

Doença de Crohn intestinal: manejo

AUTORIA

Sociedade Brasileira de Coloproctologia; Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva; Sociedade Brasileira de Patologia; Colégio Brasileiro de Radiologia

ELABORAÇÃO FINAL

28 de fevereiro de 2008

PARTICIPANTES

Angelina Habr-Gama, Carlos Thadeu Schmidt Cerski, José Paulo Teixeira Moreira, Nelson Márcio G. Caserta, Olival Oliveira Júnior, Sérgio Eduardo Alonso Araújo

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A doença de Crohn é um processo inflamatório crônico de etiologia ainda desconhecida, não curável por tratamento clínico ou cirúrgico e que acomete o trato gastrointestinal de forma uni ou multifocal, de intensidade variável e transmural^{1(C)2,3(D)}. Os locais de acometimento mais frequentes são o intestino delgado e o grosso. Manifestações perianais podem ocorrer em mais de 50% dos pacientes^{1(C)}. Manifestações extraintestinais associadas ou isoladas podem ocorrer e atingem mais frequentemente pele, articulações, olhos, fígado e trato urinário^{4(B)5(D)}. A doença afeta indivíduos de qualquer idade, mas o diagnóstico é realizado com maior frequência na segunda ou terceira décadas^{6(D)}.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Crohn resulta da análise de dados clínicos (de anamnese, exame físico e proctológico completo), endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histológicos^{2(D)}. As manifestações clínicas são mais frequentemente de natureza inflamatória, obstrutiva e/ou fistulizante, as quais têm maior ou menor valor prognóstico^{7(D)}. Sintomas de diarreia crônica, dor abdominal, perda ponderal e sangramento retal direcionam a anamnese. Os sinais clínicos incluem desnutrição, palidez

cutâneo-mucosa, dor, massa abdominal, distensão ou fistulização na parede abdominal. O exame proctológico, quando positivo, é diagnóstico de uma ou mais fissuras anais. Plicomas anais edemaciados, fistulas e celulite ou abscesso podem ocorrer inicialmente de forma isolada, assim como as manifestações extraintestinais^{1(C)2(D)}.

A dilatação aguda e tóxica do cólon (megacólon tóxico) pode representar uma apresentação incomum, porém aguda e de elevada gravidade^{8(B)}. A apresentação na forma de diarreia requer diagnóstico diferencial com colites infecciosas (virais ou bacterianas) e com parasitoses intestinais. A apresentação de ileíte aguda requer diagnóstico diferencial com a apendicite aguda. A colite de Crohn requer diagnóstico diferencial com a retocolite ulcerativa^{9(B)}. Em até 20% dos casos, esgotados os recursos de investigação atualmente disponíveis, não é possível realizar diagnóstico, classificando-se a doença como colite indeterminada^{10(D)}. O diagnóstico da doença de Crohn intestinal também requer diferenciação com outras formas de enterocolites (isquêmica, actínica ou induzida por antibióticos) e com a síndrome do intestino irritável^{6(D)}.

As manifestações extraintestinais mais frequentes correlacionam-se de forma direta com a intensidade do processo inflamatório intestinal e podem ser cutâneas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), articulares periféricas (artrites) ou axiais (espondilite anquilosante e sacroileíte), oculares (conjuntivite e uveíte) e hepáticas (colangite esclerosante primária). Colecistolitíase e nefrolitíase podem resultar de má absorção^{1(C)}.

A realização de exames contrastados (trânsito intestinal e enema opaco e com duplo contraste) é necessária para confirmação da localização e extensão, bem como para o diagnóstico de complicações. Exames contrastados com a utilização de contraste baritado não devem ser realizados em pacientes agudamente doentes ou que necessitem de internação hospitalar. O emprego da ultrassonografia de abdome e da tomografia computadorizada (TC) deve ocorrer preferencialmente durante as crises ou exacerbações, na presença de massa abdominal ou suspeita de abscesso. Além disso, esses exames são de utilidade na avaliação de complicações abdominais e pélvicas. Servem ao planejamento pré-operatório e também podem ser utilizados para direcionar punções. A ressonância magnética (RM) pode ser empregada em pacientes alérgicos a contraste iodado e em mulheres grávidas, e parece fazer diferença na avaliação de doença anorretal em algumas casuísticas. A RM de alta resolução tem boa acurácia para detectar fistulas anais da doença de Crohn

e fornece importantes informações no planejamento pré-operatório das fístulas recorrentes¹¹(B). Radiografias abdominais simples devem ser realizadas para a avaliação de pacientes com quadro de abdome agudo ou com suspeita de megacólon tóxico^{12,13}(D).

A colonoscopia é utilizada para confirmar a suspeita clínica de doença de Crohn e para a obtenção de biópsias. A endoscopia é mais sensível do que os exames contrastados no que se refere à extensão da doença. Quando há forte suspeita de colite e os achados à sigmoidoscopia ou ao enema opaco são negativos, a colonoscopia com múltiplas biópsias pode determinar presença e intensidade da inflamação no cólon, bem como possibilitar a visualização da mucosa do íleo terminal. Associadamente, a colonoscopia com biópsias é eficaz à realização do diagnóstico diferencial entre colite de Crohn e retocolite ulcerativa, bem como na avaliação de outras formas de colite (actínica, isquêmica e microscópica)¹⁴(C)¹⁵(D). Ainda que a avaliação endoscópica não esteja correlacionada com a atividade da doença¹⁵(D), a avaliação colonoscópica de anastomoses intestinais pode estar relacionada com a possibilidade de recidiva da doença após tratamento cirúrgico¹⁰(D). O estudo histológico das biópsias obtidas por colonoscopia possibilita a comprovação diagnóstica, o diagnóstico diferencial entre colite de Crohn e retocolite ulcerativa, bem como diagnosticar displasia e câncer nos casos de colite de longa evolução¹⁵(D).

MENSURAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

A aferição da atividade da doença de Crohn pode ser de difícil realização em decorrência de diferentes padrões de localização da doença, bem como presença de complicações⁶(D). Não há nenhum indicador padrão da atividade da doença estabelecido. Variáveis mais ou menos objetivas, como suspensão da corticoterapia ou atividade sem indicação cirúrgica, podem ser utilizadas⁶(D). A diferenciação entre doença em atividade e em remissão pode ser feita por meio do Índice de Atividade da Doença de Crohn³(D) (CDAI, do inglês *Crohn's Disease Activity Index*), detalhado no Quadro 1.

Quadro 1.

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

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

TRATAMENTO

Para pacientes assintomáticos ou em remissão e que nunca foram submetidos a tratamento cirúrgico, não há indicação para qualquer tratamento⁶(D). As recomendações para intervenção medicamentosa ou cirúrgica resultam da localização da doença, intensidade da apresentação, resposta à terapia medicamentosa pregressa e do diagnóstico de complicações. O objetivo inicial do tratamento clínico é produzir remissão da atividade da doença. Pacientes para os quais foi obtida remissão devem ser considerados para tratamento de manutenção. Pacientes sintomáticos e em corticoterapia ou com febre, vômitos, dor abdominal ou com suspeita de obstrução intestinal ou em desnutrição evidente devem ser internados⁶(D).

O tratamento cirúrgico da doença de Crohn por meio de ressecção ou enteroplastia está indicado para as complicações e quando caracterizada intratabilidade clínica ou doença refratária. Para os pacientes com doença perianal, a drenagem de abscessos está sempre indicada, bem como as operações de fistulotomia ou drenagem por *seton*, nos casos mais sintomáticos. A proctectomia está indicada para os casos de supuração importante associados à retite grave e incontinência anal¹(C).

ENTERITE E ACOMETIMENTO ILEOCECAL

A doença ileal ou ileocecal deve ser tratada pelo emprego de aminossalicilato por via oral (mesalazina na dose de 3 a 4 g/dia)¹⁶⁻¹⁸(A). A doença de localização ileocecal pode ser tratada por sulfasalazina na dose de 1 a 4 g/dia¹⁹(A), por via oral. Alternativamente, o ciprofloxacina na dose de 1 g/dia, por via oral, pode ser utilizado por período mínimo de seis semanas e idealmente entre três meses e um ano²⁰(A). Para pacientes não responsivos a aminossalicilatos e com doença de localização ileocecal, o tratamento com metronidazol na dose de 10 a 20 mg/kg, por via oral, pode

ser oferecido preferencialmente por, no máximo, quatro meses²¹(A), na tentativa de postergar a introdução da corticoterapia. Também há evidência de que a combinação de ciprofloxacina e metronidazol pode produzir resultados superiores ao de seu emprego em separado²²(B).

Para os pacientes com pouca ou nenhuma resposta após a introdução da terapia inicial com aminossalicilatos (ou, alternativamente, antibióticos), a corticoterapia deve ser iniciada com prednisona na dose de 40 a 60 mg diários, por via oral¹⁹(A). Alternativamente à prednisona, a budesonida na dose diária de 9 mg, por via oral, pode ser empregada²³(A).

A indicação de terapia imunossupressora na doença de Crohn baseia-se no diagnóstico de corticodependência ou refratariedade à corticoterapia. As doses de azatioprina e 6-mercaptopurina seriam de, respectivamente, 2 a 2,5 mg/kg/dia e 1 a 1,5 mg/kg/dia, por via oral. Há efetividade amplamente demonstrada para a indução de remissão, porém devem ser utilizados por pelo menos quatro meses, a fim de que se possa classificar a resposta²⁴(A). Não há recomendação sobre a duração da terapia. O uso de imunossupressores deve requerer alguma experiência, e a contagem de leucócitos deve ser realizada logo ao final da primeira semana de tratamento, objetivando detectar toxicidade hematológica dos metabólitos da mercaptopurina. Hemograma e provas de função hepática devem ser solicitados a cada 45 dias no início do tratamento e posteriormente a cada três meses.

A terapia biológica com infliximabe é aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) americano para a indução e manutenção da remissão, em pacientes com doença de Crohn, com atividade moderada ou grave, que tenham tido resposta inadequada ao tratamento convencional. Em três doses de 5 mg/kg, é eficaz para a indução²⁵(A) da remissão, e também para a manutenção na dose de 5 mg/kg, a cada oito semanas²⁶(A).

COLITE

O tratamento clínico deve ser iniciado pelo uso da sulfasalazina na dose de 1 a 4 g/dia, por via oral. Para os casos de intolerância à sulfasalazina, a mesalazina deve ser utilizada na dose de 1 a 4 g/dia, por via oral²⁷(B). Para os indivíduos que evoluem sem resposta clínica aos aminossalicilatos, associa-se a prednisona por via oral na dose de 20 a 60 mg/dia¹⁹(A). Em associação com imunossupressores, mais frequentemente o infliximabe, em três doses de 5 mg/kg, é eficaz para a indução²⁵(A) da remissão e também para a manutenção na dose de 5 mg/kg a cada oito semanas²⁸(A).

TERAPIA DE MANUTENÇÃO

A indicação de terapia de manutenção na doença de Crohn deve ser determinada caso a caso. A terapia de manutenção parece especialmente indicada para pacientes cuja remissão necessitou do emprego de corticoterapia, para pacientes que evoluíram com recidiva sintomática

precoce após indução de remissão bem-sucedida e também para aqueles submetidos a tratamento cirúrgico²⁹(B). Para indivíduos com doença de Crohn cronicamente ativa, esteroide-dependente ou esteroide-refratária, o emprego de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia, por via oral) ou de 6-mercaptopurina (1 a 1,5 mg/kg/dia, por via oral) sem concurso de aminossalicilatos resulta em benefício após indução de remissão por corticoterapia³⁰(A). Há evidência de eficácia para a prevenção de recidiva após ressecção ileocólica pelo emprego da sulfasalazina ou mesalazina em doses superiores a 3,0 g/dia, por via oral³¹(A).

DOENÇA PERIANAL

O abscesso anorretal é tratado por drenagem cirúrgica. Os pacientes com plicomas, fissuras anais ou fístulas com pouca supuração associada devem ser submetidos preferencialmente a tratamento clínico¹(C). O metronidazol na dose de 20 mg/kg/dia, por via oral, em duas doses está indicado na vigência de fístulas, com resposta sintomática superior a 90%. A duração do tratamento com metronidazol não deve ser superior a quatro semanas³²(A). Alternativamente, o ciprofloxacina na dose de 1 g/dia, por via oral, pode ser utilizado por período mínimo de seis semanas e idealmente entre três meses e um ano²¹(A). A prednisona na dose de 20 a 60 mg diários, por via oral, está indicada frente à pequena resposta ao tratamento com antibióticos, e a eles deve ser associada¹⁹(A). Objetivando diminuir a dose de prednisona ou interromper corticoterapia, o emprego de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia, por via oral) ou de 6-mercaptopurina (1 a 1,5 mg/kg/dia, por via oral) resulta em cicatrização de fístulas e melhora sintomática superior ao placebo, e pode ser realizada em associação à antibiocioterapia. Pelo menos três meses são necessários à avaliação da resposta³³(A).

Para os pacientes com pouca ou nenhuma resposta ao tratamento com antibióticos, corticoides e imunossupressores, o emprego do infliximabe na dose endovenosa de 5 mg/kg e após duas e seis semanas (três doses) produz benefício em relação ao placebo, com duração média de aproximadamente três meses³²(A). A terapia de manutenção na dose de 5 mg/kg a cada oito semanas e, se falha, na dose de 10 mg/kg, é eficaz²⁸(A).

REFERÊNCIAS

1. Teixeira, MG. Tratamento cirúrgico da doença de Crohn [Tese de livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2000.
2. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115:182-205.
3. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334:841-8.
4. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32:139-47.
5. Kirschner BS. Differences in the management of inflammatory bowel disease in children and adolescents compared to adults. *Neth J Med.* 1998; 53:S13-8.

6. Hanauer SB, Sandborn W; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:635-43.
7. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG, Pallone F, Pena AS, Pranter C, *et al*. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Intl*. 1992; 5:141-54.
8. Moum B, Ekblom A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I, *et al*. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32:1005-12.
9. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Löfberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* 1998; 114:1151-60.
10. Price AB. Overlap in the spectrum of nonspecific inflammatory bowel disease: "colitis indeterminate". *J Clin Pathol*. 1978; 31:567-77.
11. 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; 302:981-7.
12. Scotinotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:391-421.
13. Kidd R, Mezwa DG, Ralls PW, Balfe DM, Bree RL, DiSantis DJ, *et al*. Imaging recommendations for patients with newly suspected Crohn's disease, and in patients with known Crohn's disease and acute exacerbation or suspected complications. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000 ;215(Suppl.):181-92.
14. Alves PRA. Contribuição do estudo colonoscópico nas doenças inflamatórias do cólon. Análise dos índices histológicos e imunohistoquímicos [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1990. 104p.
15. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of colonoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 1998; 48:689-90.
16. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, *et al*. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1993;104:1293-301.
17. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, Zinsmeister AR. 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.
18. Pranter C, Cottone M, Pallone F, Annese V, Franzè A, Cerutti R, *et al*. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116:521-6.
19. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Bechtel JM, Best WR, Kern F Jr, *et al*. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77:847-69.
20. Colombel JF, Lémann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, *et al*. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:674-8.
21. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, *et al*. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32:1071-5.
22. Pranter C, Berto E, Scribano ML, Falasco G. Use of antibiotics in the treatment of active Crohn's disease: experience with metronidazole and ciprofloxacin. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 30:602-6.
23. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, *et al*. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331:836-41.
24. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A metaanalysis. *Ann Intern Med*. 1995; 123:132-42.
25. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, *et al*. A short-term 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: 1029-35.
26. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, *et al*. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.
27. Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, *et al*. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982; 83:550-62.
28. 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; 350:876-85.
29. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35:360-2.
30. Biancone L, Tosti C, Fina D, Fantini M, De Nigris F, Geremia A, *et al*. Maintenance treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(Suppl 2):31-7.
31. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000067.
32. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, *et al*. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:1398-405.
33. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol*. 1984; 79:533-40