

*Serviço de Gastreenterologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Portugal.*

### INTRODUÇÃO

Não existe qualquer sintoma, sinal ou teste diagnóstico que permita isoladamente estabelecer o diagnóstico de doença de Crohn (DC). O diagnóstico de DC baseia-se num quadro clínico compatível, em conjugação com a presença de dados imagiológicos, endoscópicos e anatómico-patológicos, concordantes com a doença.

### CLÍNICA / LABORATÓRIO

A diarreia é o sintoma mais comum na DC. Dores abdominais, emagrecimento e sinais de malnutrição, astenia, anorexia, náuseas e vômitos são também dados clínicos vulgarmente presentes na DC. A febre habitualmente de grau moderado, está frequentemente associada a DC activa, podendo ocasionalmente ser o sintoma inicial de apresentação.

Os sinais e sintomas relacionados com a presença de anemia, estão presentes em cerca de 1/3 dos doentes. As manifestações fistulizantes por vezes associadas a abscesso, são manifestações frequentes na DC, reflectindo a natureza penetrante da doença. As manifestações perianais da DC podem ser manifestações iniciais ou predominantes da doença, ocorrendo em 15 a 35% dos doentes. Sinais e sintomas de oclusão intestinal são outra manifestação clínica frequente, podendo aparecer como primeira manifestação da doença ou no curso da sua evolução.

As manifestações extraintestinais na DC compreendem manifestações musculoesqueléticas, oftalmológicas, hepatobiliares e dermatológicas, reflectindo a natureza sistémica da doença. Manifestações ligadas aos aparelhos urológico, cardiovascular, pulmonar, endócrino e neurológico reflectem habitualmente complicações relacionadas com a doença.

Não existem dados laboratoriais específicos da DC. A sua utilidade, em particular o doseamento da proteína C-reactiva, consiste sobretudo na avaliação de actividade da doença.

### SEROLOGIA

Trabalhos recentes têm demonstrado uma forte associação entre determinados anticorpos e a doença inflamatória intestinal (DII). Os anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) estão presentes em 50 a 70% dos doentes com DC e entre 6 a 14% dos doentes com Colite Ulcerosa (CU). Os anticorpos ASCA raramente se expressam em doentes sem DII, possuindo elevada especificidade para DC. Podem ser úteis no diagnóstico diferencial com a CU, com outras colites ou na investigação de um quadro de diarreia crónica; os seus níveis de sensibilidade limitam contudo o seu papel no rastreio diagnóstico. A associação de ASCA (+) com anticorpos anti-citoplasma neutrófilos (p-ANCA)(-), confere uma alta probabilidade de existência de DC, no diagnóstico diferencial com a Colite Ulcerosa (sensibilidade-49%; especificidade -97%)

### IMAGIOLOGIA

Os métodos radiológicos de imagem têm um papel importante no diagnóstico da DC. A sua utilização permite não só confirmar o diagnóstico, como avaliar a extensão e gravidade da doença e suas complicações.

Os exames de contraste baritado (Radiografia Esófago Gastroduodenal, Clíster Opaco com Duplo Contraste, Trânsito do Intestino Delgado, Enteroclise do Delgado), são sobretudo importantes na avaliação da extensão da doença, no diagnóstico diferencial com a CU (o envolvimento descontínuo é favorável ao diagnóstico de DC), e na avaliação morfológica de estenoses ou fistulas, constituindo nesta última situação um dos melhores métodos de avaliação diagnóstica.

Na avaliação do intestino delgado, por radiologia de contraste convencional, o Trânsito do intestino delgado e a Enteroclise, constituem os métodos utilizados, com sensibilidade (85-95%) e especificidade (89-94%) comparáveis. A exposição a doses consideráveis de radiação, constituem uma limitação a considerar.

As técnicas de imagem seccional, tal como a Tomografia Axial Computorizada (TAC) e a Ressonância Magnética Nuclear (RMN), são capazes de demonstrar o espessamento segmentar da parede intestinal, estenoses ou dilatações pré-estenóticas, lesões extraluminais e complicações como fistulas, abscessos e inflamação focal do tecido adiposo envolvente. São menos sensíveis que a radiologia convencional, na detecção de manifestações precoces e subtis de DC, ao nível de alterações da mucosa, embora a sua evolução técnica tenha vindo a suplantá-la parcialmente este problema, utilizando técnicas de preenchimento do lúmen intestinal (ex: Enteroclise por TAC). Constituem os métodos de eleição para a detecção de lesões e complicações extraluminais. A RMN do território pélvico é considerada a técnica de referência na avaliação de lesões da região perianal, em particular se as mesmas se encontram a maior distância

## Diagnóstico

da parede rectal.

Uma vantagem adicional quer da TAC quer da RMN, sobretudo esta última, consiste na possibilidade de diferenciar inflamação activa de fibrose, em segmentos estenóticos do intestino.

A RMN é considerada particularmente mais segura na gravidez e na insuficiência renal, em relação à TAC, e como não utiliza radiação ionizante constitui um método de diagnóstico potencialmente atraente, em particular em doentes jovens em idade reprodutiva.

A Ecografia Abdominal, tendo a vantagem tal como a RMN, de não submeter o paciente a radiação, tem utilidade na detecção e monitorização de colecções extraluminais. A Ecografia transrectal tem considerável utilidade, comparável à TAC, na detecção de abscessos anorectais, permitindo obter uma boa avaliação da relação de fistulas com os esfíncteres anais e os músculos elevadores do ânus.

## ENDOSCOPIA

A Colonoscopia suplanta na actualidade claramente o Clíster Opaco, na avaliação do cólon. As indicações para Endoscopia (Colonoscopia com Ileoscopia Distal), na DC incluem:

- 1) O diagnóstico precoce e o diagnóstico diferencial entre a DC e outras doenças inflamatórias do cólon de origem infecciosa, e em particular com a Colíte Ulcerosa;
- 2) Avaliação inicial e perioperatória da extensão da doença;
- 3) Avaliação da actividade;
- 4) Avaliação de recidiva pós-cirúrgica.

As lesões endoscópicas na DC caracterizam-se pelo seu carácter segmentar, assimétrico e descontínuo, com áreas afectadas separadas por mucosa normal. A colite da DC poupa o recto em 50% das situações. Ao contrário, na CU, as lesões são contínuas e difusas, estendendo-se desde a margem anal, até a uma distância variável no cólon.

Presumivelmente as alterações endoscópicas mais precoces na DC são pequenas máculas avermelhadas, que evoluem posteriormente para típicas lesões aftóides. As lesões aftóides são alterações planas ou ligeiramente deprimidas, habitualmente com dimensões inferiores a 5 mm de diâmetro, com úlcera central de fundo nacarado, rodeadas por um halo de hiperemia. A mucosa envolvente apresenta características normais, sem perturbação da rede vascular.

As lesões aftóides embora bastante características da DC, não são contudo específicas, podendo surgir em casos de tuberculose e outras colites de origem infecciosa, na colite de derivação, na doença de Behcet, na diverticulite e após preparação do cólon com fosfato de

sódio.

À medida que a doença progride podem então observar-se úlceras de maior dimensão, podendo coexistir os diferentes tipos de úlceras. A mucosa que envolve as lesões permanece intacta, constituindo uma diferença fundamental com a CU. Em particular no cólon esquerdo, as úlceras tem tendência a organizar-se de modo longitudinal, dando origem ao característico aspecto "em carril". A sobreposição de fissuras e ulcerações dispostas transversalmente, dão origem ao típico aspecto em "pedra de calçada".

Tal como nas úlceras aftóides, as úlceras de maior dimensão não são específicas da DC, podendo observar-se, para além das entidades atrás referidas, na sequência da administração de anti-inflamatórios não esteróides. Apenas os aspectos "em carril" e em "pedra de calçada" podem ser considerados como bastante característicos de DC.

Nos casos de maior gravidade, os aspectos ulcerativos podem envolver praticamente toda a circunferência cólica do segmento afectado, tornando o diagnóstico diferencial com a CU, extremamente difícil.

Aspectos estenóticos e fistulizantes podem também ser detectados, constituindo um dado fortemente sugestivo de DC.

Na fase cicatricial, podem apenas ser detectados pseudopolipos e bandas de fibrose nacaradas, sem úlceras coexistentes.

Recentemente a Enteroscopia por videocápsula, permitiu aprofundar a investigação diagnóstica na DC, pela possibilidade de visualização endoscópica de todo o intestino delgado, tendo contudo uma limitação importante pela impossibilidade de obtenção de material para estudo anatomo-patológico. Constitui um método mais sensível que a radiologia convencional, não estando contudo a sua especificidade e valor predictivo positivo estabelecidos. A sua utilidade consiste:

- 1) Na possibilidade de presumir o diagnóstico de DC afectando o intestino delgado, quando existe suspeita da doença, com base em dados clínicos e serológicos e os exames convencionais não tenham sido reveladores;
- 2) Avaliação da extensão a nível do intestino delgado, de doença de Crohn, já conhecida

A Enteroscopia por videocápsula só deverá ser efectuada após exclusão de obstrução intestinal, por outro método, radiológico ou por cápsula de patência.

O diagnóstico de DC não deverá ser baseado apenas em achados detectados por videocápsula.

## HISTOLOGIA

Os dados obtidos por histologia são habitualmente mais confirmativos da doença, do que propriamente diagnósticos da mesma. A inflamação focal do tubo digestivo

## Diagnóstico

constitui um dos aspectos mais marcantes da DC, bem assim com a sua marcada variação ao longo do tubo digestivo. O aspecto focal da inflamação difere claramente do padrão de inflamação difuso característico da Colite Ulcerosa. A presença de granulomas não caseosos embora característico da DC, não é suficientemente específico nem é universal. A presença de granulomas varia grandemente conforme as publicações, oscilando entre 15% nas séries endoscópicas, até 70% nas séries cirúrgicas (peça operatória). Os granulomas característicos de DC não se encontram em relação directa com as criptas e estão na maioria das vezes localizados abaixo do nível da mucosa. Podem ser observados noutras situações clínicas como é o caso da colite de derivação, colite diverticular, sarcoidose, doença de Behcet, tuberculose e infecção por yersinia.

É de importância crucial a referenciação do local de biópsia, bem como a sua realização tanto em mucosa endoscopicamente patológica como aparentemente normal.

A utilidade e o valor das biopsias do tubo digestivo na DII, dependem bastante do nível de comunicação entre o endoscopista/gastroenterologista, e o anatomopatologista.

### DIAGNÓSTICO CIRÚRGICO

É relativamente frequente que o diagnóstico da DC se coloque num contexto de intervenção por "abdómen agudo". Embora existam aspectos laparoscópicos fortemente sugestivos de DC, o seu diagnóstico deve ser

complementado posteriormente, não só pelo estudo histológico de peça operatória, como através de uma avaliação global, sobretudo se não tiver sido efectuada ressecção intestinal.

A exploração cirúrgica sob anestesia constitui ainda um método essencial de diagnóstico na avaliação da DC perianal.

### BIBLIOGRAFIA

1. Papadakis K A, Talilbzadeh S. Diagnosis and misdiagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastr. Endosc. Clin N A* 2002; 12: 433-450.
2. Carucci L R, Levine M S. Radiographic Imaging of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N A* 2002; 31: 93-118.
3. Lee S D, Cohen R D. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N A* 2002; 31: 119-132.
4. Tytgat GNJ. Endoscopy in Crohn's disease. In "Colitis: diagnosis and therapeutic strategies (Falk Symposium 147); 7-13.
5. Warren BF, Sheperd NA. What are the controversies in histopathological diagnosis? In "Challenges in Inflammatory bowel disease". Ed Blackwell publishing, 2006.
6. Schreyer A G, Seitz J, Feurbach S et al. Modern imaging using Computer Tomography and Magnetic Resonance Imaging for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 45-54.
7. Mackalsky B A, Bernstein C N. New diagnostic imaging tools for inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 733-741.
8. Fefferman D S, Farrell R J. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3: 11-24.
9. Bar-Meier S. Review article: capsule endoscopy - are all small intestinal lesions Crohns disease? *Aliment Pharmacol Ther* 24, 2006; Suppl 3: 19-21.

..

## TERAPÊUTICA MÉDICA

F. PORTELA

*Serviço de Gastroenterologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.*

### INTRODUÇÃO

A terapêutica médica da doença de Crohn (DC) é influenciada por diversas condicionantes entre as quais a elevada heterogeneidade no que respeita à localização dos segmentos envolvidos, comportamento predominante e gravidade. Por outro lado não existe uma classificação simples ou escala de severidade facilmente transponível para a prática clínica.

Assim, em relação a cada paciente que vai iniciar tratamento, devem ser previamente avaliados diversos parâmetros, nomeadamente os segmentos intestinais envolvidos, as complicações que tenham surgido tais como estenoses, fístulas ou massas inflamatórias, as sequelas metabólicas e as eventuais manifestações extra intestinais. Além disso devem ser levadas em consideração as respostas a tratamentos anteriormente instituídos e deve procurar-se que as decisões sejam discutidas numa perspectiva médico-cirúrgica e com o máximo envolvimento possível do paciente.

A terapêutica da DC deve ainda ser discutida tendo em atenção que tão importante como controlar uma crise é manter o paciente em remissão e que a avaliação dos diferentes tratamentos deve ter como parâmetro preferencial o resultado a longo prazo.

### SALICILATOS

O uso dos salicilatos na doença de Crohn é actualmente um tema controverso, acerca do qual se encontram com facilidade posições divergentes (1,2), havendo um contraste entre o amplo uso clínico destes medicamentos e os resultados dos ensaios que deveriam suportar a sua utilização. Estas dúvidas existem quer no tratamento das agudizações quer na terapêutica de manutenção.

O uso dos salicilatos no tratamento da doença de Crohn foi inicialmente avaliado durante os ensaios cooperativos americano e europeu, nos quais se verificou que a salazopirina era eficaz no tratamento de pacientes com doença no cólon, mas não nos que tinham doença a nível do intestino delgado (3, 4).

Com o aparecimento das formulações nas quais a molécula de 5-ASA surgia isolada do componente sulfamídico surgiu a ideia de que estes compostos poderiam associar a uma menor taxa de efeitos secundários uma possível eficácia nas localizações ileais, já que a sua actuação passava a ser independente da actividade bacteriana a qual era necessária para a libertação do 5-ASA na salazopirina. Esta possibilidade foi inicialmente

apoiada por resultados promissores nos ensaios efectuados (5,6) e estes resultados associados ao excelente perfil de segurança destes fármacos levaram à sua difusão generalizada como terapêutica de primeira linha na doença de Crohn.

Mais recentemente esta visão tem sido questionada, nomeadamente por existirem dois estudos posteriores negativos e porque a meta-análise que os reúne ao estudo inicial apresentar uma diferença no CDAI de muito reduzido significado clínico (7). Realmente neste estudo congregando dados de 615 doentes encontramos uma diferença na diminuição do CDAI de apenas 18 pontos entre o grupo tratado com 5-ASA e o placebo.

Por outro lado e quando se analisam os resultados de séries populacionais verifica-se que existe uma importante percentagem de doentes que não necessita de terapêuticas mais agressivas, nomeadamente corticosteróides ou imunossupressores (8), o que talvez explique a contradição que parece continuar a verificar-se entre a prática clínica e a evidência disponível.

A eficácia dos salicilatos na prevenção das recidivas após tratamento médico foi intensamente avaliada, existindo mais de uma dezena de estudos, três meta-análises e uma revisão Cochrane (9-12) com este propósito. Embora existam alguns estudos positivos, no seu conjunto os dados conhecidos não permitem sustentar uma indicação formal para a sua utilização como terapêutica de manutenção.

Outra área onde o uso dos salicilatos se encontra envolta em polémica é a profilaxia da recorrência pós cirúrgica, com uma vez mais os dados iniciais (11) a entrarem em contradição com os trabalhos mais recentes (13). De qualquer modo dada a ausência de estratégias completamente comprovadas, a terapêutica com salicilatos continua a admitir-se como alternativa, sobretudo no subgrupo de pacientes com doença do íleo terminal (14).

### CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides são frequentemente usados no tratamento da DC, sobretudo na indução da remissão. Do ponto de vista clínico podem ser subdivididos em corticosteróides sistémicos e tópicos. No primeiro grupo incluem-se as formulações orais e parentéricas da prednisolona, hidrocortisona, metil-prednisolona, etc e no segundo as formulações em supositórios e enemas mas também eventualmente o budesonido. Este fármaco apresenta como características específicas uma potência elevada associada a uma reduzida biodisponibilidade

sistêmica, explicada por um efeito de primeira passagem extenso, com formação de dois metabolitos sem actividade terapêutica.

O budesonido deve ser considerado como a primeira escolha para a doença de Crohn ligeira a moderada localizada ao íleo terminal e cólon ascendente. Esta opção fundamenta-se nos trabalhos que mostram a sua eficácia por comparação com o placebo (15) e superioridade em relação aos salicilatos (16). A dose recomendada é 9 mg por dia e o tempo para início de acção ronda as duas semanas. Os trabalhos que comparam o seu uso em relação à prednisolona mostram uma eficácia sobreponível associada a um perfil de segurança mais favorável. Se em relação a este último aspecto o consenso é total, em relação ao primeiro parecem existir algumas dúvidas já que uma meta-análise dos diversos ensaios evidencia menor eficácia do budesonido nos doentes com CDAI > 300 (17).

Os corticosteróides ditos convencionais, prednisolona ou metil-prednisolona, estão indicados para o tratamento de pacientes com sintomas considerados moderados a severos, independentemente da localização bem como dos doentes que falharam o budesonido. A eficácia destes fármacos encontra-se documentada desde há mais de duas décadas nos trabalhos cooperativos norte-americano e europeu (3, 4). No primeiro trabalho foram randomizados 162 doentes e a dose de prednisolona utilizada variou entre 0.5 a 0.75 mg / kg, no segundo foram incluídos 215 pacientes tratados com 48 mg de metil-prednisolona.

Contrastando com o que acontece na indução da remissão não se encontra na literatura suporte significativo para o uso dos corticosteróides como terapêutica de manutenção. Assim no NCCDS (3) quer no subgrupo que entrou em remissão com o tratamento médico quer no subgrupo que entrou directamente na fase de manutenção não se verificou vantagem dos corticosteróides sobre o placebo.

No ECCDS (4) embora exista uma menor taxa de recidivas no grupo tratado com metilprednisolona tal apenas é significativo para o subgrupo de doentes que entraram em remissão após terapêutica com corticosteróides, o que parece traduzir mais a acção desta medicação nos pacientes corticodependentes do que um efeito terapêutico de manutenção.

A estas limitações no suporte científico para o seu uso associa-se uma taxa de efeitos secundários proibitiva quando a sua utilização é muito prolongada. Cerca de 50% dos pacientes incluídos no NCCDS vieram a apresentar efeitos secundários (18) os quais particularmente nos doentes com uso prolongado, normalmente definido como mais de 12 semanas, podem incluir cataratas, osteoporose e osteonecrose, miopatia, diabetes e aumento da susceptibilidade a infecções.

## IMUNOSSUPRESSORES

### Azatioprina e 6 Mercaptopurina

A 6 mercaptopurina ou sobretudo a sua pro-droga azatioprina são os imunossuppressores mais utilizados na doença de Crohn. Embora seja consensual que a sua actuação se faz através dos metabolitos 6-tioguanina o exacto mecanismo de acção permanece desconhecido, indicando-se entre outras a sua capacidade de inibir a proliferação e causar apoptose linfocitária, mas também a suas propriedades anti-inflamatórias directas.

Contrastando com as dúvidas sobre o mecanismo de acção encontram-se bem definidas a dose, o tempo de latência até ao efeito clínico e até de certo modo a duração do tratamento. Em relação aos dois primeiros aspectos recomenda-se que a azatioprina seja utilizada na dose de 2 a 3 mg / kg e que o benefício clínico deve ser esperado, na maioria dos casos, ao fim de 2 a 3 meses (19). No que concerne ao tempo de tratamento se bem que não existam recomendações definitivas os recentes trabalhos do grupo francês GETAID vieram pelo menos demonstrar que mesmo em doentes em remissão há longos períodos a suspensão do fármaco provoca a médio prazo aumento na taxa de recidivas (20).

Embora existam dois estudos que mostram eficácia da azatioprina no tratamento das agudizações (21, 22) este resultado está longe de ser uniforme pelo que esta indicação, sobretudo nos doentes corticorresistentes, tem vindo a perder importância face à terapêutica biológica. Assim a principal indicação para o uso da azatioprina na doença de Crohn é a manutenção da remissão, nomeadamente em doentes corticodependentes. Este subgrupo pode ser definido de forma mais restritiva, quando em três meses de tratamento não é possível descer a dose do corticóide além de 10 mg / dia (prednisolona) sem que se verifique recidiva clínica ou quando esta se verifica até três meses após ter terminado a corticoterapia (19) ou ser entendido numa perspectiva mais ampla como o grupo de doentes que apresentam agudizações frequentes e nos quais é importante utilizar fármacos poupadores de corticosteróides no sentido de evitar a sua toxicidade por dose acumulada. Existem pelo menos 7 estudos randomizados sobre o uso da azatioprina como fármaco de manutenção, incluindo 3 em que os doentes eram corticodependentes. Em todos se verificou que esta estratégia produzia taxas de manutenção de remissão estatisticamente superiores (23-25).

Um outro cenário onde a azatioprina tem sido utilizada é na prevenção da recidiva pós cirurgia. Apesar de existirem algumas recomendações para o seu uso nestas circunstâncias (14, 26), sobretudo nos pacientes de alto risco, a revisão da literatura revela a existência de dois ensaios randomizados, um mostrando superioridade *ver-*

## Terapêutica Médica

sus o placebo (27) e o outro resultados sobreponíveis à messalazina (28), mas ambos com alguns deficits estruturais e por isso incapazes de sustentarem linhas de orientação definitivas.

### Metotrexato

É menos usado que a azatioprina na doença de Crohn mas constitui pelas suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias um dos pilares do tratamento de outras afecções com alguma sobreposição fisiopatológica como a artrite reumatóide e a psoríase. A existência de alguns estudos preliminares com resultados promissores levou a que fossem desenhados e concluídos dois estudos randomizados avaliando a eficácia do fármaco no tratamento das agudizações (29) e na manutenção (30). As doses recomendadas a partir desses estudos são respectivamente 25 e 15 mg por semana administrados por via parentérica, pois ao contrário do que acontece na artrite reumatóide não existem dados que possam com segurança sustentar a administração oral. Apesar disso alguns autores admitem o uso dessa via quando as doses são inferiores a 20 mg e não existe compromisso do intestino delgado (31).

### Infliximab

O Infliximab é um anti-corpo monoclonal dirigido contra o TNF- $\alpha$  humano e que é usado no tratamento da doença de Crohn desde 1998. A sua eficácia no tratamento de pacientes com doença de Crohn foi avaliada em dois estudos randomizados e controlados nos quais foram incluídos doentes em fase activa apesar do tratamento com salicilatos, corticosteróides ou imunossuppressores. No primeiro estudo foram incluídos doentes sem fistulas tendo sido obtida uma resposta clínica (diminuição de 70 pontos no CDAI) em 81% dos pacientes tratados com 5 mg/kg comparado com 17% no grupo placebo (32). No segundo ensaio, dedicado à doença fistulizante, foram incluídos 94 doentes com fistulas entero-cutâneas, a maioria peri-anais. O encerramento de todas as fistulas durante pelo menos 1 mês foi conseguido em 55% dos doentes no grupo infliximab (5mg/kg, às 0, 2, 6 semanas) *versus* 13% no grupo placebo (33). Estes estudos estabeleceram a fundamentação da eficácia do infliximab e permitiram o desenho de outros com o propósito de definir quais os esquemas terapêuticos mais eficazes e ao mesmo tempo avaliar os resultados a médio prazo. Num estudo englobando 580 doentes denominado ACCENT I e tendo como "end points" primários a remissão à semana 30 e resposta à semana 54 ficou demonstrado que o infliximab podia ser utilizado como terapêutica de manutenção já que em

ambos os parâmetros se verificou uma diferença estatisticamente significativa com o placebo. Uma análise *post hoc* efectuada sobre os mesmos pacientes demonstrou ainda que a administração do fármaco a intervalos de 8 semanas apresentava algumas vantagens na eficácia mas também nas taxas de cicatrização, número de cirurgias e internamentos (34). Uma vantagem adicional da utilização do infliximab neste esquema é a diminuição da taxa de anticorpos anti-infliximab, os quais pelo menos na administração episódica foram associados a maior risco de reacções à infusão e menor duração da resposta (35). Um aspecto que não está definitivamente esclarecido é a necessidade de associar imunossuppressores (azatioprina ou metotrexato) ao infliximab. Existem estudos nos quais essa associação parece necessária para prevenir e manter a resposta mas nenhum randomizado e controlado para responder a esta questão. Até que dados definitivos sejam obtidos tem prevalecido a ideia que na doença de Crohn possa acontecer algo de semelhante ao que se verifica na artrite reumatóide na qual se demonstrou o benefício de associar metotrexato ao infliximab e portanto a associação com os imunossuppressores tem sido recomendada (36, 37).

Resultados sobreponíveis aos obtidos nos doentes sem fistulas foram conseguidos na doença fistulizante através de um ensaio (ACCENT II) no qual foram incluídos 306 doentes (38).

Do conjunto destes estudos resultaram recomendações consensuais sobre a dose, 5 mg/kg, e com algumas vezes discordantes (39) sobre a necessidade de aplicar em todos os doentes um esquema de indução com administrações às 0, 2 e 6 semanas bem como manutenção de 8 em 8 semanas.

Um outro aspecto intensamente debatido, até pelo carácter inovador que este fármaco representou, foi o seu perfil de segurança. Embora seja globalmente considerado um medicamento seguro existem efeitos secundários potenciais, inerentes ao próprio fármaco mas que podem ser potenciados pela situação clínica habitualmente grave e pelas terapêuticas concomitantes destes pacientes.

Entre os efeitos secundários possíveis encontra-se o aumento de susceptibilidade a infecções, sendo incontestável para algumas como a tuberculose e permanecendo dúvidas sobre outras (40). Existe também um risco de reacções à infusão, as quais no entanto apenas numa pequena percentagem correspondem a problemas clínicos relevantes, aparecimento de auto-anticorpos e raramente reacções de lúpus induzido por drogas. Particular atenção tem sido dada ao possível aumento na incidência de neoplasias, nomeadamente de linfomas, com os dados disponíveis a não serem totalmente esclarecedores. Assim, os dados iniciais divulgados pela FDA (41), a

qual encontrou um aumento na taxa de linfomas, contrastam com o registo TREAT (40) no qual esse aumento não é aparente. De qualquer modo é recomendável que esta problemática faça parte da discussão a manter com um doente que vai iniciar tratamento com infliximab ou com outro imunossupressor (26).

## NOVOS FÁRMACOS

A área terapêutica da doença de Crohn é actualmente sede de intensa investigação, existindo diversas moléculas a serem ensaiadas, e algumas já próximas da aprovação pelas entidades reguladoras do medicamento. A terapêutica biológica, iniciada com o infliximab será brevemente enriquecida com novos fármacos anti-TNF, nomeadamente o certolizumab e o adalimumab. O primeiro é um fragmento Fab de um anticorpo humanizado que foi sujeito a um processo de peguilação e o segundo é um anticorpo monoclonal humano, tendo ambos sido considerados, em ensaios randomizados e controlados, eficazes no tratamento da doença de Crohn (42, 43, 44).

Ainda dentro da terapêutica biológica uma outra molécula já ensaiada é o natalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado contra a integrina  $\alpha 4$ . Este fármaco encontra-se numa fase de reavaliação pois apresentou resultados interessantes mas também um efeito secundário preocupante (45, 46).

Uma outra linha de investigação centra-se no uso de probióticos sobretudo no tratamento de manutenção. Apesar de alguns resultados promissores persistem dúvidas sobre a real valia desta terapêutica.

Para além das moléculas descritas existem diversos agentes terapêuticos que estão ainda em fase de avaliação ou que apresentam resultados contraditórios e portanto não reuniram ainda consenso para serem admitidos como fazendo parte da terapêutica da doença de Crohn.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stange EF. The case against using 5-aminosalicylates in Crohn's disease: con. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Jun;11(6):613-5.
2. Hanauer SB. The case for using 5-aminosalicylates in Crohn's disease: pro. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Jun;11(6):609-12.
3. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National co-operative Crohn's disease study group: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
4. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
5. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:278-82.
6. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993;104:1293-301.
7. Hanauer SB, Strohmberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-88.
8. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001 Aug;121(2):255-60.
9. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2116-24.
10. Messori A, Brignola C, Trallori, et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:692-8.
11. Camma C, Giunta M, Rosselli M, et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73.
12. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Library, Issue 1* Chichester, Wiley, 2005.
13. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):264-73.
14. R Caprilli, M A Gassull, J C Escher, G Moser, P Munkholm, A Forbes, et al, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i36-i58.
15. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836-841.
16. Thomsen OO, Cortot A, Jewel D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339: 370-374.
17. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1509 - 1517.
18. Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology* 1979;77: 870-882.
19. Travis SPL, Stange EF, Le'mann M, Resland TO, Chowers Y, Forbes A, et al, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management *Gut* 2006; 55(Suppl 1): 116-135.
20. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al, Groupe D'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. A randomized, double blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005 Jun; 128 (7) : 1812-8.
21. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 302: 981-987.
22. Ewe K, Press AG, Singe CC, Stuffer M, Ueberschaer B, Hommel G, Meyer zum Buschenfelde KH. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 367-372.
23. Willoughby JM, Beckett J, Kumar PJ, Dawson AM. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 944-947.
24. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management

## Terapêutica Médica

- of Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-678.
25. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 721-726.
  26. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3): 940-87.
  27. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, Present DH. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 723-729.
  28. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127: 730-740.
  29. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine JE, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 292-297.
  30. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-1632.
  31. Weinblatt ME. Methotrexate for chronic disease in adults. *N Engl J Med* 1995; 332: 330-331.
  32. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A shortterm study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035.
  33. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
  34. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-413.
  35. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-608.
  36. Travis SPL, Stange EF, Le'mann M, Resland TO, Chowers Y, Forbes A, et al, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management *Gut* 2006;55(Suppl I):116-135.
  37. Panaccione R, Fedorak RN, Aumais G, Bernstein CN, Bitton A, Croitoru K, et al. Canadian Association of Gastroenterology. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guidelines: the use of infliximab in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2004 Aug;18(8): 503-8.
  38. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26; 350(9): 876-85.
  39. Sartor RB. Episodic retreatment versus scheduled maintenance therapy of Crohn's disease with infliximab: not so far apart. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2): 598-601.
  40. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4(5):621-30.
  41. FDA Board Document. Update on the TNF-alpha blocking agent; 2003. Available at: FDA Board Document. SAFETY OF TNF BLOCKING AGENTS. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1\\_01\\_B-TNF.Briefing.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_B-TNF.Briefing.htm).
  42. S. Schreiber, M. Khaliq-Kareemi, I. Lawrance, S. Hanauer, J. McColm, R. Bloomfield, W. Sandborn. Certolizumab Pegol, a Humanized anti- TNF Pegylated FAB' Fragment, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: A phase III study (PRECISE) *Gut* 2005; 54 (Suppl VII) A82
  43. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2): 323-33; quiz 591.
  44. J. Colombel, W.J. Sandborn, P. Rutgeerts, R.A. Enns, S.B. Hanauer, R. Panaccione, et al. Adalimumab maintains clinical response and remission in patients with active Crohn's disease: results of the CHARM trial. *Gut* 2006; 55 (Suppl V) A123
  45. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-25.
  46. Gert Van Assche, Marc Van Ranst, Raf Sciot, Bénédicte Dubois, Séverine Vermeire, Maja Noman, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-8.

..

## TRATAMENTO CIRÚRGICO

ALEXANDRE DUARTE

*Serviço de Cirurgia 1, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.*

O tratamento cirúrgico, na doença de Crohn, surge como uma alternativa válida para a resolução de complicações agudas ou alívio de sintomas, e torna-se necessário em 70 a 80% dos doentes, pelo menos uma vez, ao longo da vida (1).

A prevalência da doença nos segmentos mais proximais do tubo digestivo é baixa, variando no estômago e duodeno entre os 0,5 e 4% (2, 3, 4 e 5). A indicação para cirurgia, na maioria dos casos, são os sintomas obstrutivos, sendo a dor refractária, a hemorragia e a perfuração menos frequentes (4, 5, 6 e 7). As técnicas cirúrgicas que envolvem ressecção têm indicações muito limitadas devido a uma morbimortalidade muito elevada, nalgumas séries quatro vezes superior á estenoplastia ou "by-pass". A gastrojejunostomia, duodenojejunostomia, gastroduodenostomia e a estenoplastia acompanham-se de morbimortalidade aceitável sendo a sua complicação mais frequente o atraso de esvaziamento, que se estabelece em cerca de um quarto dos casos (5 e 8). O uso sistemático de vagotomia, para prevenir as úlceras da boca anastomótica, é controverso, não estando provado o seu interesse (4, 5, 9).

Para a doença com sede intestinal a ressecção constitui a melhor opção cirúrgica, particularmente se a localização é ileo-cecal e é a primeira intervenção. O tipo de anastomose não parece afectar a taxa de recorrência (1,10,11), no entanto uma anastomose ampla latero-lateral tende a relacionar-se com uma melhor evolução (12). A presença de doença microscópica nas margens de ressecção condiciona a mesma taxa de recorrência que margens histologicamente saudáveis (13). A aceitação das estenoplastias como forma de tratamento da doença estenosante veio diminuir muito o risco de desenvolvimento de síndrome do intestino curto, sem acréscimo da taxa de recorrência (14). O "By-pass", pelo risco de aparecimento de neoplasias no segmento excluído deve ser evitado.

Quando a doença envolve o cólon, as opções terapêuticas variam entre a ileostomia derivativa e a colectomia total. A escolha do procedimento depende da extensão e localização da doença, da urgência da intervenção e do estado geral do doente.

A ileostomia derivativa tem, nos dias de hoje, indicações mais limitadas do que há uma década atrás, podendo ser utilizada como forma terapêutica em indivíduos que não toleram cirurgia extensa de ressecção, ou temporariamente como forma de promover a cicatrização de

doença cólica ou anoperineal com vista a ressecções mais limitadas (15). Em doença localizada (menos de 20cm de extensão) a ressecção segmentar é a opção mais adequada (16), embora se acompanhe de uma taxa de recorrência bastante elevada (62% aos cinco anos) (17). A colectomia total com anastomose ileo-rectal deve estar reservada para os doentes que têm doença de Crohn cólica extensa com o recto poupado, situação que pode surgir em 25 a 50% dos casos. Com esta cirurgia, ao fim de 10 anos, 64% dos doentes podem vir a desenvolver doença no recto e/ou intestino delgado (18,19). A colectomia total com ileostomia terminal surge como opção quando há envolvimento intenso e refractário da região anorectal e eventualmente perineal. Nestes casos, a probabilidade de reaparecimento de doença, varia entre os 3,3 e os 46% (16, 20, 21), sendo quase sempre nos últimos 25 cm de intestino incluindo a ileostomia. Num pequeno número de doentes podem surgir problemas na cicatrização da ferida perineal, com períodos de atraso que chegam a atingir o ano, ou mesmo ausência de encerramento completo da ferida. O recurso a colectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal deve ser evitada dado o elevado risco de "bolsite" com todas as consequências que esta situação acarreta.

Em todos estes procedimentos a escolha do método de abordagem, laparotomia ou laparoscopia, depende da experiência do cirurgião, sendo que a última, comparativamente á primeira, se acompanha de uma diminuição da dor no pós operatório, do tempo de internamento, do período de incapacidade para o trabalho e da probabilidade de desenvolvimento de bridas e aderências. (22)

O tratamento da doença de Crohn com localização anoperineal continua controverso. Historicamente, o receio da incapacidade de cicatrização e de incontinência fecal, condicionava a terapêutica a pequenos gestos apenas com o objectivo de controlar a sepsis. Actualmente, o advento de novas e eficazes opções medicamentosas, veio permitir maior agressividade na abordagem cirúrgica desta região. As situações mais frequentes e respectivas soluções cirúrgicas encontram-se resumidas no Quadro I.

Todas estas situações devem ser alvo de terapêutica combinada cirúrgica e médica, sendo esta última necessariamente agressiva, de preferência com abordagem do tipo "top-down", não só para obter a cicatrização mas fundamentalmente para a manter a longo prazo. A

## Terapêutica Cirúrgica

doença de Crohn é dos exemplos mais evidentes da necessidade de uma estreita colaboração entre gas-

trónterologista e cirurgião colorectal para a obtenção de bons e duradouros resultados no tratamento.

**Quadro 1** - Situações mais frequentes e tratamento cirúrgico na Doença de Crohn.

Patologia	Opção terapêutica
Mariscas	Excisar se forem dolorosas, interferirem severamente com a higiene ou houver suspeita de malignidade
Fissura	Esfínterectomia lateral interna alfiatizada se muito sintomática e hipertonia esfínteriana presente Retalho cutâneo de avanço se muito sintomática ausência de hipertonia e doença em remissão
Abcesso	Dimensão reduzida: drenagem por punção. Grande dimensão e/ou recidivante: drenagem ampla (desbridar se necessário) e procurar trajecto fistuloso
Fístula	Superficial ou interesfíntérica - fistulotomia Transesfíntérica ou complexa - Fistulotomia/"seton" não cortante Extra ou Supra esfínteriana - retalho endorectal se mucosa rectal normal, caso contrário "seton" não cortante
Estenose Anal	Dilatação digital Retalho cutâneo de avanço se ausência de actividade da doença e esfínter funcional Diversão fecal com ou sem proctectomia
Incontinência fecal	Reparação do esfínter nas lesões iatrogénicas se ausência de doença activa Estoma derivativo se destruição muscular

## BIBLIOGRAFIA

- Hancock L, Windsor AC, Mortensen NJ. Inflammatory bowel disease: the view of the surgeon. *Colorectal disease*,8 (Suppl. I), 10-14, 2006.
- Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease: Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 8: 1818-1825, 1985.
- Fielding JF, Toye KM, Beton DC, et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum. *Gut* 11: 1001-1006, 1970.
- Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: An analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol* 84: 249-254, 1989.
- Yamamoto T, Bain IM, Connolly AB, et al. Outcome of strictureplasty for duodenal Crohn's disease. *Br J Surg* 86:259-262, 1999.
- Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Crohn's disease of the duodenum (transmural duodenitis): Clinical manifestations. Report of 11 cases. *Am J Dig Dis* 17: 191-198, 1972.
- Paget ET, Owens MP, Peniston WO, et al. Massive upper gastrointestinal tract hemorrhage: A manifestation of regional enteritis of the duodenum. *Arch Surg* 104: 397-400, 1972.
- Worsey MJ, Hull T, Ryland L, et al. Strictureplasty is an effective option in the operative management of duodenal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 42: 596-600, 1999.
- Murray JJ, Schoetz DJ, Nugent FW, et al: Surgical management of Crohn's disease involving the duodenum. *Am J Surg* 147: 58-65, 1984.
- Hurst RD, Michelassi F: Strictureplasty for Crohn's disease: Techniques and long-term results. *World J Surg* 22: 359-363, 1998
- Ihasz M, Mester E, Refi M: Experience in surgical management of Crohn's disease. *Am J Proctol* 26: 47-62, 1975.
- Munoz-Juarez M, Yamamoto T, Wolff B, et al: Wide lumen stapled anastomoses vs conventional end-to-end anastomoses in the treatment of Crohn's disease. Presented at the Annual Meeting of the American Society of the Colon and Rectal Surgeons. Washington DC, June, 1999.
- Fazio VW, Marchetti F, Church JM, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. *Ann Surg* 224: 563-573, 1996.
- Jawahri A, Kamm MA, Ong C, et al. Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: results of noninvasive and surgical management. *Br J Surg* 85: 367-371, 1998.
- Winslet MC, Andrews H, Allan RH, et al. Fecal diversion in the management of Crohn's disease of the colon. *Dis Colon Rectum* 36: 757-762, 1993.
- Goligher J C. Surgical treatment of Crohn's disease affecting mainly or entirely The large bowel. *World J Surg* 12: 186-190, 1988
- Longo WE, Ballantyne GH, Cahow CE. Treatment of Crohn's colitis. Segmental or total colectomy? *Arch Surg* 123: 588-590, 1988.
- Chevallier JM, Ratelle R, Frileux P, et al. Total colectomy and ileo-rectal anastomoses in Crohn's colitis. Functional results and recurrence factors (83 cases). *Gastroenterol Clin Biol* 17: 723-732, 1993
- Ambrose NS, Keighley MR, Alexander-Williams J, Allan RN. Clinical impact of colectomy and ileo-rectal anastomoses in the management of Crohn's disease. *Gut* 25: 223-227, 1984.
- Fichera A, McCormack R, Rubin MA, Hurst RD, Michelassi F. Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 48: 963-969, 2005.
- Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 9: 98-103, 2003.
- Levien PY, Fazio VW, Church JM, et al. Vaginal fistula following restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 40: 752, 1997

## LESÃO PERIANAL ATÍPICA EM DOENÇA DE CROHN

A. VIEIRA<sup>1</sup>, R. LOUREIRO<sup>1</sup>, V. FERNANDES<sup>1</sup>, P. MONIZ PEREIRA<sup>2</sup>, P. BORRALHO<sup>3</sup>, D. CUNHA<sup>4</sup>, A. RODRIGUES<sup>4</sup>, A. AFONSO<sup>5</sup>, J. CARDOSO<sup>4</sup>, J. FREITAS<sup>1</sup>

### CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 29 anos de idade, raça negra, natural de Cabo Verde, residente em Portugal desde há 2 anos e meio, que apresentava dermatose do períneo e região perianal, acompanhada de astenia, anorexia não selectiva e emagrecimento de 20 Kg (mais de 10% do peso corporal) com 5 meses de evolução, quando recorreu ao seu Médico assistente, tendo sido referenciada para internamento. Durante o internamento, iniciou diarreia de fezes líquidas, sem sangue, muco ou pús, com 4 a 6 dejectões/dia, com dejectões nocturnas, dor abdominal difusa, tipo cólica, que aliviava com a defecação e febre cada). A doente negava vômitos, tosse, expectoração, aftas bucais, artralgia, alterações oculares. Antecedentes pessoais irrelevantes, negando tuberculose pulmonar. Ao exame objectivo apresentava-se febril (38°C), descorada, emagrecida com um índice de massa corporal de 11 kg/m<sup>2</sup> (peso de 28 kg), com abdómen difusamente doloroso à palpação profunda, sem reacção peritoneal, sem tumefacções ou organomegálias palpáveis. Tinha múltiplas úlceras no períneo e região perianal, extensas, profundas, de bordo violáceo, fundo eritematoso e exsudado purulento, com destruição tecidual perianal marcada e com exposição do esfíncter anal externo (Figura 1).



Figura 1 - Lesões cutâneas perineais e perianais no início do quadro.

- (1) Serviço de Gastroenterologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.
- (2) Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.
- (3) Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.
- (4) Serviços de Dermatovenereologia, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal.
- (5) Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

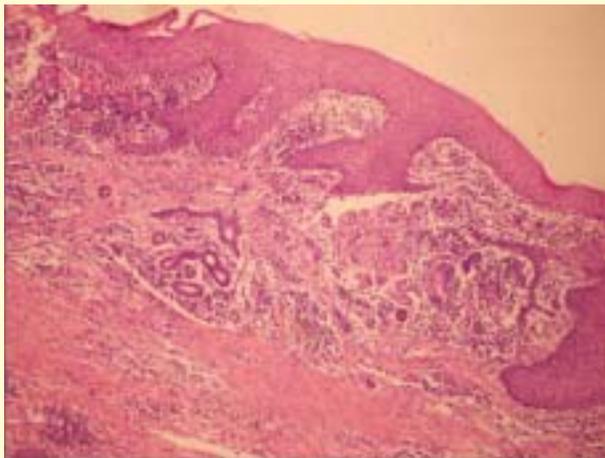
Laboratorialmente apresentava anemia microcítica, hipocrômica, com hemoglobina de 6,2 g/dl; aumento dos parâmetros inflamatórios com leucocitose (14500x10<sup>9</sup>/L com 84% neutrófilos), trombocitose (1109000/L), Proteína C Reactiva de 22,3 mg/dl e velocidade de sedimentação (V.S.) de 129 mm na 1ª hora; hipalbuminémia (1,2 mg/dl); ferro sérico de 8 µg/dl, transferrina 64 mg/dl e ferritina de 1627 ng/dl. Serologias do vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 e 2, VDRL/TPHA, vírus da Hepatite C, vírus da Hepatite B, Citomegalovírus, vírus Herpes Simplex, amebíase e Huddleson negativas. Estudo das doenças autoimunes com anticorpo antinucleares - 1/320 com padrão mosqueado; antiDNAs, anticorpo anti-músculo liso, anticorpo anticitoplasma dos neutrófilos - perinuclear e citoplasmático (p-ANCA e c-ANCA) negativos. β2 microglobulina com discreta elevação da IgM (6,7 U/ml para limite superior do normal de 5,0 U/ml). No exsudado das úlceras genitais isolaram-se *Escherichia Coli* e *Streptococcus agalactae*, sendo os restantes estudos microbiológicos negativos nomeadamente as hemoculturas em aerobiose e em meios específicos para micobactérias, a urocultura, as pesquisas de bacilo de Koch (B.K.) (directo e cultura), de *Chlamydiae* e de *Neisseria gonorrhoea* na urina, as pesquisas de B.K. (directo e cultura) na expectoração induzida, a cultura e *protein chain reaction* para vírus *Herpes simplex* 1 e 2 das úlceras genitais, as coproculturas e a pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes. A prova tuberculínica (teste de Mantoux) evidenciou uma induração de 7 mm de diâmetro.

A biopsia da pele do períneo mostrou processo inflamatório com histiócitos multinucleados, sem necrose nem formação de granulomas epitelióides bem definidos (Figura 2), com pesquisa de fungos e de bacilos ácido e álcool resistentes e cultura em meio de Lowenstein negativas, aspectos compatíveis com o diagnóstico de *pyoderma gangrenosum* ou de doença de Crohn cutânea.

A tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica revelou aspectos fibrocicatriciais no segmento apical do lobo superior do pulmão direito; espessamento parietal segmentar do cólon descendente e última ansa ileal, e densificação perianal, com algumas bolhas aéreas; não se observaram outras alterações significativas, nomeadamente adenopatias ou abscessos intra-abdominais.

A colonoscopia com progressão até ao cólon descendente (não se progredindo mais por lesões cólicas graves) mostrou mucosa edemaciada, múltiplas ulce-

### Caso Clínico Comentado



**Figura 2 - Histologia da pele perineal (hematoxilina-eosina). Infiltrado inflamatório misto com células gigantes multinucleadas.**

rações extensas, escavadas, com padrão em pedra de calçada, inducto purulento e pseudopólipos, no cólon sigmoide e descendente, com áreas focais de alterações mais marcadas (Figura 3). A histologia revelou alterações focais com distorção arquitetural, diminuição do número de células caliciformes, intenso infiltrado inflamatório misto com permeação epitelial focal e lesões de criptite, envolvimento da submucosa, esboço de fissuras, e alguns agregados de células histiocitárias, sem formação de granulomas (Figura 4), achados estes sugestivos de doença de Crohn. A pesquisa de bacilos ácido e álcool resistentes e de outros microorganismos foi negativa. A cultura da biópsia cólica em meio de Lowenstein foi negativa.

Efectuou endoscopia digestiva alta, com biópsias gástricas e duodenais, sem alterações significativas.

Iniciou terapêutica com metronidazol 500 mg t.i.d., ciprofloxacina 500 mg b.i.d., prednisolona 1 mg/Kg/dia, azatioprina 2,5 mg/kg/dia, isoniazida 300 mg/dia, piridoxina 40 mg/dia, cálcio 1 g/dia, Vitamina D 800 U/dia, vitamina K 5 mg/d, ácido fólico 5 mg/d, vitamina B12 1 mg/dia. Teve necessidade de transfusão de 3 unidades de



**Figura 3 - Colonoscopia: úlceras escavadas e pseudopólipos.**



**Figura 4 - Histologia do cólon (hematoxilina-eosina; x 100). Fragmento de mucosa poupada a par de fragmento de mucosa com marcada depleção de muco, distorção arquitetural e infiltrado inflamatório.**

concentrado eritrocitário com estabilização dos valores de hemoglobina em 10 g/dl. Sugeriu-se realização de colostomia de protecção, que a doente recusou.

Actualmente no 9º mês de tratamento, encontra-se clinicamente bem, com 1 a 2 dejectões/dia, com continência fecal, com vida sexual activa, sem dor abdominal, com índice de massa corporal de 24 Kg/m<sup>2</sup> (peso de 60 Kg). Região perineal e perianal melhorada, com lesões cutâneas cicatriciais, com recuperação parcial da zona destruída entre o ânus e a vagina (Figura 5).

Analicamente, apenas a referir aumento da V.S. (44 mm); melhoria dos restantes parâmetros, com hemoglobina de 11,7 g/dl, leucócitos -7200x10<sup>9</sup>/L com 74,4% neutrófilos, plaquetas- 302000/L, PCR- 0,2 mg/dl, albuminémia de 4,1 mg/dl. Está medicada com azatioprina 2,5 mg/kg/dia. Foi discutida com a Cirurgia Geral uma eventual intervenção cirúrgica para correcção das alterações rectovaginais, mas a doente recusou esta opção.



**Figura 5 - Lesões perineais e perianais actuais.**

## DISCUSSÃO

Trata-se de uma doente jovem, imunocompetente, com um quadro de lesões ulceradas perineais e perianais atípicas, exuberantes, associadas a manifestações digestivas e sistêmicas, com alterações focais inflamatórias do ileon terminal e cólon e estudo microbiológico negativo. Surgem como principais hipóteses diagnósticas a doença de Crohn com doença perianal altamente destrutiva. Neste caso com doença de Crohn cutânea ou associada a *pyoderma gangrenosum*, a tuberculose com lesões intestinais e perianais e a doença de Beçhet.

No que respeita à doença de Beçhet, a ausência de ulcerações orais recorrentes, que é um critério necessário para o diagnóstico (1), e de manifestações articulares ou oftalmológicas, torna esta hipótese pouco provável. Além disso, os achados histológicos não são sugestivos, nomeadamente a ausência de vasculite.

O facto de a doente ser oriunda de um país com grande prevalência de tuberculose, apresentar sintomas consumptivos e febre, VS muito elevada e alterações fibrocicatriciais pulmonares, faz considerar o diagnóstico de tuberculose intestinal e perianal. No entanto, a tuberculose intestinal é predominantemente ileocecal e embora qualquer porção do tundo digestivo possa ser atingida, de forma descontínua (2), a doença anal é muito rara (3). Histologicamente observam-se, quer a nível cutâneo quer cólico, histiocitos multinucleados, mas sem a formação de granulomas bem definidos com necrose central, como é característico, e as colorações de Ziehl-Neelsen foram negativas. Os estudos microbiológicos para este agente, incluindo a cultura das biópsias cutâneas e intestinais, foram negativos, sendo de referir que a combinação dos resultados da histologia e da cultura de biópsias intestinais estabelecem o diagnóstico em até 80% dos doentes (4). A prova tuberculínica foi negativa, embora seja pouco sensível e inespecífica, sem valor diagnóstico nesta doente (5). Assim, apesar da dificuldade de exclusão absoluta de tuberculose, a conjugação do quadro clínico e dos exames complementares de diagnóstico permitiu afastar esta hipótese.

O diagnóstico de doença de Crohn foi estabelecido, tendo como aspectos típicos o atingimento intestinal segmentar e a histologia com lesões focais características. O diagnóstico diferencial entre a doença perianal altamente destrutiva, a doença de Crohn cutânea e o *pyoderma gangrenosum* como causa das lesões perianais e perineais associadas é difícil, quer por as lesões da doente serem atípicas quer por não haver alterações histológicas específicas.

Em relação à doença de Crohn cutânea, apesar de ser frequente o envolvimento da região perineal, deve existir separação por tecido normal entre as lesões cutâneas e a doença intestinal, o que não se pode afirmar nesta

doente. No *pyoderma gangrenosum*, a localização perineal é rara, com poucos casos reportados (6, 7), e as lesões desta doente com envolvimento perianal grave não são típicas desta patologia. A doença de Crohn perianal altamente destrutiva é o mais provável. Os casos encontrados na literatura com esta denominação surgem em idade pediátrica (8-10), mas na Classificação de Cardiff de doença de Crohn anal existe o grupo de ulcerações cavitadas do canal anal com extensão à pele perineal com ulceração agressiva (11). O tratamento destas entidades associadas à doença de Crohn é contudo similar. A terapêutica de primeira linha são os corticoides sistêmicos, que podem ser associados a dapsona, talidomida, sulfapiridina, minociclina ou clofazimina particularmente no *pyoderma gangrenosum* (12). Os imunossuppressores devem ser introduzidos precocemente nos casos mais graves ou nos doentes refractários, havendo referência em diversas publicações às tiopurinas, aos inibidores da calcineurina, ao metotrexato e ao micofenolato de mofetil (8, 12). Nos doentes com má resposta a esta terapêutica, há descrições de eficácia com o infliximab (8, 13-17). A profilaxia secundária de infecção com antibióticos e os cuidados tópicos das lesões são importantes. Nas lesões refractárias, a colostomia de derivação, o desbridamento cirúrgico e a reconstrução plástica podem estar indicados. No entanto, por o *pyoderma gangrenosum* ter patergia, tem maior risco de complicações nesta abordagem cirúrgica (18). Há casos publicados com boa resposta a oxigénio hiperbárico (19, 20). O *pyoderma gangrenosum* é das manifestações cutâneas mais graves associadas à D.I.I. e, apesar de boa resposta à terapêutica médica, pode ter um curso prolongado com uma demora média de 11,5 meses para atingir remissão (21). Verifica-se recorrência das lesões em 35% dos doentes (22). Na doença de Crohn cutânea, a terapêutica médica é eficaz na maioria dos casos, mas as lesões genitais são normalmente mais resistentes ao tratamento (23). A doença de Crohn perianal altamente destrutiva tem má resposta à terapêutica médica, sendo a colostomia para derivação fecal muitas vezes necessária por falência de terapêutica médica, por dor defecatória marcada, ou por incapacidade para higiene perineal devida à incontinência (8). Contudo, nesta doente, houve boa resposta à prednisolona e à azatioprina. Optou-se pelo tratamento de tuberculose latente por a doente apresentar na prova tuberculínica 7 mm de induração e ir ser submetida a corticoterapia, imunossupressão e, eventualmente, dependendo da evolução, a terapêutica com anticorpos anti-TNF $\alpha$ .

## BIBLIOGRAFIA

1. Criteria for diagnosis of Beçhet's disease. International Study Group for Beçhet Disease. Lancet 1990;335: 1078.

## Caso Clínico Comentado

2. Kim KM, Lee A, Choi KY, Kwak JJ. Intestinal tuberculosis: clinicopathologic analysis and diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol.* 1998;93: 606-9.
3. Harland RW, Varkey B. Anal tuberculosis: report of two cases and literature review. *Am J Gastroenterol.* 1992 Oct;87(10): 1488-91.
4. Aston NO. Abdominal tuberculosis. *World J Surg.* 1997 Jun;21(5): 492-9.
5. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, Rene P, Gennaro ML, Menzies D. Accuracy and utility of commercially available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct;162(4 Pt 1): 1323-9.
6. Robbins JB, Kohler S. Vulvar erosions and dermatoses. *Pathology case reviews.* 2005;10: 27-34.
7. Roth TM. Pyoderma gangrenosum of the vulva. *J Pelvic Medicine and Surgery.* 2005; 11: 149-51.
8. Eradi B, Sandhu BK, Spray C, Cusick E. Highly destructive perianal crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Nov;41(5): 667-9.
9. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Simpser E, Aiges H, Daum F. Highly destructive perianal disease in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995 Aug;21(2): 149-53.
10. Tolia V. Perianal Crohn's disease in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 1996 May;91(5): 922-6.
11. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1992 Oct;35(10): 928-32.
12. Wollina U. Clinical management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(3): 149-58.
13. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol.* 2001 Jul;137(7): 930-3.
14. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol.* 2002 Sep;37(9): 1108-10.
15. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003 Aug;98(8): 1821-6.
16. Miller AM, Elliott PR, Fink R, Connell W. Rapid response of severe refractory metastatic Crohn's disease to infliximab. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Aug;16(8): 940-2.
17. Konrad A, Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis.* 2003 May;35(5): 351-6.
18. Rozen SM, Nahabedian MY, Manson PN. Management strategies for pyoderma gangrenosum: case studies and review of literature. *Ann Plast Surg.* 2001 Sep;47(3): 310-5.
19. Wasserteil V, Bruce S, Sessoms SL, Guntupalli KK. Pyoderma gangrenosum treated with hyperbaric oxygen therapy. *Int J Dermatol.* 1992 Aug;31(8): 594-6.
20. Heng MC. Hyperbaric oxygen therapy for pyoderma gangrenosum. *Aust N Z J Med.* 1984 Oct;14(5): 618-21.
21. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore).* 2000 Jan;79(1): 37-46.
22. Mir-Madjlessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: a study of 42 patients. *Am J Gastroenterol.* 1985 Aug;80(8): 615-20.
23. Forcione DG, Friedman LS. Extraintestinal manifestations of Inflammatory bowel disease. In: Lichtenstein GR. *The clinician's guide to Inflammatory bowel disease.* 1st edition. Thorofare: Slack incorporated; 2003. p. 77-112.

## ABCESSO DO PSOAS: COMPLICAÇÃO CLÁSSICA MAS RARA DA DOENÇA DE CROHN

P. LAGO<sup>1</sup>, A. ROCHA<sup>2</sup>

### CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 19 anos, raça caucasiana, estudante, com diagnóstico de Doença de Crohn ileo-cólica desde 2002, com comportamento penetrante (abcesso e fistula anal em 2001), em remissão clínica desde o diagnóstico, medicado com mesalazina, não submetido, até à data, a corticoterapia.

Em Março de 2004, inicia dor na coxa direita, após vários jogos de futebol, com agravamento progressivo, surgindo claudicação em Abril. Recorre, a 6 de Abril, ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital Geral de Santo António (HGSA), onde é observado por Ortopedia. Realiza ecografia das partes moles da coxa direita e RX da articulação coxo-femural direita e sacroilíacas, consideradas normais. Sem febre nem dor abdominal ou lombar, alteração do hábito intestinal, ou sintomas gerais. Teve alta, medicado com paracetamol e AINE (SOS). Desaparecimento da dor, mantendo-se a claudicação. No fim de Abril recorre a consulta de Fisiatria e inicia sessões diárias de fisioterapia juntamente com o paracetamol e AINE (SOS). Por suspeita de necrose avascular da cabeça femoral direita, realiza RMN das ancas, que foi normal. Agravamento clínico desde Junho, com reaparecimento da dor na coxa e início de dor inguinal direita, anorexia, astenia, mantendo-se a ausência de febre e hipersudorese nocturna e a regularidade do trânsito intestinal. Foi observado em consulta de Gastreenterologia do HGSA em 22 de Junho, salientando-se ao exame objectivo: palidez mucocutânea, emagrecimento (peso: 50 kg, altura: 173 cm; IMC: 23,2; peso habitual de 60 Kg), apirexia, massa dolorosa à palpação da fossa ilíaca direita e dor à palpação do músculo quadricípede direito com impossibilidade de extensão total da coxa direita. Realizou RMN abdominal em 23 de Junho que mostrou uma colecção abcedada com envolvimento difuso da totalidade do músculo psoas-iliaco direito (Figura 1). Foi internado no Serviço de Cirurgia 1 do HGSA, e realizada drenagem percutânea guiada por ecografia, com colocação de dois cateteres *pig-tail*, 7 fr, ao nível do músculo ilíaco direito e na colecção da região

inguinal homolateral, com saída de abundante conteúdo purulento (enviado para microbiologia). Iniciou antibioterapia IV (de acordo com antibiograma do pus) e nutrição entérica exclusiva, com fórmula polimérica. Após a drenagem a dor desaparece e ao fim de dois dias a extensão do membro inferior direito é quase completa. A TAC realizada em 08 de Julho mostra franca redução do abcesso e presença de fistula cego-psoas (confirmada por fistulografia) (Figuras 2 e 3). Operado em 27 de Julho: "...Secção da fístula entre o cego e o músculo psoas, ressecção ileo-cecal com cerca de 15 cm de íleon e anastomose ileo-cólica ao ascendente; curetagem ampla das locas musculares". Teve alta ao 8º dia de pós-operatório, assintomático, iniciando azatioprina 2,5 mg/kg/dia, que mantém no momento actual.

### DISCUSSÃO

Este caso mostra uma complicação rara da Doença de Crohn, na forma de abcesso retroperitoneal, com envolvimento do músculo psoas-iliaco direito. O diagnóstico é com frequência tardio (1) por confusão com patologia osteoarticular ou muscular. Neste paciente a



Figura 1 - RMN abdominal: colecção abcedada do músculo psoas que se estende ao músculo iliaco homolateral.

(1) Serviço de Gastreenterologia, Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal.

(2) Serviço de Cirurgia I, Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal.



JOSÉ COTTER

*Serviço de Gastrenterologia, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal.*

### Cancro Intestinal

Canavan C, Abrams K R, Mayberry J.

*Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease*

*Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097-1104

A incidência da Doença de Crohn tem vindo progressivamente a aumentar a nível mundial nas últimas décadas, estimando-se que possa ser actualmente de 16,6/100000 nos Estados Unidos da América e de 9,8/100000 na Europa. Existe uma óbvia necessidade de melhorar os conhecimentos sobre o prognóstico da doença, com vista a otimizar o tratamento médico e cirúrgico de forma a elevar a qualidade de vida dos indivíduos afectados e por outro lado evitar restrições não substanciadas cientificamente e que se repercutem nessa mesma qualidade de vida.

O cancro do intestino delgado é uma situação rara que representa 1-5% de todas as doenças malignas do tubo digestivo. Na Doença de Crohn, contudo, o risco relativo está aumentado, apresentando os estudos publicados números muito diversos com risco relativo relativamente à população geral de 3,4 - 85,5. No respeitante ao cancro colorectal (CCR) é menos claro se esse mesmo risco relativo está aumentado, variando os resultados de 0,8 - 20,0. O objectivo deste trabalho de meta-análise foi o de determinar desta forma o risco global de CCR e de cancro do intestino delgado em doentes com Doença de Crohn, permitindo desta forma reflectir sobre as estratégias de tratamento, prevenção e rastreio. Após uma análise de 544 trabalhos publicados entre 1972 e 2004, em função de critérios objectivos previamente determinados, 14 foram seleccionados para análise, 12 dos quais referentes a CCR e 8 reportando ao risco de cancro do intestino delgado.

A análise do risco de CCR para os doentes com Doença de Crohn, independentemente da localização desta, mostrou uma incidência de 2,9% aos 10 anos de duração da doença, 5,6% aos 20 anos e 8,3% aos 30 anos, revelando-se aumentado de forma estatisticamente significativa, idêntico ao dos doentes com colite ulcerosa e significativamente maior do que na população geral. Contudo, o risco de CCR em doentes com doença ileal isolada não foi significativamente diferente da população geral, embora os elementos analisados tenham tido limitações. Pelo contrário, nos doentes com Doença de Crohn envolvendo o cólon, o risco de CCR revelou-se 4,5 vezes maior do que na população geral.

No respeitante ao cancro do intestino delgado o risco relativo global foi de 31,2, muito mais elevado do que na

população geral. Mesmo assim, o risco real não é muito elevado devido ao baixo numero de casos de cancro deste órgão no contexto das neoplasias do tubo digestivo (<5%).

No contexto da Doença de Crohn, por acção dos cuidados médico-cirúrgicos e da terapêutica farmacológica mais recente a mortalidade tem diminuído nas últimas décadas, o mesmo não se verificando no que diz respeito ao desenvolvimento do CCR. Tal facto poderá ter relação com a persistência da inflamação crónica que poderá promover a cancerização através de diferentes mecanismos, dos quais se podem referir a elevação da COX-2, a relação do factor de necrose tumoral com os receptores NFKappaB e o facto da interleucina-6 contrariar a apoptose celular. Será pois questionável, por exemplo, até onde os modernos imunomoduladores do tipo do infliximab, ao interferir com o factor de necrose tumoral, poderão modificar a doença e reduzir o risco de CCR.

Com o advento dos novos métodos de diagnóstico mais sensíveis como a enteroscopia por cápsula, é questionável pelo impacto que representa, que exista uma relação custo-benefício que justifique a vigilância e rastreio do cancro do intestino delgado na Doença de Crohn. Futuros estudos poderão vir a responder com exactidão a esta dúvida. Por outro lado, o facto do risco de CCR na Doença de Crohn, aos 10 anos, se ter revelado idêntico ao dos doentes com colite ulcerosa, poderá implicar que aos primeiros sejam recomendadas as mesmas estratégias de rastreio e vigilância que aos segundos, sendo apenas questionável em face da relação custo-eficácia ultimamente colocada em causa sobre esta questão, se não serão necessárias rever as recomendações estabelecidas sobre o rastreio de CCR na Doença Inflamatória do Intestino.

### Terapêutica Biológica

Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M; Sands B E  
*Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease.*

*Gastroenterology* 2005; 128: 862-869

As fístulas são uma complicação frequente da Doença de Crohn, podendo cerca de metade dos doentes apresentá-las ao longo do curso da sua doença, com conseqüente repercussão sobre a qualidade de vida. Resultam da inflamação penetrante do intestino para órgãos adjacentes, tecidos ou pele, obrigando a tratamento cirúrgico em cerca de 80% dos casos e a ressecção intestinal em 20%. A Doença de Crohn está associada a custos significativos de cuidados de saúde sendo mais de metade destes relacionados com as hospitalizações.

**Revisão Bibliográfica**

A terapêutica imunomoduladora com infliximab demonstrou que a manutenção com infusões de 8/8 semanas é superior à terapêutica de indução (0,2,6 semanas), no que respeita à permanência do encerramento das fistulas. O presente trabalho foi o primeiro com uma grande casuística (282 doentes) elaborado de forma controlada, randomizada e duplamente cega, com o objectivo de demonstrar que a terapêutica de manutenção com infliximab reduz a necessidade de hospitalizações, cirurgias e procedimentos diagnósticos e terapêuticos durante um período de 54 semanas, quando comparada com um grupo placebo. Verificou-se efectivamente que naquele período de tempo, no grupo tratado com infliximab houve uma redução das hospitalizações >50%, o número médio de dias de hospitalização foi reduzido em 67% e houve uma redução de cerca de 50% em todas as cirurgias e procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Também um número menor de ressecções intestinais foi verificado no grupo submetido a terapêutica com infli-

ximab. De referir que em ambos os grupos os doentes mantiveram terapêuticas concomitantes, nomeadamente com imunomoduladores e aminossalicilados, o que poderá de certa forma eventualmente provocar alguma distorção sobre os resultados finais. Mesmo assim os encorajadores resultados ao fim de 54 semanas influenciam positivamente a morbidade e a qualidade de vida. Futuros estudos de custo-eficácia, ainda não elaborados, preferencialmente ao longo de um período maior de tempo, poderão também constituir argumento decisivo na estratégia terapêutica a estabelecer. Convém referir que algumas limitações deste tipo de tratamento com infliximab, nomeadamente no que respeita ao aparecimento de efeitos adversos (neste estudo com incidência semelhante ao grupo placebo) poderão eventualmente vir a ser ultrapassadas com a administração de outros imunomoduladores (adalimumab, certolizumab) que se assumem para já, ainda que com experiência científica limitada, como válidas alternativas.

∴

PAULO CALDEIRA

*Serviço de Gastreenterologia, Hospital Distrital de Faro, Faro Portugal.*

### Tratamento da Doença Ano-rectal

SA Hyder, SP Travis, DP Jewel, NM Mortensen e BD George.

*Fistulating Anal Crohn's Disease: Results of Combined Surgical and Infliximab Treatment*

*Dis Colon Rectum, 2006; 49: 1837-41*

A doença de Crohn pode evoluir com envolvimento da região perianal o que leva, habitualmente, à formação de abscessos e fistulas. Esta situação é potencialmente grave e, até agora, nenhum tratamento médico ou cirúrgico se revelou verdadeiramente eficaz: todos apresentam uma resposta inicial baixa e elevadas taxas de recorrência.

O advento do anticorpo mono-clonal anti-TNF alfa (Infliximab) veio abrir novas possibilidades terapêuticas. De facto, no estudo de Present e cols., a administração de Infliximab na dose de 5 ou 10 mg/kg, com infusões às 0, 2 e 6 semanas, mostrou-se eficaz com uma obtenção de respostas completas - 38 a 55 % - ou parciais - 56 a 68 % - significativamente superior às obtidas com placebo (1). Estes dados foram confirmados no ensaio ACCENT II, onde se observou, com infusões de 8/8 semanas, uma resposta inicial completa em 63% e resposta mantida (54 semanas) em 36% dos doentes. (2) No entanto, deve-se admitir que estes resultados ainda não são satisfatórios: cerca de 1/3 dos doentes não respondem ao Infliximab e mais de metade apresentam recorrência da doença perianal no decorrer do primeiro ano. Por outro lado, o encerramento precoce dos tractos fistulosos pode levar à formação de novos abscessos, que contribuem para recorrência da doença e que se podem complicar com sépsis pélvica (3). No estudo ACCENT II, 15% dos doentes formaram abscessos perianais durante o tratamento de manutenção (4).

Assim, admite-se que a combinação da abordagem cirúrgica local com tratamento médico (Infliximab ± imunossuppressores e antibióticos) possa alcançar melhores taxas de resposta e, além disso, possa obviar à necessidade de tratamento contínuo com Infliximab. Esta abordagem já foi proposta por vários autores, em especial nas situações mais graves com doença perianal complexa (5-7). Este artigo aborda exactamente este problema. Os autores descrevem uma série de 22 doentes com doença de Crohn perianal, todos com fistulas múltiplas associadas a sépsis pélvica de baixo grau, foram submetidos ao seguinte tratamento: a) Observação cirúrgica sob anestesia - drenagem de todas as colecções líquidas identificadas clinicamente ou por RMN; limpeza, lavagem e curetagem dos tractos fistulosos; colocação

de drenos/setons nos tractos fistulosos, nos casos em que existia colecção ou induração associada. b) Infusão de Infliximab (5 mg/kg) nas 24 horas subsequentes à cirurgia, que se repetiu às 2 e 6 semanas. Os drenos/setons foram retirados após a segunda infusão e só foram realizadas novas infusões em caso de drenagem persistente. c) Manutenção de terapêutica imunossupressora (azatioprina ou metotrexato) e ciprofloxacina oral durante 7 dias.

Houve resposta imediata, total ou parcial, em 17 doentes (77%), comprovada por uma diminuição significativa do PDAI. No entanto, a longo prazo (seguimento médio de 21 meses), apenas se manteve a resposta total em 4 doentes (18%) e resposta parcial em 8 doentes (36%). Foi necessária proctomia ou colostomia de protecção em 5 doentes (22%) por doença perianal persistente e/ou grave.

Os resultados desta série são, no geral, concordantes com os já publicados. Como disse, no ensaio ACCENT II ficou bem demonstrado que o tratamento com Infliximab, na doença fistulizante perianal, induz boa resposta a curto prazo (67%) mas que, a longo prazo (54 semanas), a taxa de respostas completas é medíocre (36%) (2). Importa referir que neste estudo a maioria dos doentes tinham fistulas simples, todos receberam Infliximab de manutenção (8/8 semanas) e não foram sistematicamente realizadas drenagens cirúrgicas ou aplicados setons. Quando se avalia a estratégia terapêutica conjunta (drenagem cirúrgica associada a Infliximab), em situações graves, os resultados são similares. Topstat e cols. (5) obtiveram 67% de respostas completas, 19% de respostas parciais e 28 % de recidivas, num seguimento de nove meses. Talbot e cols. (6) observaram 47 % de respostas completas e 53% de respostas parciais ou recidivas, num seguimento médio de 20 meses. Regueiro e cols. (7), num estudo comparativo, obtiveram 56% respostas completas e 44% de recidivas, num seguimento médio superior a 3 meses.

Fica patente, por estes dados, que a doença de Crohn perianal continua a ser uma situação particularmente grave, especialmente quando decorre com fistulas complexas ou quando está associada a doença no recto. Nestas situações a abordagem terapêutica mais eficaz parece ser a drenagem cirúrgica seguida de tratamento com Infliximab. Devemos no entanto notar que uma resposta completa e sustentada (ausência de recidiva a longo prazo) só se pode esperar em cerca de metade dos pacientes.

O que não está ainda esclarecido é a necessidade, ou não, de manter o tratamento de com Infliximab. Se neste estudo os doentes apenas fizeram as 3 infusões de indução - o que pode ser apontado como responsável pelos relativos maus resultados - devemos notar que no estudo ACCENT II todos os doentes foram submetidos a trata-

## Revisão Bibliográfica

mento de manutenção e a taxa de respostas completas não foi satisfatória. Assim, em meu entender, ainda não sabemos se o Infiximab só deve ser utilizado na indução do tratamento, se deve ser usado até ao completo encerramento das fistulas ou se deve ser mantido por um determinado período de tempo (1 ano?). Também está por definir o papel da RMN pelvi-rectal no controlo de eficácia do tratamento e como indicador da necessidade de nova intervenção.

Como comentário final gostaria de voltar a chamar a atenção para a gravidade da situação: cerca de metade dos doentes não encerram completamente as fistulas e um tratamento cirúrgico mais agressivo não deve ser protelado perante a ausência de resposta (20% dos doentes necessitaram de proctectomia ou colostomia). No fundo, a melhor estratégia será prevenir estas situações, para que nunca ocorram, e isto passa pelo tratamento adequado da doença luminal e pela abordagem precoce e agressiva dos abscessos e fistulas perianais simples.

## BIBLIOGRAFIA

1. Present DH, Rutgeerts O, Targan S, et al. Infiximab for treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 1398-405.
2. Sands BE, Anderson FH, Bernestein CN, et al. Infiximab maintenance for fistulizing Crohn's disease. *N Eng J Med* 2004M; 350: 876-85
3. Van Assche G, Vanbeckvoort D, Bielen, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infiximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003 Feb;98(2): 332-9.
4. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barret JP, van Deventer SJ. Maintenance infiximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127-36
5. Topstat DR, Pannacione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infiximab infusion and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience, *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 577-83
6. Regueiro M, Mardini H. Teatmente of perianal fistulizing Crohn's disease wuith infiximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflam Bowel Dis* 2003;9: 98-103
7. Talbot C, Sagar PM, Johson MJ, Finan PJ, Burke D. Infiximab in the surgical management of complex fistulating anal Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2005;7: 164-82005

## Epidemiologia

I. Vind, L. Riis, T. Jess et al.  
*Increasing Incidences of Inflammatory Bowel Disease and Decreasing Surgery Rates in Copenhagen City and Country, 2003-2005: A Population-Based Study from the Danish Crohn Colitis Database.*  
*Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1274-82

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) parecem

apresentar algumas alterações na incidência e na história natural, ao longo dos últimos anos. O conhecimento exacto destas variações é de extrema importância pois permite uma melhor adequação de diferentes estratégias diagnósticas e terapêuticas, além de fornecer indícios para possíveis associações etiopatogénicas.

A condução de estudos epidemiológicos multicêntricos na Europa permitiu conhecer as variações regionais na incidência e prevalência das DII (1). Nos países nórdicos esta tradição é muito forte: com base em registos regionais ou nacionais de DII foram publicados vários artigos sobre a epidemiologia destas patologias, que muito ajudaram a esclarecer a história natural da DII (2-4). Este estudo, conduzido pelo grupo de Pia Munkholm na região de Copenhaga, insere-se nessa tradição e surge na sequência de outros publicados pelo grupo.

Num período de 2 anos - entre 1 de Janeiro de 2003 e 1 de Janeiro de 2005, procedeu-se ao registo de todos os novos casos de DII na região de Copenhaga (população 1.211.634 habitantes). Deve-se notar que foram envolvidos todos os Serviços de Gastroenterologia dos Hospitais da região (8 de adultos e 2 pediátricos) e todos as clínicas privadas relacionadas com a prática de Gastroenterologia. Além disso foram revistos, no final de 2004, os registos informáticos das notas de altas dos Hospitais, o Registo Oncológico Nacional e o Registo Nacional de Óbitos para repescar os eventuais casos perdidos.

Neste período de 2 anos foram identificados 562 novos doentes com DDI, o que correspondeu a uma incidência anual de 13,4/100.000 para a Colite Ulcerosa (CU) e 8,6/100.000 para a Doença de Crohn (DC). Esta incidência foi significativamente superior à observada em períodos anteriores (1960-85) na mesma região (Figura 1) (5,6). Foi também observado um pico de incidência entre os 16 e 25 anos, mais acentuado no sexo feminino e na Doença de Crohn, e não foi detectado nenhum pico de incidência significativo em idades mais avançadas. Também não foram observadas alterações significativas, em relação ao habitualmente descrito, no que respeita à localização e extensão destas doenças.

Este estudo vem confirmar a percepção generalizada que persiste o aumento, documentado desde há décadas, da incidência das DII e que é mais acentuado nos jovens e na Doença de Crohn. Embora a Colite Ulcerosa continue a ser mais frequente no global, nos escalões etários abaixo dos 25 anos a incidência das duas doenças já é sobreponível. Pode-se questionar se este aumento do número de casos diagnosticados corresponde a uma real subida da incidência ou se apenas corresponde a uma maior capacidade de diagnóstico destas patologias. Esta última hipótese é favorecida pelo facto de o aumento da incidência na Colite Ulcerosa - onde o diagnóstico é mais óbvio - não ser tão acentuado e pela constatação de que houve uma importante diminuição no intervalo de

## Revisão Bibliográfica

tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico na Doença de Crohn (CU 4,5 meses, DC 8,3 meses). De facto, o advento de novos métodos de diagnóstico, como a cápsula endoscópica e a ressonância magnética, permitem um diagnóstico mais acurado - em especial de Doença de Crohn - e é razoável admitir que contribuam para algum "falso" aumento da incidência. No entanto, nesta série, não se observou nem uma diminuição da idade de diagnóstico nem um aumento dos casos de doença proximal, o que seria expectável se fosse o caso de este aumento da incidência ser só aparente. Assim, na minha opinião, a subida da incidência é real e é relevante - especialmente na Doença de Crohn - o que deve levar a reequacionar o substrato etiopatogénico destas doenças. Em relação ao tratamento e evolução, durante o primeiro ano de doença, 82% dos doentes foram medicados com formulações de 5-ASA, 51% tomaram corticosteróides orais e 17% iniciaram terapêutica imunomoduladora. Neste período, 12% dos doentes com Doença de Crohn e 6% dos doentes com Colite Ulcerosa, foram submetidos a tratamento cirúrgico. Os dados referentes às opções terapêuticas diferem bastante do registo anterior (1960-87) (5,6): actualmente são utilizados imunossuppressores mais frequentemente e observou-se uma importante redução na taxa de cirurgia ao primeiro ano em ambas as doenças, mais relevante na doença de Crohn. Embora o estudo não consiga demonstrar uma associação significativa, é sugerido pelos dados que a redução da taxa de cirurgias no primeiro ano está relacionada com a introdução precoce de tratamento imunomodulador. Este facto é novo pois não foi até agora apontado por outros estudos similares (7,8), e pode indicar que a história natural da DII pode ser modificada pela terapêutica. Resta saber se esta tendência para a redução da taxa de cirurgia se mantém para além do primeiro ano de evolução da doença.

Para finalizar, este estudo realça o mérito do Grupo de Estudos de Doença Inflamatória Intestinal (GEDII) que se propõe efectuar um registo nacional da DII em Portugal e cujos dados iniciais se aguardam. Só desta forma poderemos conhecer com exactidão a epidemiologia da DII no nosso país e, desta forma, adequar os recursos existentes ao seu tratamento eficaz.

∴

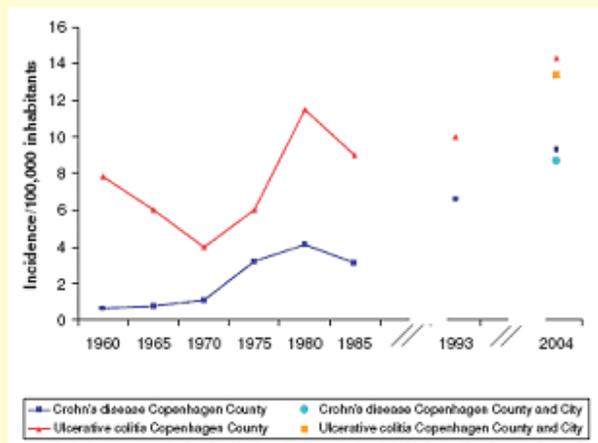


Figura 1 - Incidência de DC e CU.

## BIBLIOGRAFIA

- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (ECIBD). *Gut* 1996;39: 690-7.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100: 350-8
- Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol* 1997;26: 1003-8.
- Moum B, Vatn MH, Ekbom A, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996;31: 362-6
- Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;26: 1247-56.
- Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: A six fold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27: 609-14
- Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones JE, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: Mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol* 2000;35: 1272-7.
- Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12): 2712-8.

**Entrevista**

MARILIA CRAVO

*Serviço de Gastroenterologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG-EPE), Lisboa, Portugal.***1. Existe alguma evidência de que os doentes com DII (Doença Inflamatória do Intestino) necessitem de ter uma dieta especial, no sentido de evitar as reactivações da doença?**

Não existe qualquer evidência publicada de que uma dieta "especial" nomeadamente sem fibras e sem lactose, possa prevenir as reactivações da doença. Por outro lado, sabemos que essas dietas restritivas podem originar desequilíbrios graves sobretudo ao nível dos micronutrientes (1). Por exemplo uma dieta sem fibras vai resultar numa menor ingestão de vitaminas anti-oxidantes as quais podem ter um papel benéfico no tratamento da DII (2). Adicionalmente, uma menor ingestão de fibras vai resultar numa menor produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), que se formam no cólon por fermentação bacteriana. Estes são o principal metabolito energético dos colonócitos. Existem diversos estudos publicados demonstrando a utilidade da utilização deste tipo de nutrientes administrados em enemas, nomeadamente em formas distais de colite ulcerosa (3). Como tal, pelo menos teoricamente, uma dieta com restrição de fibra pode resultar numa menor produção de AGCC o que pode ser prejudicial para a mucosa cólica. Existem contudo situações específicas, p.e., doença estenosante, em que a restrição de fibras está recomendada no sentido de diminuir o bolo fecal e evitar a precipitação de crises de sub-oclusão. Mesmo durante os períodos de actividade da doença, em que "pareceria" consensual fazer uma restrição de fibras e lactose, nada existe escrito sobre esta matéria.

**2. Os doentes com DII, nomeadamente com doença de Crohn (DC) continuam a ser um grupo de risco elevado para malnutrição ?**

Os estudos que demonstraram prevalências elevadas de desnutrição em doentes com DC foram, na sua maioria, realizados durante a década de 70/80, antes da utilização sistemática de imunossupressão na doença corticóide-dependente e muito antes do aparecimento da terapêutica biológica. Assim, esses estudos incluíam em geral doentes com doença grave e activa, internados, a fazerem corticoterapia e.v., com os efeitos nefastos desta última sobre o estado de nutrição. Nos dias de hoje, os doentes com doença cronicamente activa, com reactivações frequentes e prolongadas, com necessidade de corticoterapia crónica, são uma raridade, como o

começam também a ser os doentes com malnutrição grave. Assim, estudos mais recentes demonstram que a prevalência de desnutrição em doentes com DC em remissão é baixa (4). Os déficits existem mas são mais subtis e poderão estar relacionados com restrições dietéticas inadequadas, muitas vezes dadas por profissionais de saúde mal informados.

**3. Então quais devem ser as recomendações dietéticas dos doentes com DII?**

Os doentes com DII deverão ter uma dieta diversificada, equilibrada, sem nenhuma restrição específica, e fornecendo cerca de 25 a 30 Kcal/Kg/dia. Se houver suspeita clínica de déficit de lactase, esta deverá ser confirmada por teste respiratório, e caso se confirme, está recomendada uma dieta sem lactose ou deve ser fornecido por via oral uma formulação contendo lactase. Se houver envolvimento extenso do intestino delgado, está recomendada uma suplementação com cálcio (1200 mg/dia) e Vitamina D (800 UI/dia) no sentido de prevenir a doença óssea metabólica. Nos doentes com doença localizada ao íleon terminal ou naqueles que tenham sido operados, esta recomendada a administração mensal de vitamina B12.

**4. A utilização e nutrição entérica (NE) ainda desempenha algum papel importante no tratamento primário da DC?**

Nas décadas de 80/90 surgiram diversos estudos demonstrando o benefício da utilização de dietas químicas no tratamento da DC agudizada. O *rationale* seria, por um lado, suprimir a carga antigénica dos alimentos correntes e, por outro lado, contribuir para a melhoria do estado nutricional destes doentes, numa época em que a desnutrição grave era uma complicação temível. As 3 meta-análises publicadas (5-7) demonstram que i) o efeito era semelhante quer se utilizassem dietas elementares ou poliméricas ii) a taxa de remissão rondava os 60% às 6 semanas enquanto que com a corticoterapia convencional se obtinha taxas de remissão da ordem dos 80% às 2 semanas. O tempo de remissão era semelhante com os dois tipos de terapêutica. Assim, na era da terapêutica imunossupressora e biológica e não sendo, na actualidade, a malnutrição grave uma complicação frequente da DII, eu diria que as situações em que a NE é utiliza-

da como terapêutica primária são hoje raras, com a exceção da população pediátrica. Contudo, se existe contra-indicação formal para outro tipo de terapêutica, e se existe uma situação de risco para desnutrição muitas vezes em doentes com doença estenosante, a NE pode e deve ser utilizada como terapêutica adjuvante, nomeadamente no peri-operatório.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Cabré E, Gassull MA. Nutritional and metabolic issues in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 569-76.
2. Aghadassi E, Wendland BE, Steinhart AH, Stephen LW, Khursheed J, Johane PA. Antioxidant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (2): 348-53.
3. Sheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas - a placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2254-9.
4. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98 (7): 1556-1562.
5. Fernandez Banares F, Cabré E, Esteve Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN* 1995; 19: 356-64.
6. Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 1056-67.
7. Messori A, Trallori G, D'Alasio G, Milla M, Vannozzi G, Pacini F. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:267-72.

..