

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# **COLITES MICROSCÓPICAS A face oculta da diarreia crónica?**

Ana Ribeiro de Areia Losa

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Porto, 2017

Ana Ribeiro de Areia Losa<sup>1</sup>

Colites microscópicas: a face oculta da diarreia crónica?

Dissertação:  
Artigo de Revisão bibliográfica

Ano letivo 2016/2017

Orientador: Prof. Doutora Isabel Pedroto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluna do 6<sup>a</sup> ano do Mestrado Integrado em Medicina  
Endereço: Rua Aníbal Cunha, nº 108 2º Direito, 4050-046 Porto, Portugal  
Afiliação: Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Professora Doutora Associada Convidada do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar; Diretora do Serviço de Gastrenterologia  
Afiliação: Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António  
Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

## **Resumo**

A Colite Microscópica é uma doença inflamatória intestinal relativamente comum e constitui, atualmente, uma importante causa de diarreia crónica aquosa. A sua incidência e prevalência tem vindo a ser comparada com a da Doença Inflamatória Intestinal clássica, no entanto, parece estar a estabilizar. Afeta maioritariamente doentes em idade avançada e tem maior predominância em indivíduos do sexo feminino. Atualmente, a causa é desconhecida e o mais provável é ter uma etiologia multifatorial. A teoria mais aceite defende que ocorre uma resposta imune descontrolada devido à exposição da mucosa a uma variedade de agentes luminais, em indivíduos predispostos. Apesar de ser uma doença com um curso benigno, a doença ativa resulta numa diminuição significativa da qualidade de vida. Associa-se frequentemente a outras doenças auto-imunes. A mucosa do cólon não apresenta alterações macroscópicas, por isso, o diagnóstico definitivo baseia-se em achados histológicos típicos de biópsias da mucosa do cólon, que permite a distinção nos dois subtipos principais: a colite colagenosa e a colite linfocítica. É frequente o diagnóstico incorreto como Síndrome do Intestino Irritável, devido à sobreposição clínica e à ausência de achados durante a colonoscopia. Há poucos ensaios controlados acerca da terapêutica da colite microscópica, com a exceção da budesonida, um fármaco comprovadamente eficaz no alívio sintomático e melhoria da qualidade de vida. No entanto, as recorrências são frequentes e, em muitos casos, é necessária terapêutica de manutenção. Em conclusão, devido à importância atual desta doença como causa de perda de qualidade de vida significativa é necessário que haja um maior reconhecimento por parte dos clínicos acerca desta entidade, maior investigação no sentido de compreender a sua etiopatogénese e mais ensaios terapêuticos controlados para determinar a terapêutica mais eficaz, essencialmente, a longo prazo.

## **Palavras-chave**

Colite microscópica; colite colagenosa; colite linfocítica; Doença Inflamatória Intestinal; diarreia crónica; budesonida;

### **Abstract**

Microscopic Colitis is a relatively common inflammatory bowel disease and is currently an important cause of chronic watery diarrhea. Its incidence and prevalence are comparable with those of classic Inflammatory Bowel Disease, however, it seems to be stabilizing. It affects mainly patients in advanced age and has greater predominance in females. Currently the cause is unknown but it is likely to be multifactorial. The most accepted theory holds that an uncontrolled immune response occurs due to exposure of the mucosa to a variety of luminal agents in predisposed individuals. Even though it is a disease with a benign course, the active disease results in severely deteriorated quality of life. It is commonly associated with other autoimmune diseases. The mucosa of the colon does not present macroscopic alterations, so the definitive diagnosis is based on typical histological findings in biopsies of the colon mucosa, which allows for the differentiation between the two main subtypes: collagenous colitis and lymphocytic colitis. It is often misdiagnosed as Irritable Bowel Syndrome, due to clinical overlap and absence of findings during colonoscopy. There are few controlled trials of microscopic colitis therapy, with the exception of budesonide, a drug proven to be effective in symptomatic relief and improving quality of life. However, recurrences are frequent and, in many cases, maintenance therapy is required. In conclusion, due to the current importance of this disease as a cause of significant loss of quality of life, greater recognition by clinicians of this entity is essential, requiring further investigation about its etiopathogenesis and future controlled therapeutic trials to determine the most effective treatment, essentially in the long term.

**Keywords:** microscopic colitis; collagenous colitis; lymphocytic colitis; Inflammatory Bowel Disease; chronic diarrhea; budesonide;

## Índice

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| Material e Métodos .....           | 6  |
| Introdução .....                   | 7  |
| Epidemiologia .....                | 8  |
| Etiopatogénese .....               | 9  |
| Manifestações clínicas .....       | 17 |
| Doenças associadas .....           | 18 |
| História natural .....             | 19 |
| Diagnóstico e Histopatologia ..... | 19 |
| Diagnóstico diferencial .....      | 23 |
| Tratamento .....                   | 23 |
| Conclusão .....                    | 28 |
| Referências bibliográficas.....    | 30 |

### **Abreviaturas e siglas**

CC – Colite Colagenosa

CL – Colite Linfocítica

CM – Colites microscópicas

DII – Doença Inflamatória Intestinal

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

SII – Síndrome do Intestino Irritável

CU – Colite Ulcerosa

DC – Doença de Crohn

## **Material e Métodos**

A bibliografia utilizada para a realização da presente revisão resultou da pesquisa na base de dados eletrónica MEDLINE-PubMed, com recurso às palavras chave desta revisão (na língua inglesa). A pesquisa foi realizada entre Setembro de 2016 e Abril de 2017, incidindo sobretudo em artigos de revisão, no entanto, incluindo alguns artigos de meta-análises. sendo os critérios de exclusão artigos mais antigos que 2010 (com a exceção da consulta de dois estudos anteriores a essa data). Dos artigos encontrados, a escolha foi feita com base no título e resumo, sendo que subsequentemente foram consultados os artigos mencionados nas referências bibliográficas.

## Introdução

A Colite Microscópica (CM) representa um grupo específico de doença inflamatória intestinal (DII) crônica com envolvimento cólico que emergiu, na última década, como uma causa comum de diarreia crônica, sendo responsável por cerca de 10-20% dos casos. <sup>[1 2]</sup>

Anteriormente, a CM era considerada uma patologia rara. No entanto, a sua incidência tem vindo a ser comparada à da Doença de Crohn e à da Colite Ulcerosa dado o aumento do número de casos diagnosticados nos últimos anos. Todavia, os especialistas acreditam que a prevalência e a incidência da doença estão subestimadas. <sup>[3]</sup> Muitos casos continuarão por diagnosticar ou estarão incorretamente diagnosticados, o que atrasa o tratamento e

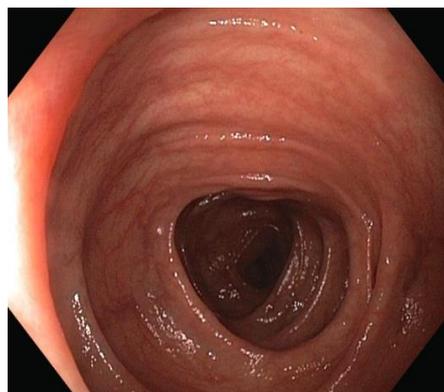


Figura 1. Imagem de colonoscopia: sem alterações macroscópicas.

agrava o problema. Um dos fatores poderá ser a escassa informação que os clínicos dispõem acerca da sua etiologia e/ou patofisiologia. <sup>[4]</sup> Por outro lado, a sobreposição da clínica com o Síndrome do Intestino Irritável (SII) e a ausência de achados endoscópicos na colonoscopia (são necessárias biópsias para fazer o diagnóstico) são também fatores contributivos. (Figura 1) <sup>[5]</sup>

A CM é uma doença crônica com um curso benigno e, maioritariamente, intermitente. No entanto, a sintomatologia pode ser severa com episódios frequentes de diarreia não sanguinolenta aquosa, por vezes, diários e associados a dor abdominal, perda de peso e incontinência fecal que se traduzem numa perda significativa da qualidade de vida dos doentes. <sup>[2]</sup>

Há dois subtipos de CM: a Colite Colagenosa (CC) e a Colite Linfocítica (CL). Os subtipos distinguem-se apenas pelo exame histológico das biópsias do cólon, apresentando características clínicas e resposta ao tratamento semelhantes. <sup>[6 7]</sup>

A etiologia da CM é desconhecida, mas será provavelmente multifatorial. Atualmente a teoria mais aceite é a que defende que agentes luminiais podem desencadear uma resposta imunológica descontrolada na mucosa em indivíduos geneticamente predispostos. <sup>[2]</sup>

Atualmente, um diagnóstico preciso e a terapêutica disponível permitem melhorar a qualidade de vida destes doentes. Neste sentido, o diagnóstico de CM

deve ser sempre considerado em doentes com diarreia crónica mas a sensibilização dos clínicos para esta etiologia é uma ferramenta essencial.

## Epidemiologia

A CM é diagnosticada em cerca de 10% de todos os casos investigados por diarreia não sanguinolenta, podendo chegar aos 20% em idosos. [8]

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre CM foi realizado na Europa e América do Norte. No entanto, existem casos reportados e estudos de coorte na Ásia, África, Austrália e América Latina o que sugere que a CM é uma doença com distribuição mundial. [2]

Os estudos realizados nos E.U.A. e na Suécia, nos quais foi realizado um seguimento contínuo desde 1984, demonstraram uma incidência crescente inicial que estabilizou na última década (figura 2).

A incidência de CM difere de acordo com o subtipo CC ou CL. Assim, a incidência anual é, de respetivamente, 2,6-10,8 por 10<sup>5</sup> habitantes e 2,2-14 por 10<sup>5</sup> habitantes (figura 3).

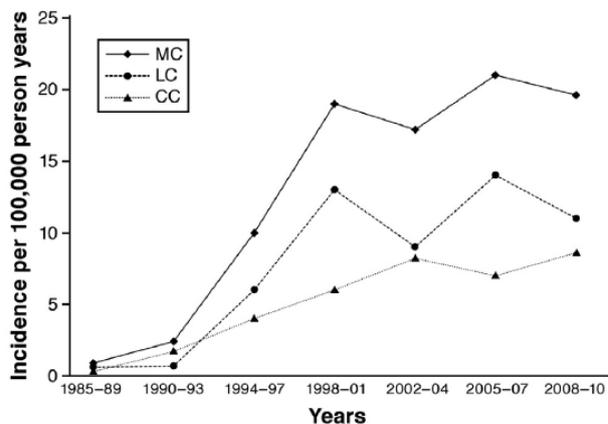


Figura 2. Incidência de CM no estado de Olmsted no EUA (1985-2011). [2]

| Region and study period                      | CC   | LC   | MC   |
|--|------|------|------|
| Örebro, Sweden, 1984-1988 <sup>11</sup>      | 0.8  |      |      |
| Örebro, Sweden, 1989-1993 <sup>11</sup>      | 2.7  |      |      |
| Örebro, Sweden, 1993-1998 <sup>12</sup>      | 4.9  | 4.4  |      |
| Örebro, Sweden, 1999-2008 <sup>13</sup>      | 5.3  | 5.0  |      |
| Olmsted County, USA, 1985-1997 <sup>14</sup> | 1.6  | 2.7  |      |
| Olmsted County, USA, 1998-2001 <sup>14</sup> | 7.1  | 12.6 |      |
| Olmsted County, USA 2002-2010 <sup>15</sup>  | 7.1  | 9.5  | 16.7 |
| Calgary, Canada, 2002-2004 <sup>19</sup>     | 4.6  | 5.4  |      |
| Calgary, Canada, 2004 <sup>20</sup>          |      |      | 16.9 |
| Calgary, Canada, 2008 <sup>20</sup>          |      |      | 26.2 |
| Terrassa, Spain, 1993-1997 <sup>21</sup>     | 2.3  | 3.7  |      |
| Terrassa, Spain, 2004-2008 <sup>22</sup>     | 2.9  | 2.3  |      |
| Iceland, 1995-1999 <sup>23</sup>             | 5.2  | 4.0  |      |
| Denmark, 1999-2010 <sup>24</sup>             | 10.8 | 6.7  |      |
| Southern Sweden, 2001-2010 <sup>25</sup>     | 5.4  |      |      |
| Central Spain, 2008-2010 <sup>26</sup>       | <1   | 16   | 18   |
| Uppsala, Sweden, 2005-2009 <sup>27</sup>     | 7.0  | 4.8  |      |

Figura 3. Incidência anual por 100.000 habitantes de CC, CL e CM. [9]

As razões para a incidência crescente inicial não são claras. No entanto, o aumento de informação por parte dos clínicos acerca da CM, associada a um aumento do uso da colonoscopia como método complementar de diagnóstico para avaliar doentes com diarreia crónica poderá ser responsável. A incidência é mais elevada nos E.U.A., Dinamarca e Canadá. Por outro lado, a prevalência ronda os 123-219 por 10<sup>5</sup> habitantes, respetivamente nos E.U.A. e na Suécia, demonstrando-se uma ligeira predominância de CL, que varia em função da localização geográfica. Portanto, a CM

é uma doença quase tão comum como a D.I.I. clássica, isto é, colite ulcerosa e doença de Crohn.<sup>[2 8 9]</sup>

Relativamente ao sexo, verifica-se uma predominância em indivíduos do sexo feminino em relação ao sexo masculino. Porém, esta diferença é menos pronunciada na CL do que na CC (figura 4).<sup>[2 10]</sup>

Tipicamente, a CM é diagnosticada em idosos, sendo a idade média na altura do diagnóstico é de aproximadamente 65 anos. Um estudo demonstrou que doentes com mais de 65 anos têm uma probabilidade 5,6 vezes maior de serem diagnosticados com CM.<sup>[11]</sup> No entanto, 25% dos doentes com CM têm menos de 45 anos, portanto, doentes mais jovens com história de diarreia crónica devem ser avaliados quanto à presença desta doença. Apesar de haver alguns casos reportados de CM em crianças, esta é rara na infância.<sup>[2 8]</sup>

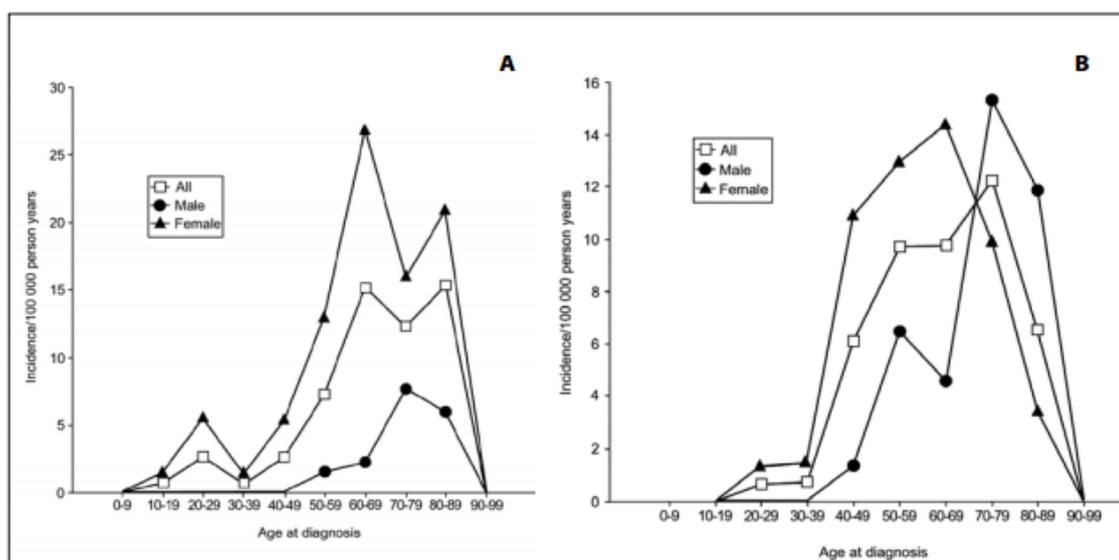


Figura 4. Incidência específica para idade e sexo da CC (A) e na CL (B) <sup>[10]</sup>

## Etiopatogénese

Os mecanismos subjacentes envolvidos na patogénese da CM permanecem obscuros, mas é mais provável que seja uma doença multifatorial.<sup>[12]</sup>

A teoria mais aceite é a que defende que a CC e a CL são consideradas respostas específicas da mucosa a diferentes agentes luminais, ainda por determinar, em indivíduos predispostos, resultando numa resposta imune descontrolada. No entanto, os agentes luminais nocivos ainda permanecem por identificar, podendo ser únicos ou múltiplos.<sup>[4 12 13]</sup>

A CM é uma D.I.I. e partilha alguns aspetos etiológicos com a D.I.I. clássica.<sup>[4]</sup>

Uma vez que a CC e a CL apresentam manifestações clínicas e características histológicas semelhantes inicialmente pensou-se que poderiam corresponder apenas a uma entidade clínica, observada em diferentes fases da sua história natural. No entanto, a conversão de CL para CC, ou vice-versa, é rara e atualmente são consideradas como duas entidades separadas.<sup>[8 9 12]</sup>

Seguidamente discutem-se os principais mecanismos fisiopatológicos propostos.

### Predisposição genética

Existe alguma controvérsia relativamente aos estudos que investigam a associação de padrões específicos de HLA e CM. [11] No entanto, parece haver uma associação entre CM e HLA-DQ2 ou DQ1,3 e o haplótipo HLA-DR3-DQ2, assim como a presença do alelo TNF2, independentemente da presença de doença celíaca.<sup>[9]</sup> A variação alélica do gene das metaloproteinases 9 (MMP9) parece estar associada ao desenvolvimento de CC.<sup>[8]</sup>

Existem evidências de que há uma predisposição a insultos inflamatórios gastrointestinais, uma vez que 12% dos doentes com CM têm história familiar de doença celíaca ou D.I.I..<sup>[4]</sup>

Há um número limitado de *clusters* familiares descritos; no entanto, a sua raridade sugere que a predisposição genética não será um fator *major* nesta doença.<sup>[11]</sup>

### Alterações da resposta imunológica

Existem evidências significativas de que há uma base imunológica no desenvolvimento de CM, com contribuição mais significativa do sistema imune adaptativo e das respostas citotóxicas.<sup>[4 12]</sup> A associação a várias doenças autoimunes e a predominância no género feminino, tal como na maioria das doenças autoimunes, apoiam esta hipótese. No entanto, ainda não foram encontrados anticorpos específicos que suportem o diagnóstico.<sup>[3 4]</sup>

#### a) Compromisso da imunidade inata

Embora ainda não seja universalmente aceite, outro fator contributivo parece ser a presença de uma disrupção na barreira epitelial seletiva, com consequente

desregulação da permeabilidade intestinal e aumento da penetração de bactérias e antigénios, promovendo a inflamação intestinal crónica. [2 8 12] No entanto, é incerto se esta disfunção subjacente será um fenómeno primário ou secundário. [8 12] Estudos recentes mostraram que este compromisso da barreira intestinal persiste mesmo após o tratamento clínico a curto-prazo com budenosida. [9]

O estudo de *Tagkaldis et al* demonstrou que as proteínas relacionadas com o INF- $\gamma$  (a E-caderina e expressão de zónulas de oclusão 1) estavam diminuídas, o que é indicativo de uma alteração da função de barreira. Adicionalmente, o estudo *Burgel et al* demonstrou uma redução das proteínas juncionais, ocludina e a claudina 4. Estes achados correlacionam-se com uma resistência epitelial reduzida e são indicadores de um aumento da permeabilidade paracelular e transcelular. [2 14 15]

#### b) Compromisso da Resposta imunidade adaptativa

Foram descritas várias alterações no equilíbrio das diferentes populações de linfócitos e do perfil de citocinas (Anexo 4). [12]

Contrariamente à CU e à DC, nas quais predomina a resposta dos linfócitos-T CD4<sup>+</sup>, na CM parece haver uma infiltração aumentada de linfócitos-T CD8<sup>+</sup>. [9]

Quanto ao tipo de resposta dos linfócitos T auxiliares, a resposta Th1 estimula a imunidade celular e, por isso, se amplificada, é responsável por preservar a inflamação crónica. Por outro lado, a resposta Th17 pode ter uma função intestinal protetora via indução da produção de mucina e do fortalecimento das aderências celulares. No entanto, as alterações da resposta Th17 estão presentes na patogénese de várias doenças inflamatórias a como artrite reumatoide, a psoríase e a esclerose múltipla, entre outras. Por estas razões, uma resposta combinada exagerada de Th1 e Th17 parece prevalecer na mucosa inflamada do cólon de doentes com CM, tanto na CC como na CL, e ser um fator predominante na sua patogénese. Por outro lado, a resposta Th2, parece estar suprimida, e a sua principal citocina a IL-4 está presente em níveis baixos na maioria dos doentes. [12 13]

Quer na CC como na CL também se verificou que há sobreexpressão de algumas citocinas ao nível da mucosa do cólon como TNF-alfa, IFN-gama e de IL-15 e, por outro lado, subexpressão de IL-2 e IL-4 e das citocinas anti-inflamatórias. [9 12 16

<sup>17]</sup> Os níveis de IL-21, IL-22 e INF-gama parecem correlacionar-se significativamente com a atividade clínica da doença. A IL-2 tem um papel fundamental na subregulação dos processos inflamatórios e a sua ausência resulta em fenómenos de autoimunidade

devido à falha de eliminação de células T ativadas. <sup>[12]</sup> Os linfócitos B ou plasmócitos não se encontram alterados na CM. <sup>[9]</sup>

### Reação anormal a um agente luminal

As teorias sobre a reação anormal a um agente luminal são suportadas por vários estudos. Foi demonstrado que a realização de uma ileostomia com derivação do fluxo fecal conduz à resolução histológica da doença. Por outro lado, após a realização do procedimento de Hartmann, observou-se que a doença estava presente no cólon proximal intacto e havia desaparecido no cólon distal, que havia sido submetido a derivação. <sup>[3 18]</sup> Fatores dietéticos parecem estar associados dado que após um enema de glúten alguns doentes podem desenvolver uma síndrome semelhante à CL. Há ensaios experimentais em animais com uma síndrome semelhante à CL, cujas alterações histológicas desaparecem após uma dieta hipoalergénica. <sup>[11]</sup> Além disso, os benefícios observados com fármacos como a colestiramina nos doentes com CM pode estar parcialmente relacionado com a remoção de toxinas luminiais. No entanto, a maioria dos doentes não melhora com o uso de colestiramina. <sup>[3]</sup>

### Mecanismos da diarreia

A diarreia na CM é, muito provavelmente, causada pela inflamação da mucosa, contudo, o seu mecanismo não está esclarecido. A gravidade da diarreia parece estar mais relacionada com a intensidade da inflamação da lâmina própria, não se correlacionando com a espessura da banda de colagénio, o que suporta a origem inflamatória da mesma. No desenvolvimento de diarreia pensa-se que os seguintes fatores podem ter um papel determinante: a lesão induzida pelos ácidos biliares, a excreção ativa de cloreto, a diminuição da absorção de sódio, a criação de uma barreira de difusão pela banda de colagénio, a diminuição das proteínas juncionais epiteliais e o aumento de mediadores inflamatórios locais, como o óxido nítrico e as prostaglandinas. <sup>[4 8 11]</sup>

Segundo *Burgel et al*, o mecanismo da diarreia é causado pela redução da absorção de sódio e de cloro associado à secreção ativa de cloro. Também a análise dos eletrólitos fecais sugeriu um mecanismo secretor. No entanto, a observação clínica de que o jejum pode reduzir a diarreia favorece um componente osmótico.

Assim, o mecanismo da diarreia na CM parece dever-se a uma combinação de ambos os componentes, osmóticos e secretores. [8 15]

Contudo, permanece desconhecido o mecanismo responsável pelos sintomas referidos pelos doentes com CM. Uma vez que a CM se apresenta frequentemente com dor abdominal, urgência e incontinência fecal, poderia pensar-se estar associada a disfunção ano-retal. No entanto, um pequeno estudo, demonstrou estudos ano-retais normais. Adicionalmente, não foram demonstrados sinais de hipersensibilidade visceral. [2 4]

#### Má absorção de ácidos biliares

Existem evidências contraditórias quanto ao papel da má absorção dos ácidos biliares (MAAB) na fisiopatologia da CM e a dúvida se a MAAB é uma causa ou apenas um achado ocasional permanece. [3 4]

A infusão cólica de ácidos biliares em modelos animais pode induzir uma colite semelhante à colite linfocítica e, por outro lado, doentes com MAAB devido a ressecção ileal podem ter diarreia. A associação entre alterações do íleon como atrofia das vilosidades, inflamação e deposição de colagénio e CM também foi descrita, sugerindo um potencial mecanismo para a MAAB. [3 11] Mas a colecistectomia não parece relacionar-se com a CM. [8]

Com o auxílio da medicina nuclear, o uso do teste da avaliação da percentagem de retenção de ácido homocólico-aurina marcado com Selênio75 (SeHCAT) demonstrou que a MAAB é um achado frequente em doentes com CM. [8] Contudo, alguns estudos que usaram o teste respiratório de ácido biliar demonstraram pouca ou nenhuma evidência de MAAB nos doentes com CM e inclusivé, muitos pacientes com resultados normais nos testes respondem igualmente à terapêutica com sequestradores de ácidos biliares, questionando a importância da MAAB na terapêutica da CM. [1 3 11]

Adicionalmente, verifica-se que a terapêutica com sequestradores de ácidos biliares é frequentemente efetiva para diminuir a sintomatologia dos doentes com CM, apesar de não alterar a histologia significativamente. [8 18]

#### Infeção

Uma causa infecciosa, por infeção bacteriana ou produção de toxinas, tem sido proposta como o evento inicial. Esta hipótese enquadra-se na minoria de doentes com

CM com uma apresentação súbita dos sintomas, semelhante a uma gastroenterite, e cujas biópsias cólicas demonstram inflamação aguda. [9 11] Adicionalmente, há um grupo de doentes que responde à terapêutica antibiótica, em particular com metronidazol. [3] Os antigénios bacterianos ou toxinas parecem aumentar os mediadores inflamatórios na mucosa do cólon, levando a um aumento da permeabilidade e de citocinas, degradação da matriz de colagénio e desregulação dos miofibroblastos subepiteliais do intestino. [17] Um estudo em modelos animais demonstrou que o HLA B27 associado à microglobulina  $\beta 2$  de ratos transgénicos, quando exposto a bactérias do cólon, desenvolveram um fenótipo semelhante ao da CL. [3]

O desenvolvimento de CM após infeção com os agentes *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* e *Clostridium difficile* foi descrito. Porém, de acordo com as evidências atualmente disponíveis, não há um agente específico ou fatores bacterianos comprovadamente associados como causa ou desencadeantes de CM. [9 17 18]

O termo “*brainerd diarrhea*” descreve uma diarreia aquosa cuja etiologia parece ser a exposição a um agente infeccioso desconhecido. Esta doença tem várias características em comum com a CM inclusive o mesmo padrão de linfocitose ao nível da mucosa, dano epitelial e depósitos de colagénio. [3 11]. As semelhanças entre CM e a “*brainerd diarrhea*” suportam a hipótese de uma etiologia infecciosa para a CM.

#### Anormalidades ao nível da produção e deposição do colagénio

Foram identificadas múltiplas alterações potenciais do metabolismo do colagénio em doentes com CC. [11] Algumas evidências sugerem que a camada de colagénio anormal se deve ao processo de reparação em resposta à inflamação crónica e outros sugerem que se deve a uma alteração primária da síntese do colagénio. [11 18]

Fisiologicamente, os fibroblastos pericrípticos regulam a produção e a deposição do colagénio da membrana basal. [3] Na CC, parece haver uma anormalidade ao nível deste processo que contribui para a formação da banda de colagénio subepitelial. (Figura 5) [3 18]

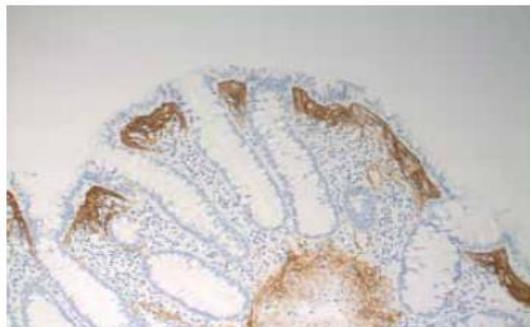


Figura 5. Coloração imunohistoquímica com anti-tenascina na CC, onde se observa a banda de colagénio subepitelial. [10]

Os estudos são contraditórios quanto a esta temática, enquanto uns demonstraram que os fibroblastos pericrípticos estão mais ativados com consequente aumento da produção e acumulação excessiva de colagénio, outros estudos não encontraram produção aumentada de colagénio e outros falharam em demonstrar níveis elevados de fator de crescimento dos fibroblastos. Outros estudos demonstraram um aumento da atividade do fator de crescimento transformador  $\beta$ , o qual pode ter um papel na deposição anormal do colagénio. Por outro lado, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), outro mediador importante de fibrose, também parece estar aumentado na CC. [11]

É provável que a alteração do colagénio seja um fenómeno secundário, dada a sua deposição não explicar o infiltrado inflamatório. Simultaneamente, a gravidade da diarreia na CC correlaciona-se fortemente com o grau de inflamação e não com a espessura da banda de colagénio. [11]

Em suma, vários mecanismos patológicos foram propostos acerca das alterações do metabolismo do colagénio, ainda controversos e até contraditórios, muito possivelmente resultantes do número relativamente pequeno de doentes incluídos nos estudos. [11]

#### Fatores de risco

Há alguns fatores de risco endógenos que aumentam o risco de CM, nomeadamente, a idade avançada, o género feminino, as doenças autoimunes associadas e o diagnóstico prévio ou ativo de doença maligna (ocorre em 12% dos casos diagnosticados) parecem ter um papel facilitador de desenvolvimento de CM. [19]

Por outro lado, os fatores ambientais parecem desempenhar o seu papel na etiologia da CM, sendo os melhor documentados os fármacos e o tabagismo. [4]

#### - Fármacos

Há evidência de que a ingestão de fármacos possa atuar como causa ou fator desencadeante de CM. [2] O uso crescente de medicação, principalmente nos idosos, pode explicar a incidência crescente da CM neste grupo etário. [12] Vários fármacos foram associados ao desenvolvimento de CM, no entanto a relação causa-efeito é muito variável. Os critérios que definem a probabilidade de um certo fármaco estar associado ao desenvolvimento de CM baseiam-se no facto do início da diarreia ocorrer

após a exposição ao fármaco, melhoria dos sintomas após suspensão do mesmo e recorrência dos sintomas se reiniciar o fármaco.

Os fármacos que têm maior probabilidade de estar associados são os AINE's e IBP's. (Tabela 1) [8] Outros fármacos com alta probabilidade incluem acarbose, cyclo 3 fort, ranitidina, sertralina, ticlopidina e  $\beta$ -bloqueadores [1 2]. A maioria dos fármacos que são associados à CM apresentam como efeito lateral identificado a diarreia.[2] No entanto, nenhum fármaco foi conclusivamente implicado e a relação causa-efeito ainda não foi determinada. [8][18]

**Tabela 1. Avaliação da associação de fármacos específicos como desencadeantes de CM. [8]**

| Alta                  | Intermédia    | Baixa        |
|-----------------------|---------------|--------------|
| Acarbose              | Carbamazepina | Cimetidina   |
| AINE's                | Celecoxib     | Sais de ouro |
| Clozapina             | Duloxetina    | Piascledine  |
| Entocapona            | Fluvastatina  |              |
| Flavonoide            | Oxeterona     |              |
| Lansoprazol           | Madopar       |              |
| Omeprazol/esomeprazol | Paroxetina    |              |
| Ranitidina            | Sinvastatina  |              |
| Sertralina            | Stalevo       |              |
| Ticlopidina           |               |              |

Os fármacos podem atuar diretamente como um agente luminal nocivo e desencadear uma resposta inflamatória crónica da mucosa ou indiretamente, aumentando a permeabilidade através da mucosa do cólon, permitindo a entrada de agentes luminiais e consequente alteração da microflora intestinal que, por sua vez, pode causar uma resposta inflamatória e imune.[12] Além do mais, alguns estudos sustentam que os fármacos podem atuar via reações de hipersensibilidade idiossincrática.[8] A raridade da associação de desenvolvimento de CM e fármacos favorece a hipótese da reação de hipersensibilidade idiossincrática, isto é, não ocorre na maioria dos indivíduos tratados com esses fármacos e é independente da dose e não se relaciona com os efeitos laterais conhecidos do fármaco.[8] Além do que, a raridade da associação pode ser também explicada por uma suscetibilidade genética determinada por polimorfismos do gene relacionado com o alvo do fármaco. [13] Além de tudo, após a reexposição ao fármaco, a recorrência clínica e histológica foi raramente descrita. [8 11] Adicionalmente, alguns dos fármacos que se julga estarem associados ao desenvolvimento de CM podem exclusivamente agravar a diarreia,

permitindo apenas o diagnóstico de casos subclínicos, não constituindo a causa de colite. [11]

#### - Tabagismo

O tabagismo é o fator de risco melhor documentado. [9] Tanto a CL como a CC são mais frequentes em indivíduos fumadores e o risco é maior em fumadores ativos. Há uma probabilidade 3,8 e 2,4 vezes maior de desenvolver, respetivamente, CL e CC em fumadores do que em não fumadores. [2 4] Quanto à idade, a associação ao tabagismo é mais evidente nos indivíduos jovens, no grupo etário dos 16 aos 44 anos. [17 18] Os fumadores desenvolvem CM cerca de 10 mais cedo do que os doentes não fumadores, mas não há evidências de que o tabagismo influencie o curso clínico subsequente da doença. [9 19] O tabagismo é um fator de risco similar nos homens e nas mulheres fumadoras. [2]

## Manifestações clínicas

A CL e a CC têm uma apresentação clínica semelhante e, por isso, numa perspectiva clínica não é possível distingui-las uma da outra, uma vez que não têm nenhum sintoma ou sinal específico. [4]

A característica clínica chave é a diarreia crônica não sanguinolenta, aquosa, que pode ser contínua ou intermitente (85% dos casos) e, uma minoria pode apresentar-se com início agudo dos sintomas. [8 20] A diarreia associa-se frequentemente a urgência e, principalmente em idosos, a incontinência fecal. Em média, os doentes têm 6-7 episódios de dejeções diariamente. Nos casos mais graves, as dejeções diárias podem ser mais de 15 e a diarreia noturna é comum. A frequência das dejeções pode variar de leve a severa, embora complicações como perda de fluidos significativa, desidratação grave e anormalidades eletrolíticas sejam raras. [2 4 11 19]

Outros sintomas podem estar presentes, apesar de menos frequentes, dos quais se destacam a dor abdominal, a perda de peso, artralgias e fadiga. (Tabela 2) A dor abdominal ocorre principalmente na doença ativa e é maioritariamente leve a moderada. A perda de peso é leve na maioria dos casos, podendo ser

| Tabela 2. Sintomas de CM [1 2 9 11] | %     |
|-------------------------------------|-------|
| Diarreia crónica não sanguinolenta  | 98    |
| Urgência defecatória                | 70    |
| Incontinência fecal                 | 40    |
| Diarreia noturna                    | 50    |
| Dor abdominal                       | 50    |
| Perda de peso                       | 50    |
| Artralgias                          | 50    |
| Fadiga                              | 50-60 |

significativa numa minoria de doentes e é incerto se está relacionada apenas com a perda de fluidos ou se é uma consequência da alteração dos hábitos alimentares dos doentes, uma vez que estes podem diminuir a sua ingestão alimentar no sentido de diminuir o número de dejeções. Não é clara a etiologia da fadiga mas pode ser secundária à inflamação, relacionada com a diarreia noturna ou com as doenças associadas à CM. Raramente, podem ocorrer lacerações da mucosa que podem causar perfurações intestinais espontâneas ou após colonoscopia. [1 2 9 11]

Apesar de ser uma doença com um curso benigno, a doença ativa resulta numa diminuição significativa da qualidade de vida e, frequentemente, numa incapacidade social severa. [2 19]

A perda de qualidade de vida é proporcional à clínica, relacionando-se nomeadamente com a gravidade da diarreia, dor abdominal, urgência e incontinência. [11] Contudo, o fator determinante da diminuição da qualidade de vida é a consistência, e não a frequência, das dejeções. Assim, uma dejeção aquosa por dia pode afetar a qualidade vida significativamente. A doença ativa define-se como 3 ou mais dejeções por dia ou 1 ou mais dejeções aquosas por dia. (Tabela 3) [2]

|                         | Nº de dejeções diárias |    | Nº dejeções aquosas diárias |
|-------------------------|------------------------|----|-----------------------------|
| <b>Remissão clínica</b> | < 3                    | Ou | < 1                         |
| <b>Doença ativa</b>     | = 3                    | E  | = 1                         |

## Doenças associadas

A CM associa-se frequentemente com outras doenças autoimunes. (Tabela 4) Por esta razão, é necessário que os clínicos estejam sensibilizados para estas associações na prática clínica. [9] As principais doenças associadas são: a doença celíaca, a doença tiroideia autoimune, as doenças do tecido conjuntivo como o síndrome de Sjogren,

|                                |
|--------------------------------|
| Doença celíaca                 |
| Doença tiroideia autoimune     |
| Síndrome de Sjogren            |
| Diabetes mellitus              |
| Doenças da pele a articulações |

a diabetes mellitus, as doenças da pele e articulações e a psoríase. Estudos populacionais demonstraram que um terço dos doentes com CM foram diagnosticados com outra doença autoimune. [2]

Na maioria dos casos, o diagnóstico da doença autoimune associada precede o diagnóstico da CM. Estes doentes aparentam ter um início mais precoce do desenvolvimento de colite e sintomas gastrointestinais mais severos. [2 19]

Entre as associações autoimunes a associação com a doença celíaca é a clinicamente mais importante. [19] Os doentes com doença celíaca têm um risco aumentado de desenvolver CM, porém, a doença celíaca é incomum em doentes com CM. Num estudo de doentes com doença celíaca demonstrou-se um risco maior de desenvolver CM 72 vezes superior ao da população em geral. A prevalência de alterações celíacas no intestino delgado de doentes com CM varia de 2 a 9%. No entanto, as serologias celíacas nestes doentes são geralmente negativas, daí que não constituam um bom instrumento de diagnóstico nos doentes com CM. Por outro lado, o haplótipo HLA-DR3-DQ2 que predispõe a doença celíaca associa-se à CM. [11]

## **História natural**

A história natural da CM é muito variável. Alguns casos são autolimitados, isto é, apresentam manifestações clínicas apenas por semanas a meses e, posteriormente, resolvem espontaneamente ou com terapêutica mínima. Por outro lado, outros podem ter sintomas durante anos, num padrão contínuo ou intermitente, e necessitam de terapêutica crónica para controlo da doença. [4 22] As recorrências, independentemente da realização de terapêutica crónica, são comuns e ocorrem em cerca de 30-60% dos doentes. [1]

A CM é uma doença com um curso benigno e não está associada a maior risco de desenvolvimento de neoplasias colo-rectais em comparação com a população em geral. Além disso, não parecem evoluir para outras formas de D.I.I., como Colite Ulcerosa ou Doença de Crohn. [2 9]

## **Diagnóstico e Histopatologia**

O diagnóstico de CM deve ser considerado quando a principal manifestação clínica de um doente é a diarreia crónica não sanguinolenta. Os sintomas podem estar

presentes entre 2 a 3 meses até que o doente procure assistência médica e seja realizado o diagnóstico. [4] O nível de suspeita é particularmente elevado quando este sintoma surge numa mulher com mais de 50 anos. O início recente de um fármaco ou a presença associada de uma doença auto-imune suportam o diagnóstico de CM. [13] Uma anamnese completa é útil para excluir outras etiologias com uma apresentação clínica semelhante, nomeadamente, as DII clássicas, o SII e a doença celíaca. [4] Na prática clínica, devido às associações com alguns fármacos, é recomendado que um momento chave da avaliação do doente seja identificar a medicação que está a fazer e descontinuar fármacos que possam estar potencialmente relacionados com o a diarreia. [19]

Quando existe um elevado índice de suspeita de CM devem inicialmente realizar-se análises laboratoriais. As alterações nos estudos laboratoriais não são sensíveis nem específicas para esta doença, mas são importantes para excluir outros diagnósticos diferenciais. [4 10] Os doentes podem ter elevação de marcadores de inflamação (proteína C reativa e velocidade de sedimentação) ou anemia leve. [9] Geralmente, os testes fecais não demonstram microorganismos patológicos, e os leucócitos fecais podem estar presentes, mas este não é um exame sensível nem específico. A sensibilidade diagnóstica dos marcadores não invasivos de doença inflamatória intestinal calprotectina fecal e da lactoferrina é baixa. [10 11]

O diagnóstico definitivo de CM baseia-se nos achados histológicos das biópsias da mucosa do cólon. [2 10] O exame histológico é fundamental para diferenciar os dois maiores subtipos de CM, a CC e a CL, e para excluir outras causas de diarreia crónica. [2] Uma vez que a CC e a CL partilham características

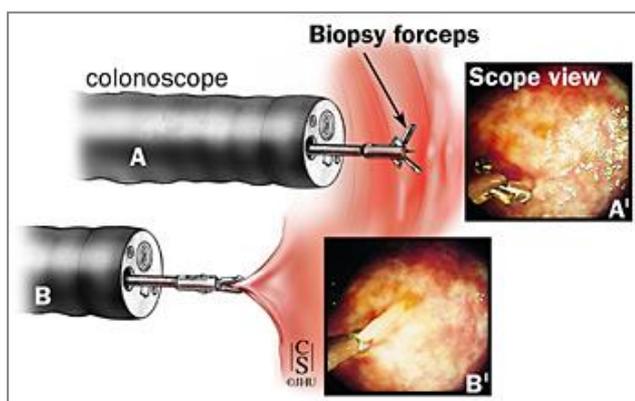


Figura 6. Realização de biópsia através de colonoscópio.

clínicas e histológicas questionou-se se seriam estadios diferentes de desenvolvimento da mesma doença. Contudo, a conversão de CL em CC e vice-versa é rara e, por isso, são consideradas como duas entidades diferentes. [8]

A colonoscopia e os exames radiológicos são frequentemente normais, embora ocasionalmente possam ser vistas alterações subtis da mucosa no exame endoscópico, como edema, eritema, um padrão vascular anormal. Ocasionalmente,

são observadas lacerações da mucosa do cólon, indicando um risco aumentado de perfuração durante o procedimento. [2 10]

Há características histopatológicas comuns, mas não patognomônicas, à CC e CL, nomeadamente, o aumento do número de células inflamatórias crônicas, particularmente de linfócitos e plasmócitos, principalmente ao nível da lâmina própria, e lesão da superfície epitelial (leve na CL e marcada na CC). [4 6 18 19] A mucosa do cólon pode conter neutrófilos e fenómenos de criptite são observados em cerca de um terço dos doentes. Contudo, a inflamação aguda não é dominante no infiltrado inflamatório. Os dois subtipos podem ser diferenciados de acordo com características histopatológicas específicas de cada um (Tabela 5) [9 11]

As características diagnósticas de CL são um número aumentado de linfócitos intra-epiteliais (LIEs), isto é,  $\geq 20$  LIEs por 100 células epiteliais de superfície.

Os LIEs são, na sua maioria, linfócitos T CD8<sup>+</sup>. [8] Outras características são algum grau de lesão da superfície epitelial e infiltração de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria, com pouca ou nenhuma

distorção da arquitetura das criptas (Figura 7). A espessura da banda de colagénio na CL é normal. Em casos duvidosos, a imunocitoquímica dirigida a linfócitos T CD3<sup>+</sup> pode ser útil para determinar o número exato de LIEs e confirmar o diagnóstico. [2 6 10]

A característica diagnóstica chave de CC é um aumento da espessura da banda de colagénio. [10 23] Esta característica é mais evidente entre as criptas e imediatamente abaixo do epitélio de superfície e pode conter capilares, eritrócitos e células mononucleares. [2 6] Outras características são inflamação mononuclear crónica na lâmina própria e lesão da superfície epitelial, sendo esta última mais pronunciada e mais comum

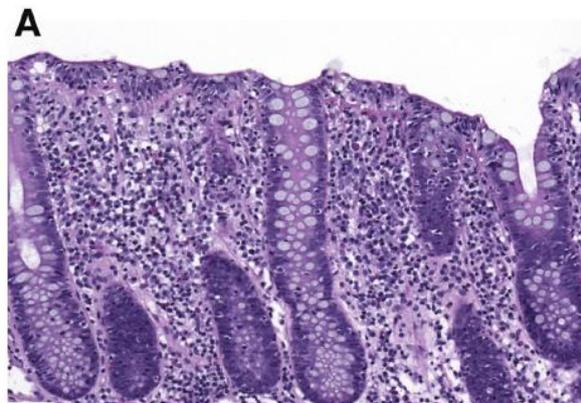


Figura 7. Imagem histológica de CL, onde se observa um aumento do número de células epiteliais, inflamação mononuclear aumentada ao nível da lâmina própria e arquitetura da mucosa preservada. [2]

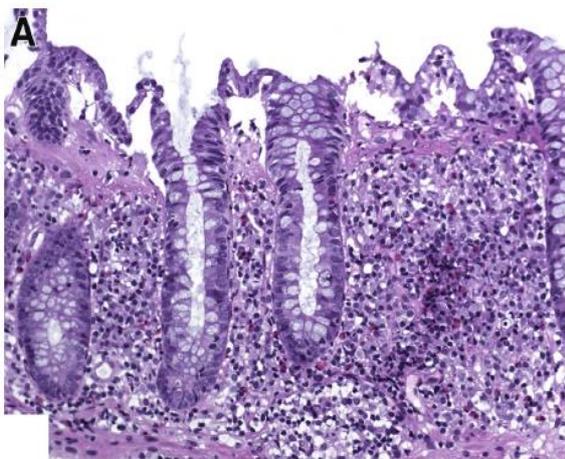


Figura 8. Imagem histológica de CC, onde se observa a camada de colagénio subepitelial de cerca de 30  $\mu\text{m}$  de espessura. [2]

que na CL.<sup>[2 10]</sup> A superfície epitelial pode apresentar alterações como vacuolização, aplanamento, depleção de mucina e descolamento focal da membrana basal.<sup>[8 9]</sup> A camada de colagénio na CC é  $\geq 10 \mu\text{m}$ , em biópsias bem orientadas (corte perpendicular à superfície da mucosa), comparativamente a um valor normal de  $< 3 \mu\text{m}$ , e pode atingir valores até  $100 \mu\text{m}$  (Figura 8).<sup>[10 11 21]</sup> A coloração com hematoxilina e eosina é, geralmente, suficiente para o diagnóstico. Em casos duvidosos pode usar-se colorações adicionais como Tricrómio de *Masson* ou técnicas de imunohistoquímica com anticorpos anti-tenascina.<sup>[2 21]</sup>

A espessura da banda de colagénio ou o número de linfócitos intra-epiteliais (LIEs) não parecem correlacionar-se com a gravidade dos sintomas.<sup>[8 21]</sup>

As alterações histopatológicas não são contínuas, distribuindo-se desigualmente ao nível da mucosa do cólon.<sup>[18]</sup> Um estudo versando a CC, demonstrou que, uma banda de colagénio com uma espessura superior a  $10 \mu\text{m}$ , era mais comum no cólon direito e podia estar ausente no sigmóide e no reto. Por outro lado, a inflamação da lâmina própria distribui-se igualmente pelos diferentes segmentos do cólon.<sup>[2 9]</sup> Assim, a obtenção de biópsias exclusivamente do reto ou do sigmóide pode deixar escapar o diagnóstico em 41% e 21% dos casos, respetivamente.<sup>[2 9 19]</sup> Para além disso, a colonoscopia permite excluir outros diagnósticos diferenciais como DII ou doença maligna do cólon.<sup>[8 19]</sup> Por estas razões, é recomendado realizar múltiplas biópsias da mucosa de todos os segmentos do cólon durante a colonoscopia.<sup>[2]</sup>

### Colite Microscópica incompleta

A Colite Microscópica Incompleta (CMI) inclui um subgrupo de indivíduos com características clínicas semelhantes à CM, mas características histopatológicas diferentes.<sup>[10]</sup> Ao nível da biópsia da mucosa do cólon apresentam infiltrado de células inflamatórias aumentado na lâmina própria com ou sem camada anormal de colagénio (mas se presente com espessura menor do que  $10 \mu\text{m}$ ) e/ou número elevado de LIEs (menos de 20 LIEs para cada 100 células epiteliais), mas que não cumprem os critérios diagnósticos de CM. (Tabela 5)<sup>[2 6]</sup>

| Subtipo | LIE's/100 células epiteliais | Espessura da membrana de colagénio |
|---------|------------------------------|------------------------------------|
| LC      | $>20$                        | $<10 \mu\text{m}$                  |
| LCi     | $>10$ e $<20$                | $<5 \mu\text{m}$                   |
| CC      | $<20$                        | $>10 \mu\text{m}$                  |
| CCi     | $<20$                        | $>5$ e $<10 \mu\text{m}$           |

Este termo surgiu no sentido de reconhecer a existência deste subgrupo de doentes e diminuir tanto o sobrediagnóstico como o subdiagnóstico e consequentemente guiar as decisões terapêuticas na prática clínica. [6]

## Diagnóstico diferencial

Uma vez que a CM não apresenta sintomas específicos é necessário excluir algumas patologias com apresentação clínica semelhante, isto é, outras causas de diarreia crônica. [11] Assim, para realizar o diagnóstico de CM devem ser excluídas as doenças mais comuns associadas a diarreia crônica, nomeadamente, o S.I.I. com predomínio de diarreia, a doença celíaca, a D.I.I. ou a colite infecciosa. [4]

Frequentemente, há sobreposição clínica entre CM e S.I.I. e pode ser difícil diferenciar a CM das formas leves e com predomínio de diarreia do S.I.I.. [2 13] O S.I.I. com predomínio de diarreia é uma doença gastrointestinal funcional comum e, uma vez que não existem marcadores de diagnóstico específicos para esta doença, o diagnóstico pode, muitas vezes, ser feito incorretamente. Muitos doentes com CM cumprem os critérios de S.I.I., como os critérios de Manning ou os de Roma, no entanto, estes critérios não são específicos. A diarreia noturna, a perda de peso e a calprotectina fecal podem ser úteis no diagnóstico diferencial, mas o diagnóstico definitivo de CM só pode ser realizado com critérios histológicos bem definidos de biopsias do colón. [5 11 24 25]

## Tratamento

Atualmente, não há um tratamento curativo para CM. [10] O objetivo da terapêutica é induzir a remissão clínica, isto é, <3 dejeções diárias e <1 dejeção aquosa e a sua manutenção, com consequente melhoria da qualidade de vida. Não é claro se a remissão histológica é um objetivo essencial. Cerca de um terço dos doentes permanecem assintomáticos após a indução de remissão e após a descontinuação da terapêutica, por isso, não necessitam de terapêutica de manutenção. Contudo, em muitos doentes ocorre recorrência sintomática após a descontinuação da terapêutica e devem ser considerados para terapêutica de

manutenção. [2 7 10 21 26] A decisão de instituir tratamento médico na CM deve ter em conta a gravidade dos sintomas e o impacto dos sintomas na qualidade de vida. [8 19]

Na prática clínica a abordagem e a terapêutica não são influenciadas pelo tipo histológico de CM.[9]

Atualmente, a única terapêutica suportada por ensaios controlados e que demonstrou eficácia é a budesonida. As outras abordagens terapêuticas baseiam-se essencialmente em dados observacionais. [2]

#### Alterações do estilo de vida

Antes de iniciar a terapêutica médica a evicção de desencadeantes ambientais deve ser realizada. Apesar disso, a maioria necessitará de tratamento médico. [11 19]

Deve ser realizada uma avaliação cuidadosa da terapêutica habitual do doente. Qualquer fármaco associado ao desenvolvimento de CM ou à exacerbação de diarreia deve ser suspenso. A suspensão do fármaco pode resultar em melhoria ou resolução espontânea dos sintomas. Adicionalmente, deve realizar-se uma apreciação rigorosa de possíveis fatores dietéticos, como excesso de cafeína, álcool ou produtos lácteos que podem agravar a doença. A cessação tabágica deve ser recomendada, apesar de as evidências que o suportam serem fracas. [2 10 11 19]

#### Abordagem farmacológica

Em primeiro lugar, apesar de não haver estudos formais acerca da sua eficácia, os fármacos antidiarreicos, segundo a experiência clínica melhoram os sintomas. Assim, são recomendados como terapêutica sintomática de primeira linha no caso de sintomas leves. A loperamida, um fármaco antidiarreico, é usada frequentemente como abordagem efetiva para controlo sintomático. Os antidiarreicos podem ser usados em monoterapia ou combinados com outros fármacos para controlo da diarreia. [3 10 21]

Em segundo lugar, em doentes com MAAB, a colestiramina, um fármaco sequestrador de ácidos biliares, deve ser considerada. [21]

Em terceiro lugar, o subsalicilato de bismuto, um agente antimicrobiano e anti-inflamatório, pode ser considerado. No entanto, a sua disponibilidade condiciona o seu uso porque não está disponível em alguns países devido a nefrotoxicidade. [10 21]

Contudo, os fármacos descritos não têm impacto sobre a inflamação colónica e raramente alcançam uma remissão sustentada. [10]

### Budesonida

A budesonida é o único fármaco aprovado no tratamento da CM, após ensaios clínicos randomizados controlados. Associa-se a melhoria significativa da clínica e da qualidade de vida dos doentes. É um corticoesteróide ativo localmente, que sofre extenso metabolismo hepático e, subsequentemente, resulta em baixa exposição sistêmica. É um fármaco seguro, efetivo e bem tolerado tanto na indução como na manutenção da remissão clínica e histológica. Histologicamente, a budesonida reduz significativamente a inflamação ao nível da lâmina própria, mas não altera a espessura da banda de colagénio. [2 10 21]

A adição de budesonida, via oral, é recomendada quando existe doença ativa ou quando os sintomas persistem apesar de tratamento com antidiarreicos. [13 21] Uma abordagem sugerida para o tratamento a curto-prazo na indução de remissão, é a de 9mg/dia durante 6-8 semanas. Cerca de 80% dos doentes responde à terapêutica e após 2-4 semanas de terapia é esperada uma diminuição no número de dejeções moles. [10 17] Assim, a terapêutica a curto-prazo é efetiva e pode melhorar a qualidade de vida. [21]

No entanto, as taxas de recidiva após a cessação da terapêutica são muito altas, e cerca de 80% dos doentes apresentam recorrência prematura dos sintomas. A terapêutica de manutenção deve ser recomendada apenas a doentes que têm uma recidiva clínica após a cessação da indução da remissão. Embora a terapêutica de manutenção possa iniciar-se com uma dose de 6mg/dia, na prática clínica, essa dose é reduzida até à menor dose efetiva. Deve suspender-se o tratamento ao fim de 6 a 12 meses. [2 10 17 26]

Apesar da budesonida ter efeitos secundários mínimos, a terapêutica a longo-prazo pode estar associada a efeitos secundários típicos de corticoesteróides e deve monitorizar-se a glicemia, a tensão arterial e a densidade mineral óssea. A suplementação com cálcio e vitamina D deve ser considerada. [11 17 26]

### Prednisolona

A prednisolona tem um papel limitado na CM, uma vez que se associa a efeitos secundários mais frequentes, menor eficácia do que o budesonida e maior recorrência após suspensão da terapêutica. [2 9 17] Assim, a prednisolona não é recomendada como terapêutica de primeira linha no tratamento da CM. [21] Contudo, pode ser o agente preferido em certas circunstâncias, por exemplo, quando o doente tem sintomas refratários após tratamento com budesonida e após outras etiologias, como doença celíaca, terem sido excluídas. [26]

### Aminossalicilatos

Previamente à disponibilidade da budesonida, a mesalazina era frequentemente usada no tratamento da CM. [17] Contudo, após a realização de ensaios controlados que demonstraram que não era eficaz nem superior ao placebo numa dose de 3mg/dia, durante 8 semanas, para indução de remissão deixou de ser recomendada como primeira linha. No entanto, em alguns casos, os aminossalicilatos podem ser usados como segunda linha, sob certas circunstâncias, por exemplo quando o doente não responde ou há alguma contraindicação ao uso de budesonida.

[2 9 21 26]

### Antibióticos e probióticos

Antibióticos como metronidazol e eritromicina eram previamente usados, no entanto, não há ensaios controlados que apoiem a sua utilização. [9 10]

O tratamento com probióticos necessita de maior número de estudos que apoiem a sua utilização e, segundo as *guidelines* mais recentes não são recomendados. [4 26]

### Terapêutica imunossupressora

A terapêutica imunossupressora pode ser considerada em doentes com sintomas graves e refratários ao tratamento com budesonida, apesar das evidências da eficácia da sua utilização serem virtualmente ausentes. [9] Assim, no futuro, são necessários ensaios controlados com estes fármacos no tratamento da CM, principalmente, nos doentes refratários ao tratamento com budesonida. Aproximadamente 10-20% dos doentes tratados budesonida não respondem ao tratamento e são candidatos ao tratamento com agentes imunossupressores, nomeadamente, azatrioprina, metotrexato e agentes anti-TNF. [2]

Algumas tiopurinas, fármacos imunomoduladores, principalmente a azatrioprina são frequentemente usados, segundo a experiência clínica, em doentes com sintomas refratários a budesonida ou dependentes de corticoesteróides, demonstrando eficácia na indução de remissão clínica e, adicionalmente, efeito poupador de corticoides. No entanto, estes fármacos estão associados a efeitos secundários significativos e, consequentemente, altas taxas de intolerância e cessação de tratamento. [2 9 17 20]

Em estudos retrospectivos, o metotrexato demonstrou efeito benéfico em doentes que nunca foram tratados com budesonida. No entanto, em ensaios recentes o metotrexato não conduziu a remissão clínica, nem melhorou a qualidade de vida e

estava associado a efeitos secundários significativos conduzindo à interrupção do tratamento. Os estudos existentes atualmente são controversos e, nesse sentido, são necessários mais ensaios com este fármaco. [2 17 21]

Os agentes anti-TNF (infiximab e adalimumab) podem ser benéficos segundo a experiência clínica. A vantagem destes agentes relativamente às tiopurinas consiste no alívio mais rápido dos sintomas. A decisão de iniciar um agente biológico deve ser individualizada, tendo em conta a idade e comorbilidades. Deve ser sempre realizada uma avaliação do risco-benefício no sentido de evitar efeitos secundários graves e, após início do tratamento deve realizar-se *follow up* regularmente. Contudo, atualmente, a experiência é limitada e os dados do tratamento a longo-prazo com biológicos ainda não estão disponíveis, sendo necessários mais ensaios com este grupo de fármacos. [2 3 17 21]

### A Cirurgia

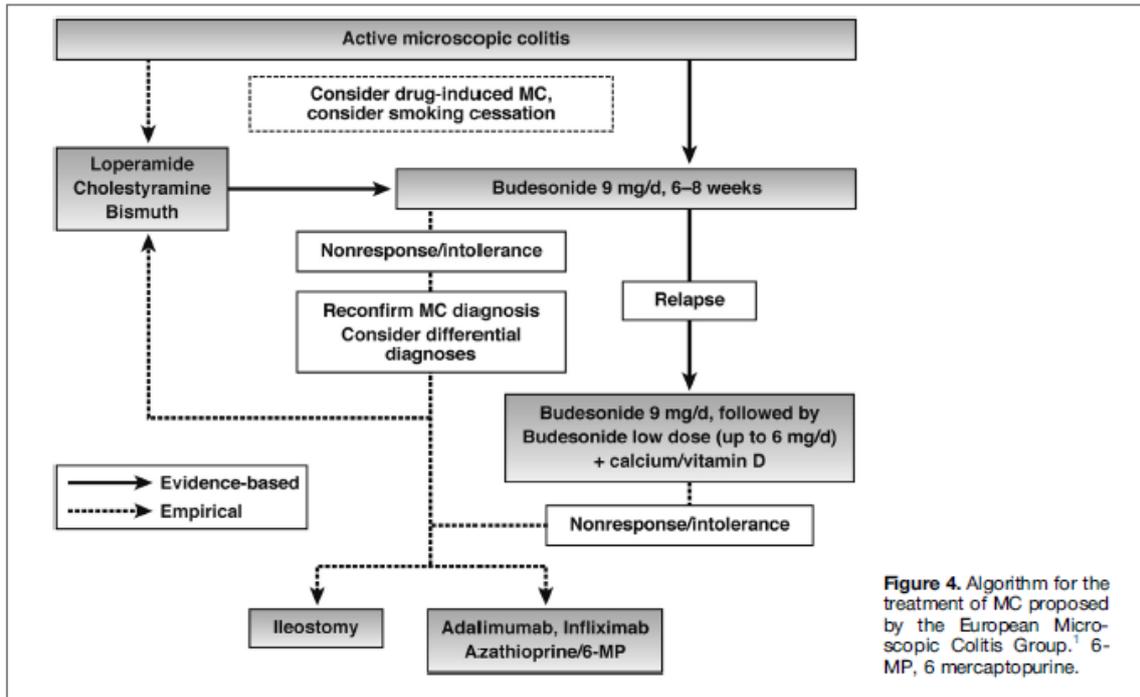
Atualmente, a cirurgia é uma opção terapêutica raramente utilizada devido à eficácia da terapêutica médica. Deve ser considerada como um tratamento de última linha na CM e é recomendada para doentes com sintomas graves e doença refratária a qualquer tratamento clínico. As cirurgias recomendadas são derivação intestinal por ileostomia, colectomia subtotal ou anastomose ileo-anal com bolsa ileal e têm sido realizadas com sucesso. [2 9 11 17]

### Em resumo

O Grupo Europeu de Colite Microscópica criou um algoritmo de tratamento, de acordo com as evidências atualmente disponíveis. (Figura 6) De acordo com o algoritmo, inicialmente justifica-se em doentes com sintomatologia leve iniciar o tratamento com antidiarreicos como a colestiramina. No entanto, doentes com doença ativa devem ser tratados primariamente com budesonida a curto-prazo. Se responderem, o budesonida pode ser administrado novamente em caso de recidiva, como terapêutica de manutenção, com o objetivo de encontrar a menor dose necessária para manter a remissão clínica. Por outro lado, os doentes que não respondem ao budesonida e têm sintomas leves podem ser recomendados, individualmente ou em esquemas combinados, os seguintes fármacos: colestiramina, subsalicilato de bismuto ou loperamida. Em casos mais graves e baixo risco de efeitos secundários graves

(baseado na idade e comorbidades) os agentes anti-TNF podem justificar-se para restaurar a remissão clínica e melhorar a qualidade de vida. Como tratamento de manutenção, imunomoduladores como azatriopina podem ser considerados. O tratamento cirúrgico reserva-se para doentes refratários a todas as terapêuticas médicas.

Figura 9. Algoritmo do tratamento de CM proposto pelo Grupo Europeu de Colite Microscópica.<sup>[2]</sup>



## Conclusão

Em suma, a CM é, atualmente, uma causa comum de diarreia crônica aquosa, especialmente na idade avançada.<sup>[9]</sup> A CM é uma doença crônica, benigna, com história natural variável, geralmente com várias recorrências ao longo do tempo, variando de sintomatologia leve até um quadro grave, que condiciona perda significativa de qualidade de vida.

A etiologia da CM é desconhecida. Assim, é necessário realizar mais estudos acerca de epidemiologia, não só para monitorizar a incidência como também para investigar possíveis fatores ambientais que possam ter um papel patogénico.<sup>[2]</sup> O aumento do conhecimento acerca dos processos imunes subjacentes pode ser a chave para a compreensão da patogénese, da falha de terapêutica e pode conduzir ao

desenvolvimento de novas terapêuticas. [2] Para além disso, é necessário determinar biomarcadores que possibilitem o diagnóstico e a monitorização da atividade da doença. [9]

Um dos grandes problemas na abordagem da CM é o desconhecimento clínico quanto a esta entidade e ao seu diagnóstico e tratamento. A doença deve receber um maior reconhecimento pela parte da comunidade médica, no sentido de guiar doentes que manifestam diarreia crónica ao diagnóstico e tratamento mais apropriado. [13]

O diagnóstico de CM depende de uma história clínica característica de diarreia crónica não sanguinolenta, após exclusão de outras causas e de uma colonoscopia normal ou levemente alterada, na qual se realizam múltiplas biópsias colónicas que revelam alterações histopatológicas características. [4 10] Os dois subtipos, CC e LC, apresentam sintomatologia a resposta ao tratamento semelhante. [7]

A budesonida é um tratamento efetivo, tanto para terapêutica a curto-prazo como a longo-prazo e melhora significativamente a qualidade de vida dos doentes. No entanto, o risco de remissão da doença é muito alto após a descontinuação da terapêutica. Apesar de muitos doentes responderem ao budesonida, os doentes intolerantes ou refratários ao tratamento com este fármaco representam um desafio clínico, e os clínicos realizam decisões terapêuticas baseadas em dados observacionais. Assim, no futuro, são necessários ensaios clínicos com objetivo de procurar evidências que suportem o uso de fármacos para manutenção da remissão clínica e para o tratamento dos casos refratários. [2 10]

## Referências bibliográficas

1. Farrukh A, Mayberry JF. Microscopic colitis: a review. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2014;**16**(12):957-64 doi: 10.1111/codi.12716[published Online First: Epub Date].
2. Munch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015;**13**(2):228-36 doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.026[published Online First: Epub Date].
3. Ianiro G, Cammarota G, Valerio L, et al. Microscopic colitis. *World journal of gastroenterology* 2012;**18**(43):6206-15 doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6206[published Online First: Epub Date].
4. Ingle SB, Adgaonkar BD, Ingle CR. Microscopic colitis: Common cause of unexplained nonbloody diarrhea. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2014;**5**(1):48-53 doi: 10.4291/wjgp.v5.i1.48[published Online First: Epub Date].
5. Stoicescu A, Becheanu G, Dumbrava M, Gheorghe C, Diculescu M. Microscopic colitis - a missed diagnosis in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Maedica* 2012;**7**(1):3-9
6. Guagnozzi D, Landolfi S, Vicario M. Towards a new paradigm of microscopic colitis: Incomplete and variant forms. *World journal of gastroenterology* 2016;**22**(38):8459-71 doi: 10.3748/wjg.v22.i38.8459[published Online First: Epub Date].
7. Pardi DS, Tremaine WJ, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016;**150**(1):247-74.e11 doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.006[published Online First: Epub Date].
8. Munch A, Aust D, Bohr J, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *Journal of Crohn's & colitis* 2012;**6**(9):932-45 doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.014[published Online First: Epub Date].
9. Bohr J, Wickbom A, Hegedus A, Nyhlin N, Hultgren Hornquist E, Tysk C. Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clinical and experimental gastroenterology* 2014;**7**:273-84 doi: 10.2147/ceg.s63905[published Online First: Epub Date].
10. Tysk C, Wickbom A, Nyhlin N, Eriksson S, Bohr J. Recent advances in diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 2011;**24**(4):253-62
11. Pardi DS. Microscopic colitis. *Clinics in geriatric medicine* 2014;**30**(1):55-65 doi: 10.1016/j.cger.2013.10.005[published Online First: Epub Date].
12. Pisani LF, Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L. Microscopic Colitis: What Do We Know About Pathogenesis? *Inflammatory bowel diseases* 2016;**22**(2):450-8 doi: 10.1097/mib.0000000000000628[published Online First: Epub Date].
13. Okamoto R, Negi M, Tomii S, Eishi Y, Watanabe M. Diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Clinical journal of gastroenterology* 2016;**9**(4):169-74 doi: 10.1007/s12328-016-0656-5[published Online First: Epub Date].
14. Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *Journal of clinical pathology* 2007;**60**(4):382-7 doi: 10.1136/jcp.2005.036376[published Online First: Epub Date].
15. Burgel N, Bojarski C, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology* 2002;**123**(2):433-43
16. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis - proposal for a scoring system and review of the literature. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;**22**(4):277-84 doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02561.x[published Online First: Epub Date].
17. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World journal of gastroenterology* 2015;**21**(29):8804-10 doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8804[published Online First: Epub Date].
18. Brown WR, Tayal S. Microscopic colitis. A review. *Journal of digestive diseases* 2013;**14**(6):277-81 doi: 10.1111/1751-2980.12046[published Online First: Epub Date].
19. Villanueva MS, Alimi Y. Microscopic colitis (lymphocytic and collagenous), eosinophilic colitis, and celiac disease. *Clinics in colon and rectal surgery* 2015;**28**(2):118-26 doi: 10.1055/s-0035-1549365[published Online First: Epub Date].
20. Storr MA. Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management-an update 2013. *ISRN gastroenterology* 2013;**2013**:352718 doi: 10.1155/2013/352718[published Online First: Epub Date].
21. O'Toole A. Optimal management of collagenous colitis: a review. *Clinical and experimental gastroenterology* 2016;**9**:31-9 doi: 10.2147/ceg.s67233[published Online First: Epub Date].
22. Freeman HJ. Long-term natural history and complications of collagenous colitis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2012;**26**(9):627-30
23. Ohlsson B. New insights and challenges in microscopic colitis. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2015;**8**(1):37-47 doi: 10.1177/1756283x14550134[published Online First: Epub Date].
24. Guagnozzi D, Arias A, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016 doi: 10.1111/apt.13573[published Online First: Epub Date].
25. Kamp EJ, Kane JS, Ford AC. Irritable Bowel Syndrome and Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016;**14**(5):659-68.e1; quiz e54-5 doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.031[published Online First: Epub Date].
26. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016;**150**(1):242-6; quiz e17-8 doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.008[published Online First: Epub Date].