

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

RCG 432 – SISTEMA DIGESTÓRIO

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

Dr. Sandro da Costa Ferreira e Prof. Dr. Luiz Ernesto de Almeida Troncon

INTRODUÇÃO

Aspectos gerais e epidemiologia

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças inflamatórias crônicas, progressivas e recidivantes, de etiologia indefinida. As DII, em seu senso estrito, compreendem duas entidades principais: a retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) e a doença de Crohn (DC). Em seu senso lato, compreendem outras condições mais raras (ex.: colite microscópica, enterocolite eosinofílica, etc.). Pacientes com DII geralmente apresentam recaídas que afetam sua qualidade de vida e podem resultar em diferentes graus de incapacidade.

A DII representa uma condição clínica que pode ocorrer em qualquer idade, desde a infância à idade adulta tardia, embora mais de 80% dos casos sejam diagnosticados na segunda ou terceira décadas de vida. Um segundo pico de incidência aos 60-70 anos é relatado em alguns estudos, mas isto não tem confirmação definida. A prevalência da DII no Ocidente é estimada em mais de 200 casos por 100.000 habitantes, causando um grande impacto sobre os recursos de saúde. Há dados que indicam que a incidência da DC e da RCU está aumentando em todo o mundo.

ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS

Embora a DC e a RCU sejam as principais condições incluídas nas DII, elas diferem em muitos aspectos relevantes.

Doença de Crohn (DC)

A DC pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas tem seu pico de incidência entre os 15 e 30 anos de idade, com igual distribuição entre os sexos. A doença caracteriza-se por uma inflamação granulomatosa crônica segmentar de toda a parede intestinal (transmural) podendo afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal (TGI), sendo que o íleo terminal e o cólon proximal são os locais mais comumente acometidos, seguidos pela região anorretal e cólon distal. A extensão dos segmentos envolvidos é variável e as lesões são separadas por áreas não envolvidas (“lesões salteadas”).

A heterogeneidade das manifestações, o início potencialmente insidioso, a possibilidade de sobreposição com outras doenças inflamatórias do intestino, e/ou a apresentação sem sintomas gastrointestinais (por exemplo, as manifestações extra-intestinais), podem tornar muitas vezes difícil o diagnóstico da DC.

Não existe um único método considerado *gold standard* para o diagnóstico da DC, que se baseia no quadro clínico e na combinação de exames endoscópico, histopatológico e de imagem.

Os sintomas característicos de diarreia crônica ou noturna, dor abdominal, perda de peso, febre e sangramento retal favorecem o diagnóstico de DII, sendo que a ausência de sangramento retal fala a favor da DC, em relação à RCU. Lesões perianais são comuns na DC (abscesso, fístula, fissura) e podem preceder o aparecimento de sintomas intestinais. Manifestações extra intestinais acometendo a pele e as articulações são também frequentes, podendo acometer até um terço dos casos.

Apesar da grande variabilidade na apresentação clínica da DC, que decorre de diferenças quanto à localização e à extensão do acometimento transmural da parede intestinal, é possível reconhecer alguns padrões existentes da doença (inflamatória, estenosante, penetrante e doença perianal) que, junto com a idade de eclosão da doença, são importantes na determinação dos resultados clínicos.

A ileocoloscopia com múltiplas biópsias é um procedimento estabelecido como de primeira linha para o diagnóstico da DC. A aparência da mucosa geralmente é heterogênea, podendo parecer normal ou mostrar múltiplas pequenas lesões puntiformes (1 a 2 mm), rodeadas por lesões aftóides. Ao longo do tempo estas lesões podem tornar-se confluentes, originando longas úlceras longitudinais, conhecidas como úlceras “serpiginosas” dando à mucosa o aspecto de *cobblestone* (“pedra de calçamento”). Pseudopólipos inflamatórios no cólon e intestino delgado, idênticos àqueles encontrados na RCU, podem ser observados na DC em 20% dos casos.

Para um diagnóstico histopatológico confiável da DC, são necessárias múltiplas biópsias endoscópicas, feitas em toda circunferência do cólon e do íleo. Porém, o achado mais característico da doença, os granulomas não caseosos, estão presentes em somente cerca de 25% das peças cirúrgicas e em 5% das biópsias colonoscópicas.

Métodos mais tradicionais de diagnóstico por imagem, como as radiografias contrastadas (estudo radiológico do trânsito intestinal e enema opaco) podem auxiliar no diagnóstico da DC e, especialmente, na avaliação da localização da doença, extensão comprometida. Técnicas como a ultrassonografia, tomografia computadorizada e

ressonância nuclear magnética (RNM) são mais indicadas quando se suspeita de complicações, como fístulas, abscessos intra-abdominais ou perianais. Porém a RNM vem sendo muito utilizada em substituição ao estudo contrastado do trânsito intestinal para avaliar comprometimento do intestino delgado, com a vantagem de permitir, adicionalmente, a diferenciação entre inflamação ativa e fibrose em um segmento intestinal espessado.

Retocolite Ulcerativa (RCU)

A RCU é uma doença inflamatória crônica, assim como a DC, porém, ao contrário dessa, é restrita ao intestino grosso, com comprometimento praticamente obrigatório do reto, que, junto com o sigmoide, compõe os locais mais acometidos. A inflamação na RCU é caracteristicamente restrita à superfície da mucosa. A doença começa no reto e se estende no sentido proximal e de modo contínuo ao longo dos cólons.

O diagnóstico da RCU é também baseado em sintomas clínicos, confirmados por achados objetivos de endoscopia e exames histológicos. Os principais sintomas da RCU incluem diarreia, usualmente com urgência e tenesmo, sangramento retal e, ocasionalmente, dor abdominal em cólica. Na colite extensa (comprometimento além da flexura esplênica) grave, manifestações sistêmicas (perda de peso, febre e taquicardia) são mais proeminentes. Os sintomas tendem a apresentar insidiosamente, mas também podem se apresentar de forma aguda, imitando uma etiologia infecciosa, que se prolonga além do que seria esperado em uma diarreia aguda.

Assim como na DC, a ileocolonoscopia com múltiplas biópsias é o exame de primeira linha para o diagnóstico da RCU. Os primeiros sinais tendem a ser sutis, tais como perda do padrão vascular com hiperemia e edema da mucosa. Com inflamação mais ativa, a mucosa torna-se granular com presença de muco e sangramento ao contato do aparelho. Em casos mais avançados, ulcerações profundas podem estar presentes, entrando no diagnóstico diferencial com a DC grave.

Aspectos histológicos de RCU se caracterizam por processo inflamatório agudo com a destruição de células epiteliais e caliciformes (produtoras de muco). A perda de criptas (atrofia) e a destruição da sua arquitetura estão presentes em todas as fases da doença. Inflamação da cripta (criptite) é uma característica da RCU que também pode ser encontrada na DC e na colite infecciosa, mas na RCU ativa, infiltração de neutrófilos, depleção de células caliciformes e abscessos da cripta são proeminentes. Células plasmáticas basais e infiltrado linfóide basal são indicativos de cronicidade.

No diagnóstico da RCU, dois aspectos fundamentais devem ser conhecidos, pois podem se relacionar com a escolha do tratamento e os resultados subsequentes: a extensão e a gravidade da doença. Quanto à extensão da doença, a RCU é estratificada de acordo com o grau de acometimento do cólon em: proctite, proctosigmoidite (doença distal), colite esquerda (até a flexura esplênica) ou pancolite (além da flexura esplênica). A gravidade da doença é estimada com base no número de evacuações ao dia e a presença (ou ausência) de sinais de inflamação sistêmica, tais como febre e taquicardia. Pacientes com doença mais grave tendem a ter formas mais extensas (pancolite) do que aqueles com doença menos grave. Os pacientes com doença extensa têm uma maior probabilidade de cursar com doença refratária e grave, o que talvez explique o fato de terem maior risco de necessitarem colectomia terapêutica. Porém, a extensão da doença não é estática, sendo que ao longo do tempo o comprometimento mais proximal pode ocorrer em doentes com doença inicialmente mais distal.

Pacientes com RCU têm um risco maior de câncer colorretal em comparação à população em geral. A extensão e a duração da doença são os dois principais fatores associados a este maior risco, que pode ser também influenciado pela gravidade da doença. História familiar de câncer colorretal e presença de colangite esclerosante primária, como manifestação (ou complicação) extraintestinal, são também fatores de maior risco.

TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento da DII segue usualmente três paradigmas terapêuticos que, de modo geral, aplicam-se concomitantemente. O primeiro relaciona-se às duas fases do tratamento: indução de remissão (ou obtenção de resposta antinflamatória) e manutenção da remissão conseguida na primeira fase. O segundo paradigma relaciona-se com individualizar o tratamento de acordo com a extensão e a gravidade do acometimento intestinal, o que é feito mais comumente na RCU (Figuras 1, 2 e 3). O terceiro paradigma relaciona-se com escolher um, de dois esquemas terapêuticos de naturezas diversas: iniciar com drogas de menor custo e risco, mas também de possível menor efetividade, (estratégia *step-up*), ou, alternativamente, iniciar já com drogas potencialmente mais efetivas, mas de maior custo e risco e ir mudando para agentes de menor custo e risco, à medida que o sucesso terapêutico ocorre (estratégia *top-down*) (Figura 4).

A seguir, apresentam-se algumas considerações a respeito dos agentes terapêuticos mais utilizados.

Os derivados do ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), representados pelos compostos sulfasalazina e mesalazina (oral e retal) são utilizados tanto para a indução da remissão, como para sua manutenção, especialmente na RCU, uma vez que sua eficácia na DC é controversa. Reações adversas e toxicidade são comuns com a sulfasalazina, incluindo cefaléia, epigastralgia, náuseas e vômitos e *rash* cutâneo. Mais raramente podem ocorrer reações idiossincráticas de maior gravidade, incluindo hepatite, febre, hemólise auto-imune, anemia aplástica, agranulocitose e pancreatite.

Os corticosteroides apresentam efeitos colaterais bem conhecidos, que se relacionam tanto com o metabolismo mineral (edema, hipertensão, distúrbios eletrolíticos) como o de carboidratos (diabete melito). Se uso prolongado acarreta maior risco de infecções oportunistas. Por isso, a corticoterapia deve ser utilizada na menor dose efetiva possível e pelo menor tempo efetivo.

Os agentes imunossupressores mais utilizados são os análogos da tiopurina [azatioprina e 6-mercaptopurina (6-MP)] e o metotrexato. As tiopurinas (azatioprina e a 6-MP) têm um início tardio de ação, exigindo pelo menos de 3 a 4 meses de uso para se alcançar um benefício clínico. Os efeitos colaterais da azatioprina e da 6-MP são significativos, incluindo reações alérgicas (febre, *rash* cutâneo, artralgias) e pancreatite, que são independentes da dose e se resolvem com a suspensão do tratamento. A mielossupressão é uma complicação importante e potencialmente letal da terapia com tiopurinas, e a série branca é mais comumente afetada. A terapia prolongada com tiopurinas oferece risco potencial de malignidade (linfoma e câncer de pele, não melanoma). O metotrexato é, em geral, bem tolerado, mas oferece efeitos colaterais variados (náuseas, estomatite, diarreia, perda de cabelo), além de riscos de causar condições mais graves, como mielotoxicidade (leucopenia), pneumonite intersticial e fibrose hepática.

Os imunobiológicos são em geral anticorpos monoclonais dirigidos a moléculas que participam do processo inflamatório. São agentes de custo muito elevado, dos quais os mais utilizados são os antagonistas do Fator de Necrose Tumoral (TNF-alfa), como o infliximabe e o adalimumabe. Outros agentes desta classe, mais novos, são o golimumabe e certolizumabe pegol. O infliximabe, o primeiro imunobiológico aprovado para uso nas DII, deve ser administrado por via intravenosa, enquanto o adalimumabe, o golimumabe e o certolizumabe pegol são administrados por via subcutânea. Cerca de 60% dos pacientes com DC respondem clinicamente ao tratamento com agentes anti-TNF dentro de 2 a 6 semanas após o início. Porém essa resposta positiva pode diminuir

ao longo do tempo em até metade dos pacientes tratados (“respondedores iniciais”). Essa perda de resposta, na maior parte dos casos, pode ser atribuída à formação de anticorpos contra a droga, razão pela qual em muitos centros se faz o uso concomitante de imunossupressores, como a azatioprina.

Reações nos locais de injeção subcutânea (adalimumabe, certolizumabe e golimumabe) e à infusão intravenosa (infliximabe) podem ocorrer durante a terapia biológica. Os pacientes que desenvolvem anticorpos anti-infliximabe são mais propensos a reações infusionais e podem apresentar uma síndrome caracterizada por dor torácica, dispneia, rash cutâneo e hipotensão.

As infecções são uma complicação temida da terapia com agentes anti-TNF, e o uso de imunossupressores concomitantes parece aumentar o risco de infecção. Dentre essas, destacam-se as infecções fúngicas, atípicas e as micobacterianas (por exemplo, reativação da tuberculose), o que deve ser considerado na avaliação desses pacientes, antes do início do tratamento. Assim, radiografia de tórax e testes para hepatite B e tuberculose são obrigatórios antes do início do tratamento com agentes anti-TNF.

Novos imunobiológicos, dos quais se dispõe de experiência ainda limitada incluem as anti-integrinas (vedolizumabe), anti-interleucinas (ustequinumabe) e as chamadas “pequenas moléculas” (tofacitinibe).

Figura 1

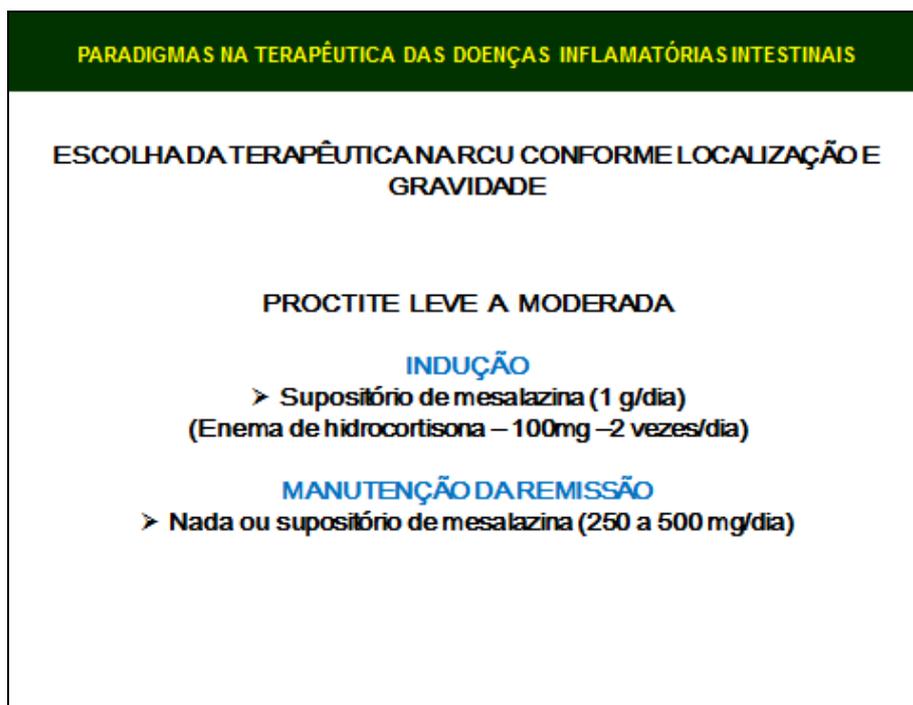


Figura 2

PARADIGMAS NA TERAPÊUTICA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

ESCOLHADA TERAPÊUTICA NA RCU CONFORME LOCALIZAÇÃO E GRAVIDADE

COLITE ESQUERDA MODERADA A GRAVE/PANCOLITE MODERADA

INDUÇÃO

- > Prednisona oral (40 a 60 mg/dia) – 4 a 6 semanas
- > Mesalazina 4 g/dia

MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

- > Mesalazina oral (3g/dia)
- > Azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia), se >2 recaídas/ano

Figura 3

PARADIGMAS NA TERAPÊUTICA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

ESCOLHADA TERAPÊUTICA NA RCU CONFORME LOCALIZAÇÃO E GRAVIDADE

COLITE ESQUERDA OU PANCOLITE GRAVES

INDUÇÃO

- > Hidrocortisona venosa 100mg cada 8h – 7 a 10 dias 100mg cada 6h – 5 a 7 dias

EM SEGUIDA:

- > Prednisona oral (40 a 60 mg/dia – 4 a 6 semanas)

OU

- > Infliximabe 5mg/kg infusão (0,2,6 semanas a seguir 8/8 semanas)
- > Adalimumabe SC (160, 80, 40mg)

MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

- > Mesalazina (3g a 4g/dia)
- > Sulfassalazina (3g a 4g/dia)
- > Azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia), se >2 recaídas/ano
- > Infliximabe 5mg/kg 8/8 semanas
- > Adalimumabe 40 mg 14/14 dias

Figura 4.

