



Universidade da Beira Interior  
Faculdade de Ciências da Saúde

# DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

**Filipa Andreia Quina Raposo**

Covilhã, Junho de 2008

Dissertação de mestrado submetida à Faculdade Ciências da Saúde para obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica da Doutora Fernanda Maçôas.

## AGRADECIMENTOS

À Doutora Fernanda Maçôas, quero agradecer toda a dedicação, o empenho, a atenção e tempo dispendido na orientação deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e a todos os professores e médicos que ao longo destes seis anos de curso me apoiaram, quero agradecer as excelentes condições de trabalho que me proporcionam e todos os conhecimentos que me transmitiram..

Aos melhores pais do mundo quero agradecer “simplesmente” por tudo..

## RESUMO

A designação de Doença Inflamatória Intestinal (DII) aplica-se essencialmente á doença inflamatória crónica intestinal idiopática, uma vez que existem outros contextos inflamatórios, nomeadamente infecciosos que não são abrangidos por esta entidade clínica. A DII inclui a Doença de Chron (DC) a Colite Ulcerosa (CU) e também a Colite Indeterminada, as quais em virtude de apresentarem aspectos epidemiológicos, genéticos, imunológicos, clínicos e terapêuticos comuns, são englobadas na mesma doença.

A causa exacta desta doença continúa desconhecida, embora os avanços que se têm verificado nos últimos anos nos meios de investigação sugiram uma hipótese para o desenvolvimento desta doença.

O facto de se tratar de uma doença cuja incidência tem vindo a aumentar, na qual ainda há muitos enigmas por resolver e com a qual contactei diversas vezes no decorrer da minha licenciatura, despertou o meu interesse para fazer sobre este tema a minha dissertação de mestrado. Para tal realizei uma revisão bibliográfica de artigos e livros publicados até 20 de Março de 2008.

Os dados estatísticos demonstram um aumento acentuado da incidência da doença nos países do hemisfério sul, embora continue a ser mais prevalente nos países do hemisfério norte e nos estratos sócio económicos mais altos. O tabaco tem sido associado ao desenvolvimento de CU. Os estudos sobre outros factores como apendicectomia, contraceptivos orais e dieta, ainda não são totalmente conclusivos, pelo que se aguardam estudos futuros nesta área.

Nos últimos anos têm havido avanços nos meios complementares de diagnóstico o que veio facilitar o diagnóstico e o seguimento dos doentes com DII.

Dado o risco que os doentes com DII têm para o desenvolvimento de neoplasias, nos últimos anos foram definidos programas de vigilância e iniciou-se a sua aplicação.

Também nos últimos anos a introdução de novas terapêuticas como o budesonido, o infliximab e seus novos análogos permitiram melhorar significativamente a qualidade de vida dos doentes com DII e diminuir os efeitos sistémicos de certas terapêuticas como é o caso do budesonido, quando comparados com os corticoides usados anteriormente.

# ÍNDICE

1) INTRODUÇÃO.....	- 1 -
2) MATÉRIAS E MÉTODOS.....	- 2 -
3) EPIDEMIOLOGIA.....	- 3 -
4) FACTORES DE RISCO.....	- 8 -
4.1) Factores Ambientais.....	- 8 -
4.2) Contraceção Oral.....	- 10 -
4.3) Dieta.....	- 10 -
4.4) Apendicectomia.....	- 11 -
4.5) Papel Socio- Económico/ Urbano e Rural.....	- 11 -
5) ETIOLOGIA E PATOGENIA:.....	- 12 -
5.1) Factores Ambientais.....	- 12 -
5.2) Factores Genéticos.....	- 13 -
5.3) Agentes Infecciosos.....	- 14 -
5.4) Factores Imunes:.....	- 16 -

5.4.1) Imunidade Humoral: .....	- 17 -
5.4.2) Imunidade Celular: .....	- 18 -
6) PATOMORFOLOGIA: .....	- 21 -
6.1) Colite Ulcerosa (CU): .....	- 21 -
6.2) Doença de Chron (DC): .....	- 24 -
7) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO .....	- 27 -
7.1) Colite Ulcerosa .....	- 27 -
7.2) Doença de Chron .....	- 32 -
7.3) Outros métodos de diagnóstico .....	- 43 -
8) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	- 45 -
9) MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS .....	- 50 -
10) DII e Cancro .....	- 54 -
11) TRATAMENTO: .....	- 70 -
11.1) Terapêutica Farmacológica .....	- 70 -
11.2) Suporte Nutricional .....	- 84 -
11.3) Suporte Sintomático .....	- 87 -

1.1.4) Indicações cirúrgicas .....	- 87 -
12) PROGNÓSTICO.....	- 88 -
14) CONCLUSÃO.....	- 92 -
15) BIBLIOGRAFIA.....	- 94 -

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela.1</b> Critérios de Trolove e witts.....	-29-
<b>Tabela.2</b> Índice de Actividade da CU de Montreal.....	-30-
<b>Tabela.3</b> Características clínicas no diagnóstico diferencial de CU e DC.....	-46-



## LISTA DE FIGURAS

- Fig1.** Comparação das alterações moleculares no CCR esporádico e no CCR associado a DII.....-62-
- Fig2.** Esquema de manutenção da displasia.....-66-

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ANCA:** Anticorpos anticitoplasma-neutrofílico

**APC:** Células apresentadoras de antígenos

**ASCA:** Anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*

**CCR:** Cancro-cólon-rectal

**Células TH:** Células T Helper

**CO:** Contraceptivos Orais

**CU:** Colite Ulcerosa

**DALM:** Displasia Associada a lesão ou massa

**DC:** Doença de Chron

**DII:** Doença Inflamatória Intestinal

**ECRM:** Enterografia por RM

**EGTC:** Enterografia por TC

**GEDII:** Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal

**HGD:** Displasia de alto grau

**HLA:** Antígeno Leucocitário Humano

**IFN:** Interferão

**IG:** Imunoglobulina

**IL:** Interleucina

**ISM:** Instabilidade de microsátélites

**LDH:** Displasia de baixo grau

**MHC:** Complexo de Histocompatibilidade

**NK:** Natural Killer

**PCR:** Proteína C reactiva

**PG:** Prostaglandina

**RM:** Ressonância Magnética

**TAC:** Tomografia Axial Computarizada

**TGFb:** Factor de Crescimento Transformador b

**TNF:** Factor de Necrose Tumoral

**VS:** Velocidade de Sedimentação

## 1) INTRODUÇÃO

A designação de Doença Inflamatória Intestinal (DII) aplica-se essencialmente à doença inflamatória crónica intestinal idiopática, uma vez que existem outros contextos inflamatórios, nomeadamente infecciosos que não são abrangidos por esta entidade clínica. A DII inclui a Doença de Chron (DC) a Colites Ulcerosa (CU) e também a Colite Indeterminada, as quais em virtude de apresentarem aspectos epidemiológicos, genéticos imunológicos, clínicos e terapêuticos comuns, são englobadas na mesma doença. Os doentes com Colite Indeterminada apresentam características quer da DC, quer da CU, as quais permitem fazer o diagnóstico de uma das outras entidades. Apesar das aparentes semelhanças entre a DC e a CU, existem diferenças significativas na história natural da CU e da DC.

A DC foi descrita pela primeira vez por Morgagni em 1761, que ao fazer a descrição de um doente, denominou a doença que ele sofria de “ileal passion” (Magro F et al 2007). Já no início do século XIX, Combe e Saunders descreveram o caso de um homem com queixas abdominais crónicas, cuja autópsia revelou espessamento, inflamação e estenoses do íleon. Mas, foi mais tarde, já no século XX, que o famoso artigo de Cronh e Col acabou por definir esta entidade, tendo-se vindo a denominar DC.

A CU foi descrita como uma entidade individualizada por Samuel Wilks em 1959 e, o primeiro caso, foi publicado no Times Gazette (Magro F et al, 2007).

A incidência desta doença é muito variável consoante a região geográfica e grupo populacional, permitindo retirar algumas conclusões sobre possíveis factores causais. Nos últimos anos têm sugerido novas hipóteses

explicativas para esta doença, devido ao desenvolvimento das ciências básicas e da sua aplicação na clínica médica. Também no diagnóstico e no tratamento desta doença têm surgido vários avanços devido ao aparecimento de novos meios complementares de diagnóstico, bem como à descoberta de novos fármacos, nomeadamente os imunossupressores.

Foram vários os motivos que despertaram o meu interesse para realizar uma revisão bibliográfica sobre este tema na minha dissertação de mestrado. Assim, trata-se de uma doença sobre a qual ainda existem diversas contradições e dúvidas, nomeadamente em relação à sua etiologia. A DII tem tido um aumento da incidência em Portugal, afectando actualmente cerca de 7000 a 15000 portugueses (Magro F et al, 2007). Durante a minha Licenciatura em Medicina tive oportunidade de contactar diversas vezes com doentes com esta patologia, uma vez que os 3 hospitais onde realizei a minha formação pertencem ao Núcleo de Gastroenterologia dos Hospitais Distritais, constituído por um grupo 34 hospitais portugueses. Os hospitais pertencentes a este núcleo têm condições de prestar assistência aos pacientes com DII da sua área de influência. Os três hospitais fazem parte do pequeno grupo de hospitais distritais onde existe consulta especializada em DII.

## 2) MATÉRIAS E MÉTODOS

Uma vez definido o tema foi efectuado um levantamento bibliográfico do mesmo. Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura publicada até 20 de Março de 2008, tendo-se iniciado a pesquisa em Novembro de 2008. A pesquisa foi realizada através dos motores de busca *Pubmed*, *Medcape* e e-

*medicine* combinando os seguintes termos: "Inflammatory", " bowel". "disease", "epidemiology", "manifestations", "cancer", "diagnostic", "therapy", "surveillance" e "mechanism of the disease". Dos artigos obtidos foram seleccionados sempre os artigos mais recentes. Foi efectuada a selecção dos artigos usando os seguintes critérios de exclusão: não se referirem à DII; não estarem escritos em inglês, espanhol, francês ou português; serem inferiores a 1995 (embora em alguns dos temas a inexistência de publicações posteriores a essa data, levou-me a utilizar artigos anteriores a 1995). Após a selecção dos artigos procedeu-se à leitura dos *abstracts* e do *full text* dos mesmos. Além dos artigos pesquisados, para a elaboração desta dissertação, foram também utilizados alguns livros.

### 3) EPIDEMIOLOGIA

A DII apresenta incidências variáveis em função da região geográfica e dos diferentes grupos populacionais, facto que permite retirar conclusões importantes relativamente a possíveis factores causais.

Nas regiões do hemisfério Norte, países como os EUA, o Reino Unido, a Noruega e a Suécia têm taxas de incidência mais elevadas (Freitas Diniz, 2002; Loftus et al, 2004; Picco F et al, 2007), sendo estas taxas da ordem de 6-12 por 100.000 habitantes para a CU e 5-7 por 100.000 habitantes para a DC (Freitas Diniz, 2002), quando comparadas com os números encontrados nas regiões do hemisfério sul, ditos países de baixa incidências, com valores de 2-8 por 100.00 habitantes para a CU e 0,1 a 4 por 100.000 habitantes para a DC (Freitas Diniz, 2002). Tem-se verificado nos últimos anos um crescimento galopante do número de doentes que sofre desta patologia.

Os estudos iniciais sobre a incidência da DII apontavam para valores três vezes superiores nos países do hemisfério norte quando comparados com os países do hemisfério sul (*Lakatus Peter et al, 2007*). Um dos estudos (*Schivananda S et al, 1996*) que decorreu entre os anos de 1991 e 1993, que envolveu 20 centros de diagnóstico de doença, em toda a Europa, incluindo Portugal, conclui que a diferença de incidência entre os países dos diferentes hemisférios não é tão elevada como se aceitava até então, facto que se poderá dever a um aumento recente da incidência nos países do Sul e uma estabilização nos países do Norte (*Loftus et al, 2004*).

Este aumento da incidência nos países do hemisfério Sul poderá se dever a uma melhoria das condições socioeconómicas que se assistiu nestes países, uma vez que esta doença registou uma maior incidência em níveis socioeconómicos mais altos (*Picco F et al, 2007; Fauci AS et al, 2008*).

O referido estudo também revelou resultados sobre a incidência desta doença em Portugal que ronda os 2,9/100000 hab/ ano para a CU e 2,4/100.000 para a DC, embora se trate de um estudo com vários anos, é dos estudos mais recentes sobre a incidência desta doença em Portugal.

Quanto ao número exacto de doentes com DII em Portugal, esse desconhece-se, sabe-se que serão mais de 7000 e menos de 15000 (*Magro F et al, 2007*).

Dados mais recentes, referentes às populações do leste da Europa, evidenciaram um aumento da DII nestes países. Assim, destaca-se a Republica Checa (*Pozler O et al, 2006*) com um aumento dramático na incidência de DC em crianças nos anos de 1990 a 2001; a Roménia (*Gheorge C et al, 2004*), cuja incidência de CU é quase duas vezes superior à da DC e ligeiramente inferior à

dos países ocidentais. Os dados sugerem que tal se deve à ocidentalização destes países. O mesmo aconteceu nos países da Ásia (*Ouyang Q et al, 2005*) (China, Japão, Coreia, Singapura) onde a incidência da DII aumentou, apesar das taxas permanecerem baixas, quando comparada com os países ocidentais.

A incidência da DC até 1980 verificou um claro aumento, mas desde a década de 80 a incidência parece ter estabilizado. Em adultos de países com um padrão de vida ocidentalizado a incidência da DC parece ter estabilizado, o mesmo já não acontece com a DC nas crianças cuja incidência está a aumentar. Isto pode resultar da melhoria da identificação dos casos, do diagnóstico mais precoce, de um início mais precoce da doença nos doentes em que existe uma predisposição genética, ou então pode haver um aumento real da incidência (*Karlinger K et al, 2000; Jess R et al 2007*).

Em Portugal os dados rigorosos continuam a ser escassos. Há dados que sugerem um aumento da incidência que pode resultar da melhoria dos cuidados de saúde, com métodos de diagnóstico mais precoce.

A incidência da CU de uma forma global tem aumentado na Europa ao longo do tempo. Contudo nas últimas décadas assistiu-se na maioria dos países do norte a uma estabilização ou a um aumento discreto e, em algumas zonas, como norte de França, uma ligeira diminuição. Em Portugal, um estudo populacional multicêntrico do Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal (GEDII), verificou um aumento continuado do número de doentes com CU diagnosticados por ano entre 1974 até 2005 (*Magro F et al, 2007*).

A idade de início da DII apresenta dois picos de maior incidência, um primeiro entre os 15 e os 30 anos e um segundo pico entre os 60 e os 80 anos, sendo este mais frequente na DC. Alguns autores sugerem que o primeiro pico



é mais influenciado por uma predisposição genética para a doença e o segundo pico sofre mais da acção directa de uma exposição crónica a vários factores ambientais (*Freitas Diniz, 2002*).

Na maioria dos estudos, a incidência entre os dois sexos na CU é bastante similar, havendo algumas séries que demonstram uma maior incidência nos jovens do sexo masculino (*Schivananda S et al, 1996; Magro F et al 2008*). Nos doentes com idade  $\geq 35$  anos, à medida que aumenta a idade, a incidência no sexo masculino mantém-se constante enquanto a do sexo feminino diminui (*Magro F et al 2008*). Num estudo multicêntrico nacional do GEDII, verificou-se que os doentes registados como portadores de CU, 43% eram do sexo masculino e 57% do sexo feminino. Isto aponta para um atingimento ligeiramente superior no sexo feminino em Portugal, com um ratio homens/mulheres de 0,75 (*Magro F et al 2008*). Na DC os números relativos à distribuição por sexo são sobreponíveis, com descrições ocasionais de ligeiro predomínio do sexo feminino.

A doença inflamatória intestinal tem uma incidência 2 a 4 vezes superior em judeus, apresentando mesmo variação consoante o tipo de população judia (*Freitas Diniz, 2002*). Esta doença é duas vezes mais prevalente nos judeus asquarnezes, quando comparados com os judeus que nasceram em Israel, sugerindo uma influência de factores ambientais a modularem a predisposição genética para a doença (*Freitas Diniz, 2002; Fauci AS et al, 2008*).

No que se refere à raça, verifica-se que a doença é mais frequente na raça branca. Vários estudos realizados em populações que migraram de países com baixo risco para países com alto risco da doença, mostraram que essas pessoas vão apresentar taxas de incidência semelhantes às do país de

acolhimento, o que mais uma vez reforça a influência de factores ambientais na génese desta doença.

A avaliação da prevalência da CU é difícil devido à grande variabilidade do curso clínico desta doença, não sendo por vezes considerado nos cálculos os doentes submetidos a colectomia. Os estudos da prevalência da CU publicados são escassos, podendo-se estimar que a prevalência da CU é 10 a 14 vezes superior à sua incidência (*Aladrén B S et al, 2007*). Estudos populacionais recentes revelaram uma prevalência entre  $142,6/10^5$  hab/ano na Hungria em 2001 (*Lakatos L. et al, 2004*) e  $212,79$  hab/ano em Espanha em 1997 (*Saro Sismera L et al, 2000*). Em Portugal os estudos também são escassos e têm bastantes limitações. Assim, os estudos apontam para prevalências de  $13,6/10^5$  habitantes/ ano (*Monteiro E et al, 1995*). Estudos mais recentes apontam para prevalência de  $37,2/10^5$  em 2002 e uma prevalência estimada de  $56,62/10^5$  num estudo ainda mais recente realizado pela GEDII (*Magro F et al, 2008*). Porém, todos estes trabalhos realizados em Portugal apresentam limitações, não existindo até à data dados seguros sobre a prevalência da CU a nível nacional.

No que se refere a DC, infelizmente não estão disponíveis dados relativos a prevalência da DC em Portugal. Quanto ao número total de doentes com DC em Portugal, números extrapolados do estudo realizado no norte de Portugal (*Tavarela Veloso F et al 1989*), em 1988, apontariam para valores de cerca de 1000 doentes no país. Estudos realizados posteriormente apontam para valores bem superiores, na casa dos 12500 doentes em 2005 (*Magro F et al, 2008*). Este número pode ser muito superior, uma vez que muitos doentes não foram incluídos neste estudo no entanto, o número real de doentes com DC em Portugal continua sem dados rigorosos.

## 4) FACTORES DE RISCO

Os vários estudos epidemiológicos para além de avaliarem as taxas de incidência e prevalência da doença Inflamatória Intestinal, têm cada vez mais procurado estabelecer a influência que os factores ambientais e genéticos têm no desenvolvimento desta patologia.

No que diz respeito aos factores genéticos, regista-se um aumento da doença no agregado familiar, sendo que a existência desta patologia num membro da família é o factor de maior risco individual. A severidade da doença, bem como a sua localização, também se têm mostrado semelhantes nos membros da mesma família. Nos vários estudos realizados, filhos de doentes com esta doença, quando vêm a sofrer da mesma, têm tendência a desenvolver a doença em idades mais jovens. Nesta entidade verifica-se aquilo que se designa de Antecipação genética. Há estudos que mostram ainda uma elevada frequência da mesma doença em gémeos mono ou dizigóticos.

### 4.1) Factores Ambientais

Um dos factores ambientais que mais tem sido estudado é o tabaco, o qual tem um efeito diferente na CU e na DC (Lakatus L P et al, 2007). A relação entre o tabaco e DII foi sugerida em 1982 por *Harries et al*, ao assinalarem a existência de uma baixa incidência de CU em doentes fumadores. Os estudos realizados posteriormente, mais uma vez, demonstraram um risco menor de CU em doentes fumadores, o qual aumenta com o deixar de fumar (Cosnes J et al, 2004).

Estes dados foram recentemente confirmados por uma metanálise de *Mahid et al* (2006).

Um estudo realizado por *Motley et al* (1987), em concordância com outros estudos (*Boyo EJ et al, 1987*), demonstrou que 52 % dos pacientes que deixaram de fumar desenvolveram CU, nos primeiros 3 anos após a cessação tabágica.

O impacto do tabaco na CU também é demonstrado quando se analisa a população Mormon Britânica e Irlandesa, em que o consumo de tabaco é fortemente desencorajado. Assim nesta população registou-se uma incidência 5 vezes maior de CU quando comparada com a população em geral (*Penny WJ et al 1985*)

Tysk e Jarnetoc (1992), após a revisão de 52 estudos epidemiológicos, concluíram que apesar de nas décadas de 30 e 90 se ter verificado um aumento de incidência de CU no homem, foi evidente uma diminuição da incidência global da CU devido ao aumento do número de mulheres fumadoras e ao aumento de novos fumadores homens.

Ao contrário da CU, em que o tabaco é visto como um factor protector, nos doentes com DC, este é visto como um factor de risco. Assim, a percentagem de fumadores habituais num grupo de pacientes com DC é superior ao observado numa população control ( 45% - 55% vs 30 a 40 %) (*Lakatus L et al 2007*). Autores como o *Calvins* e *Mahid* (2006), confirmaram que o risco de DC aumenta ao longo da vida nos fumadores habituais. Os pacientes que já foram fumadores têm um risco aumentado de desenvolver DC, quando comparados com doentes que nunca fumaram (*Lakatus L et al, 2004*). O risco diminui apenas 4 anos após a cessação tabágica (*Lakatus L P et al, 2007*).

Quanto aos efeitos nos fumadores passivos os resultados permanecem controversos (*Persson PG et al, 1990*). No que se refere ao risco na exposição tabágica pré-natal para o desenvolvimento de DC, um estudo recente (*Mahid SS et al 2007*) que

comparou um grupo de crianças com exposição tabágica pré-natal, com um grupo controle demonstrou um risco aumentado de desenvolver DC nas crianças expostas. Crianças expostas ao fumo do tabaco dos pais e/ou dos restantes membros da família, durante a infância, também apresentam um risco aumentado em desenvolver DC (Mahid SS et al 2007, o que veio confirmar resultados de estudos anteriores de Lashner et al (1993).

#### 4.2) Contraceção Oral

O papel dos Contraceptivos orais (CO) na DII é mais controverso que o do tabaco. Já foram realizados vários estudos na tentativa de esclarecer a existência ou não de risco de DII nas mulheres que utilizam estes fármacos. Logan et al (1989) analisaram dois estudos, desenvolvidos pela Kaise Foundation na California e pela Royal Colleague General Practioners, tendo evidenciado um aumento da incidência de DII nas mulheres que utilizam contraceptivos orais.

Posteriormente, Sutherland realizou uma metanálise (Godet P et al, 1995), cujos resultados sugeriram uma associação modesta entre os contraceptivos orais e o desenvolvimento de DII. Mantendo-se por esclarecer o mecanismo desta associação, o risco associado aos CO é mais acentuado na DC. E é tanto maior, quanto mais longo no tempo for o uso dos CO (Freitas Diniz, 2002).

#### 4.3) Dieta

Múltiplos estudos estão realizados nesta área, na tentativa de avaliarem a implicação dos vários tipos de dieta e produtos dietéticos no desenvolvimento de DII. Este tema tem sido muito valorizado, na tentativa de explicar, o

gradiente Norte/ Sul na Incidência da doença e a relação com os diferentes regimes alimentares.

Vários estudos associam o consumo de açúcares refinados (sucrose), bem como o de outros hidratos de carbono, a um risco aumentado de desenvolver DC. Por outro lado, as fibras são apontadas por vários estudos (*Persson PG et al 1987; Shinil S et al, 2007*) como protectoras para o desenvolvimento de DII, especialmente a DC. No entanto, os resultados dos vários estudos realizados são inconsistentes e inconclusivos, pelo que não se pode tirar de momento conclusões absolutamente fiáveis sobre a relação da dieta com o risco de desenvolvimento de DII.

#### 4.4) Apendicectomia

A apendicectomia, parece conferir um papel protector no aparecimento da CU (*Derby LE et al 1998; Garcia Rodrigues L et al 2005*). O mesmo já não se verifica na DC. No entanto, nenhum estudo avaliou a uso desta técnica cirúrgica como intervenção profilática.

#### 4.5) Papel Socio- Económico/ Urbano e Rural

*Sonnenberg et al* (1990), confirmaram uma incidência aumentada de DII nas áreas urbanas, quando comparadas com as áreas rurais .Estes autores também admitem que as classes sócio-económicas mais altas e as pessoas que trabalham em ambientes confinados têm um risco aumentado de desenvolver DII, quando comparados com as profissões ao ar livre. Esta teoria é consistente com a diferença de incidência entre os países do norte e do sul.

Registando-se uma maior incidência nos países do norte, nos quais as populações passam menos tempo em ambiente exterior.

## 5) ETIOLOGIA E PATOGENIA:

A DII foi descrita como uma identidade clínica há mais de 100 anos, no entanto, a sua etiologia e patogenia continuam indefinidas.

Vários trabalhos de investigação permitiram chegar a um “consenso” sobre uma possível hipótese para a patogenia. Assim, factores exógenos e factores relacionados com o hospedeiro, actuam sobre um indivíduo geneticamente predisposto para a doença, gerando um estado de disfunção imunológica da mucosa, o qual seria também modificado por factores ambientais específicos (*Sartor Balfour S et al, 2006*).

### 5.1) Factores Ambientais

A DII tem maior incidência nos países industrializados (*Loftus EV et al 2004*). Nos últimos anos, a incidência desta doença tem aumentando em países na Europa Ocidental do sul e do leste, na América do sul e Japão. Desconhece-se a razão exacta para este aumento da incidência. No entanto, tem-se apontado como causa possível a ocidentalização do estilo de vida nestes países. Isto sugere a participação de factores ambientais na etiologia desta doença, tais como o tabaco, os hábitos alimentares, a higiene, a educação, o extracto socioeconómico, entre outros. Apesar disso, continua sem haver uma relação causa efeito firmemente estabelecida.

## 5.2) Factores Genéticos

A participação de factores genéticos na etiologia desta doença, tem sido evidenciada em vários estudos realizados em famílias com vários membros afectados e em gémeos monozigóticos. Os referidos trabalhos evidenciaram uma taxa de concordância de 50 % na DC e 10 % na CU (Fauci AS et al, 2008). Os mesmos estudos também evidenciaram uma associação da DII a outras doenças de transmissão familiar como a espondilite anquilosante.

A DII é um distúrbio poligénico que origina os vários subgrupos clínicos da DC e da CU. Os estudos do genoma global evidenciaram que os locis potencialmente associados a doença estavam localizados nos cromossomas 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 14, 16, 19 e X.

O primeiro gene associado á doença de DC foi o CARD15 inicialmente conhecido como NOD2 ( Hugot JP et al, 2001; Ogura Y et al, 2001). Este gene localiza-se no cromossoma 6. O NOD2 é uma proteína citoplasmática presente nos macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células de Paneth.

Potencialmente podem ocorrer três mutações das quais resultam substituição dos aminoácidos Arg702Trp, Gly908Arg e leu1007 fsinsC, as quais se encontram na região CARD15. Esta região génica codifica uma leucina que é responsável pelo reconhecimento bacteriano. Uma destas mutações está presente em pelo menos 25-35% dos pacientes com DC de ascendência europeia. O mesmo não acontece em pacientes asiáticos, africanos ou americanos com a mesma doença (Newman B et al, 2005).

Ao gene CARD 15, a região repetida rica em leucina, liga-se o MDP. Este é um peptidoglicano biologicamente activo, polímero da parede celular, de quase todas as bactérias (Cario et al, 2005). Esta ligação activa o factor nuclear NF-



$\kappa$ B que faz parte da via de sinalização central e estimula a transcrição de múltiplos genes, os quais são responsáveis pela codificação de duas moléculas pro-inflamatórias e protectoras.

Parece haver uma relação entre os alelos HLA e a DII. Salientando-se um maior expressão de HLA-DR2 nos pacientes com CU, o que foi evidenciado pela primeira vez num estudo feito no Japão e mais tarde confirmado num estudo realizado na Califórnia do Sul. Também existe uma expressão aumentada de HLA- DR1- DQw5 em pacientes com DC (*Veloso Tavarela F et al, 1996; Fauci AS et al, 2008*).

Associações entre marcadores genéticos e a presença de anticorpos específicos na DII tem sido alvo de análise (*Veloso Tavarela F et al, 1996*). Desta forma, grupos de pacientes com CU, podem ser divididos em ANCA<sup>+</sup> e ANCA<sup>-</sup>, consoante tenham ou não produção de anticorpos anti-citoplasma neutrofilico (ANCA). Os pacientes ANCA<sup>+</sup> parecem estar associados com o HLA- DR2 e os ANCA<sup>-</sup> ao HLA- DR4 (*Yang H et al, 1993*).

Não se sabe ao certo qual o significado destas correlações, podendo simplesmente indicar a heterogenicidade da CU e da DC.

### 5.3) Agentes Infecciosos

Desde que a CU e a DC foram descritas pela primeira vez, tem sido colocada a hipótese destas entidades serem verdadeiras doenças infecciosas. Isto deve-se ao facto da DII ter semelhanças com algumas doenças infecciosas, das quais se destaca a shigelose, a salmonelose, e a amebiose. Várias investigações foram levadas a cabo sobre as possíveis etiologias infecciosas nesta doença. Mas as conclusões são muito variáveis e

inconsistentes, não tendo sido até à data nenhum microrganismo identificado e definido inequivocamente como agente causal.

Os primeiros estudos realizados basearam-se na pesquisa de bactérias clássicas nas fezes e tecidos de indivíduos com DII. Todavia, os resultados desses estudos foram negativos ou inconsistentes ( *Veloso Taveira F et al, 1996*). Quanto à implicação dos vírus na patogénese da DII é algo que também não é novo e é da mesma forma inconsistente.

Os agentes patogénicos que têm sido relacionados com o desenvolvimento da DII são vários, nomeadamente o *paramixovirus*, o *virus do sarampo*, a *shiguiella*, o *campilobacter*, o *helicobacter*, a *salmonela*, o *Micobacterium paratuberculosis*, a *E.coli*, os *bacterioides*, entre outros. O agente infeccioso desencadeia na mucosa uma resposta inflamatória, a qual não seria controlada pelo sistema imune da mucosa, iniciando-se, assim, a DII ( *Veloso Taveira F et al, 1996; Fauci AS et al, 2008* ).

Um estudo realizado na Inglaterra sugeriu uma relação entre o paramixovirus o vírus do sarampo no desenvolvimento da DC. Os autores constataram um aumento da incidência da DC com a utilização da vacina anti-sarampo. No entanto, estudos posteriores realizados nos EUA não confirmaram esses resultados.

Os dois microrganismos mais investigados actualmente são a *M.paratuberculosis* e a *E.coli* ( *Barnich N et al, 2007*).

A hipótese de que a *M.paratuberculosis* contribui para o desenvolvimento da DC apresenta alguns pontos relevantes ( *Sartor R B et al, 2005*). De facto há semelhanças clínicas entre a doença de Johne e a DC. A doença de Johne é uma infecção provocada por *M. paratuberculosis* em ruminantes.

De salientar que a *M. paratuberculosis* é detectada mais frequentemente em pacientes com DC, comparativamente com pacientes controle, sendo estes doentes com CU e pessoas saudáveis. Isto quando se utiliza a PCR e culturas. E o *M. paratuberculosis* foi ainda detectado no sangue e no leite materno de doentes com DC (Naser SA et al, 2004).

Estudos de análise da composição bacteriana, do conteúdo intestinal de pacientes com DII, usando culturas e técnicas de biologia molecular, demonstraram uma diminuição das bactérias consideradas benéficas e um aumento das bactérias consideradas patogénicas (Swidsinski A et al, 2002) Assim, as bactérias probióticas, como o *Lactobacillus spp.* e o *Bifidobacterium* encontram-se diminuídas e outras como *E. Coli* e os Bacterioides aumentadas ( Swidsinski A et al, 2002; Barnich N et al, 2007).

Nos pacientes com DII a flora intestinal é identificada pelo sistema imune do indivíduo, como se fosse patogénica. Este facto leva à indução de uma resposta inflamatória, principalmente desencadeada pelos bacterioides anaeróbios e pela *E. coli*. Esta hipótese é reforçada pelo facto de pacientes com DC responderem a agentes que alteram a flora intestinal, como é o caso do metronidazol, da ciprofloxacina e de algumas dietas alimentares. Também a contribuir para a referida hipótese refere-se o facto dos doentes melhorarem com o desvio do trânsito intestinal, e agravarem quando é restabelecido o trânsito intestinal após uma cirurgia (Rutgeerts P et al, 1991; Rutgeerts P et al, 1995 ; Fauci AS et al, 2008).

#### 5.4) Factores Imunes:

A contribuição das alterações no sistema imune no desenvolvimento da DII é uma hipótese amplamente aceite há vários anos.

Os doentes com DII apresentam as respostas da imunidade celular inata (macrófagos e neutrófilos), e humoral adquirida (Células T e B) activadas e, perda de tolerância as bactérias entéricas comensais (*Duchmann R et al, 1995; Mow WS et al, 2004*). Em indivíduos sem DII a tolerância as bactérias entéricas é mantida pelas células T reguladoras, células B, células NK e células dendríticas. Estas células secretam factor de crescimento transformador TGF $\beta$ , interleucina 10 (IL10), interferão (IFN) $\alpha$  e  $\beta$  e prostoglandina J2. Estudos com anticorpos neutralizadores, têm implicado a IL12 e o TNF na patogenia da DC. Da mesma forma que têm sido envolvidas as células T na patogenia da CU, dada a resposta dos doentes a terapêuticas com ciclosporina e tacrolimus, pela ablação dos linfócitos (*Lichtiger S et al, 2004 ; Sawada K et al, 2005*).

#### 5.4.1) Imunidade Humoral:

A primeira evidência do envolvimento do Sistema imune na patogénese da DII surgiu com a descoberta dos anticorpos anti-colon séricos, em pacientes com CU. Apesar da inespecificidade destes auto-anticorpos e da falta da prova do seu potencial patogénico intrínseco, a descoberta dos mesmos levou a investigar outros defeitos na produção de anticorpos na DII.

Em cultura, as células imunes da mucosa intestinal de indivíduos com DII têm uma produção aumentada de anticorpos IgA IgM e IgG, principalmente este último (*Veloso Tavares F et al, 1996; Freitas Diniz, 2002*). As células da mucosa intestinal de indivíduos com CU activa produzem níveis desproporcionalmente elevados de Ig G1 (*Veloso Tavares F et al, 1996*). Enquanto que nas células da mucosa provenientes do intestino de doentes com DC predomina a produção de Ig G2 (*Freitas Diniz, 2002*).

#### 5.4.2) Imunidade Celular:

Parece existir uma acentuada activação de linfócitos T e B tanto na DC, como na CU. Embora nesta última, as células T sejam resistentes à apoptose facto que não acontece na DC (Freitas Diniz, 2002).

Em ambas as entidades, os linfócitos CD4<sup>+</sup> activos presentes na lâmina própria e no sangue periférico, secretam grande quantidade de citocinas pré-inflamatórias, as quais vão contribuir para a perpetuação do processo inflamatório.

Na DC estas citocinas são do tipo T- helper (TH1), sendo de salientar o interferão-gama (IFN $\gamma$ ) e o factor de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) (Freitas Diniz, 2002; Sartor B R et al 2006; Fauci AS et al, 2008;).

O interferão-gama facilita a activação dos macrófagos e a libertação de citocinas inflamatórias IL 1, IL6 e TNF $\alpha$ , que vão manter e expandir a resposta inflamatória local. Por sua vez, a diferenciação em células TH1 é mediada pela IL12, produzida nestes macrófagos activados (Sartor B R et al 2006).

Recentemente, foi sugerido o envolvimento de um novo precursor TH17, cuja resposta é mediada pela IL 17. A produção desta citocina é estimulada pela produção de IL 6, TGF $\beta$  e IL 23, a partir das células inatas e das células apresentadoras de antígenos, especialmente as células dendríticas (Kolls J K et al, 2004). Quanto à IL 23, a sua produção pelas células dendríticas ileais é estimulada pela colonização bacteriana. Tanto os níveis de IL 23 como os de IL 17 estão aumentados nos indivíduos com DC (Sartor B R et al 2006).

Na CU, em que a expressão de IFN $\gamma$  é menor, a IL12 é rara ou indetectável e os linfócitos T libertam IL 4, IL5 e IL13. Nesta doença parece

predominar uma resposta de tipo TH2, no entanto, esta hipótese não está totalmente esclarecida (*Freitas Diniz, 2002; Fauci AS et al, 2008*).

Um estudo de *Fuss et al (2004)* sugere que a resposta de TH2 é atípica e mediada por células NK que secretam IL13. As células NK seriam activadas por Células Apresentadoras de Antígenos (APC), as quais expressariam um complexo de histocompatibilidade (MHC) não clássico. Este MHC apresentaria lípidos em vez de proteínas antigénicas as células T. Esta hipótese necessita ser confirmada uma vez que o bloqueio da IL 13 pode ser um alvo terapêutico no futuro.

Os estudos demonstram que tanto os doentes com DC, como os doentes com CU, têm um aumento dos monócitos em número absoluto e células activadas (*Freitas Diniz, 2002*).

Na actualidade, admite-se que os neutrófilos polimorfonucleares ampliam a inflamação e as lesões tissulares na DII. Enquanto que o papel dos eosinófilos, dos basófilos e dos mastócitos é menos evidente na patogénese desta doença.

No que concerne ao sistema celular não imune comprovou-se que as células mesenquimatosas, as células nervosas, e as células endotélias também intervêm na patogénese da DII (*Freitas Diniz, 2002*).

Estes doentes apresentam uma produção aumentada de citocinas pró-inflamatória, quimiocinas com uma maior expressão de moléculas de adesão e co-estimuladores (*Sartor RB et al, 2005*).

As moléculas de adesão celular englobam uma grande variedade de proteínas expressas tais como ICAM, VCAM, ELAM, entre outras. As proteínas exprimem-se em todas as células imunes, células endotélias e células

mesenquimatosas. Aquelas proteínas participam inicialmente na ligação e posteriormente na activação das células, de uma forma sequencial e bem definida. São proteínas fundamentais em qualquer função fisiológica ou patológica, como é o caso do tráfico de células, para dentro e para fora da mucosa intestinal. Uma deficiência neste processo pode originar uma resposta imunológica anormal e conseqüentemente inflamação. Os doentes com DII parecem ter uma expressão anormal destas moléculas nas células T, nos macrófagos e nas células endotélias, no entanto esta hipótese carece de estudos de confirmação ( *Veloso Taveira F et al, 1996; Sartor B R et al 2006*).

As moléculas pró-inflamatórias são produzidas essencialmente pelos polimorfonucleares e mononucleares. Estas células migram para o foco inflamatório, uma vez que as células intestinais têm uma reduzida capacidade de resposta às bactérias. Este facto resulta da fraca regulação dos seus receptores de reconhecimento bacteriano, nomeadamente os TLR, os CD4 e os co-ligantes dos lipopolissacarídeos ( *Smythies L E et al, 2005*). As células epiteliais intestinais também possuem baixos níveis de TLR, o que lhes permite residirem com grande população de bactérias entéricas no íleon distal e cólon ( *Sartor B R et al 2006*). Estes receptores TLR, tal como acontece com o CARD15, ligam-se a receptores específicos das bactérias e estimulam a síntese de diversas moléculas relevantes para a patogénese da DII, tais como a IL1 $\beta$ , TNF, IL6, IL8, ICAM1 e outras moléculas de adesão e co-estimuladoras incluindo o CD 40, CD80 e CD 86 estão envolvidas. A expressão de cada uma destas moléculas está aumentada nos indivíduos com DII ( *Sartor R. B et al, 2005*).

Mediadores de cicatrização e de lesão têm sido alvo de investigação no âmbito da patogénese da DII. Nestes mediadores incluem-se os factores de

crescimento, os eucosanoides, os metabolitos do oxigénio, o nitrogénio e os ácidos gordos de cadeia leve. Estudos demonstraram que o  $TGF\beta$  aumenta na fase activa da DII, enquanto que o  $TGF\alpha$  aumenta na fase de quiescência. No que se refere aos eicosanoides, à  $PGE_2$ , ao Tromboxano  $E_2$  e ao leucotrieno  $\beta_4$ , estes aumentam acentuadamente na CU o mesmo já não acontece na DC.

Estudos demonstram ainda que o oxigénio e o óxido nítrico estão aumentados tanto na mucosa intestinal dos doentes com DC, como na mucosa intestinal dos doentes com CU (*Freitas Diniz, 2002*).

## 6) PATOMORFOLOGIA:

A contribuição do patologista quer para o diagnóstico da DII e respectiva classificação em DC e CU, quer para o reconhecimento das suas re-exacerbações, extensão, evolução para neoplasia e resposta à terapêutica são de extrema importância.

### 6.1) Colite Ulcerosa (CU):

A CU inicia-se frequentemente no segmento rectossigmóideo, sendo em alguns casos este o único segmento afectado e, estende-se em direcção proximal, podendo afectar parte ou mesmo todo o intestino grosso. O grupo de trabalhos de Montereal (*silverberg MS et al, 2005*) que procedeu a uma revisão dos conceitos ligados à DII, estabeleceu uma subclassificação da CU referente à sua extensão. Nesta classificação identificaram-se três subtipos de CU: a proctite, a colite distal e a colite extensa. Todas apresentam características homogéneas, essencialmente no que se refere a evolução clínica e à resposta



ao tratamento e prognóstico. Na classificação de Montereal, proctite é definida como uma forma de CU só com envolvimento do recto, ou seja a sua extensão proximal não ultrapassa a junção rectossigmóidea. Na mesma classificação, a colite distal é definida como uma forma de CU que não se estende para além do recto, mas cujo limite proximal não ultrapassa o ângulo esplênico do cólon, e a pancolite é definida como uma forma de CU que se estende para além do ângulo esplênico do colo, podendo ou não atingir o cego (*silverberg MS et al, 2005*).

Cerca de 40% a 50% dos indivíduos com CU têm doença limitada ao recto e ao rectossigmoide, 30-40% têm a doença para além do sigmóide, embora preservem parte do intestino grosso, e 20% têm uma pancolite (*Fauci AS et al, 2008*).

A extensão desta doença em sentido próximal ocorre por continuidade, não existindo áreas de mucosa normal entre as áreas de mucosa afectada. Embora, por vezes, macroscopicamente o cólon pareça normal, é de extrema importância realizar várias biopsias no decurso da colonoscopia. Uma vez que biopsias de mucosa normal podem apresentar anormalidades histológicas (*Veloso Tavarela F et al, 1996; Fauci AS et al, 2008*).

Na CU, o aspecto macroscópico da mucosa do cólon atingido, varia consoante a actividade e a duração da doença. Na maioria das vezes a doença está confinada à mucosa, com alterações discretas a nível da submucosa, as restantes camadas apresentam-se normais até à serosa, ao contrário do que ocorre na DC, onde o envolvimento da parede intestinal é transmural.

Nas fases agudas a mucosa está brilhante, com sangue ou muco e pode apresentar hemorragias petequiais.

À medida que a doença avança podem surgir úlceras de tamanho variável e de bordos irregulares, os espaços entre estas consistem em mucosa inflamada, com áreas de tecido de granulação que é saliente daí a designação de pseudo-pólipos.

Nos períodos de remissão a mucosa pode ter um aspecto normal.

Quando o doente tem a doença há vários anos, a mucosa apresenta-se atrófica e todo o cólon adquire um aspecto mais estreito e curto.

Nos casos de doença grave o intestino encontra-se distendido, com parede fina, friabilidade marcada, exibindo úlceras graves. A colite pode atingir tal severidade que o limite é um Megacolon Tóxico com possível perfuração intestinal.

Na CU as alterações histológicas têm uma boa correlação com os achados da endoscópica e com os dados clínicos do doente.

As alterações microscópicas que ocorrem mais precocemente na mucosa consistem em pequenos trombos plaquetares nos capilares e erosões epiteliais focais. À medida que a doença avança, há uma infiltração da mucosa por células inflamatórias agudas e crónicas. Desta população inflamatória fazem parte linfócitos, plasmócitos e leucócitos polimorfonucleares. Também ocorre uma destruição, em extensão variável, das células indiferenciadas das bases das criptas de Lieberkuhn, a qual condiciona o aparecimento de glândulas irregulares e atróficas, levando à redução acentuada na produção de muco citoplasmático. As glândulas são invadidas e destruídas pelas células inflamatórias, formando-se pequenos abscessos nas suas bases. Na evolução da doença o processo inflamatório pode-se estender até a submucosa.

A distorção da arquitectura das criptas e a existência de agregados de linfócitos ou plasmócitos de localização basal são achados histológicos típicos de cronicidade da doença. Quando presentes, estas alterações permitem fazer o diagnóstico, mesmo em fase quiescente, e o diagnóstico diferencial das colites agudas autolimitadas e das colites infecciosas.

Na distorção da arquitectura das criptas, estas podem ser bífidas e numericamente reduzidas, geralmente com um intervalo entre a sua base e a “muscular mucosa”.

## 6.2) Doença de Chron (DC):

Inicialmente a DC foi denominada de ileite regional, devido à preponderância de envolvimento do segmento terminal do íleo. Nesta doença, 75% dos pacientes afectados têm envolvimento do intestino delgado, destes o íleo terminal é acometido em 90% dos casos. A DC pode afectar qualquer segmento do tubo digestivo, desde a boca até o ânus, e pode apresentar localizações extra-intestinais nomeadamente na vulva, nas articulações, nos ossos, nos músculos, nos gânglios linfáticos, no baço, no fígado, na pele e no pulmão (*Veloso Tavarela F et al, 1996; Nikolaus S et al, 2007*).

Em 30 a 40% dos pacientes com DC a doença limita-se ao intestino delgado, em 40 a 50% além do intestino delgado acomete ainda o intestino grosso e em 15 a 25% a doença está limitada ao cólon (*Veloso Tavarela F et al, 1996*). Geralmente, o íleon terminal é considerado o epicentro da doença, enquanto que o recto é poupado e o duodeno raramente está envolvido.

Ao contrário do que acontece na CU a DC é uma doença transmural.

Em fases precoces da DC, as áreas do intestino delgado afectadas, macroscopicamente, caracterizam-se pela presença de uma mucosa edemaciada, com tonalidade vermelha púrpura e pode apresentar “aftas”, em áreas de mucosa normal. Na doença de longa evolução e grave é de salientar ulcerações intensas da mucosa, com espessamento das várias camadas e rigidez da parede com um lúmen reduzido. A presença de estenoses condiciona dilatação dos segmentos intestinais a montante e hipertrofia da camada muscular do segmento estenosado. Em termos de alterações da mucosa observa-se um infiltrado nodular, com pequenas granulações miliares e esbranquiçadas e as úlceras estreladas fundem-se longitudinal e transversalmente formando ilhas de mucosa. Histologicamente essas ilhas de mucosa têm aspecto normal e são responsáveis pelo aspecto típico da DC em “pedras de calçada”, observado na endoscopia e no clister opaco.

Em cerca de 33% dos pacientes com DC formam-se fístulas, fissuras, abscessos perirectais e estenose anal (Fauci AS et al, 2008). As fístulas podem estabelecer-se entre as ansas do intestino delgado, entre o intestino delgado e o intestino grosso, entre o intestino e a bexiga e entre o intestino e a parede abdominal.

Na DC pode ainda ser observado um encurtamento do mesentério com hipertrofia dos gânglios linfáticos.

Microscopicamente os achados são variáveis, consoante a fase evolutiva da doença, e parecem não apresentar um padrão típico. Nas fases precoces da DC é visível um linfedema da submucosa, com hiperplasia linfóide. É sobre estes agregados linfóides que muitas das úlceras se estabelecem. Esse aspecto é considerado de grande importância no diagnóstico desta

doença. Ainda em termos da mucosa, observam-se alterações na arquitectura das vilosidades e das criptas respectivamente no intestino delgado e no cólon.

Podem ainda ser evidentes fissuras, úlceras, depleção de muco, abscessos nas criptas, glândulas com arquitectura irregular, metaplasia pseudo-pilórica, hiperplasia das células de paneth (no íleon), dilatação dos canais linfáticos, aumento da vascularização sanguínea, edema, infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, plasmócitos, macrofagos, células gigantes, microgranulomas e granulomas (Freitas Diniz, 2002) .

Nas restantes camadas da parede tem-se evidenciado hipertrofia da “muscularis mucosae”, fibrose da muscular, engrossamento dos troncos nervosos e uma extensão em profundidade do processo inflamatório com consequente formação de agregados linfóides.

Das várias alterações possíveis nas diferentes camadas as mais precoces são as úlceras aftóides e os abscessos das criptas. Os abscessos das criptas com infiltrados de macrofagos formam granulomas não caseosos. Quer os granulomas, quer as fissuras, são de grande importância para o diagnóstico desta doença. As fissuras são ulcerações em fenda, com bordos nítidos e lúmen estreito, encontram-se dispostas perpendicularmente à mucosa e no que se refere à profundidade podem envolver toda mucosa e muito raramente atingem a muscular. Quanto aos granulomas, estes têm uma localização preferencial na mucosa profunda e submucosa, foram associados a um curso mais favorável da doença aquando da sua localização no recto e intestino grosso, mas tal associação não se verificou no intestino delgado. Embora os granulomas sejam um achado patognómico de DC raramente são detectados nas biopsias endoscópicas e são evidentes em 50% das biopsias cirúrgicas

Com a evolução da doença vai-se evidenciado cada vez mais o carácter segmentar das áreas atingidas.

## 7) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

A DII ocorre geralmente em indivíduos jovens, apresenta uma associação familiar significativa, tem um maior atingimento do intestino distal, possui também manifestações sistémicas e tem uma tendência para a recorrência/recidiva durante toda a vida.

### 7.1) Colite Ulcerosa

O quadro da CU depende essencialmente da extensão e da actividade da lesão inflamatória. De uma forma geral a severidade dos sintomas relaciona-se com a severidade da doença.

Esta doença pode iniciar-se de forma insidiosa ou então de uma forma aguda, chegando a simular uma etiologia infecciosa. Num contexto mais insidioso os sintomas têm uma evolução de semanas ou meses, uma vez que a diarreia e as perdas hemáticas são tão intermitentes e leves que não levam o doente a procurar precocemente assistência médica.

Na maioria das vezes a sintomatologia destes doentes é dominada pelo aparecimento de sangue isolado ou misturado com muco nas dejectões.

Os pacientes com proctite eliminam sangue vivo ou muco a envolver ou misturados nas fezes, as quais podem ser de consistência mole ou normal.

O tenesmo e/ou urgência na defecação são sintomas que podem estar presentes nestes doentes, ao contrário da dor abdominal que raramente está presente.

Nos casos em que a doença se localiza proximalmente ao recto o sangue, geralmente esta misturado com as fezes e os pacientes têm períodos de diarreia francamente sanguinolenta, acompanhada por vezes de dor abdominal emagrecimento e febre.

Quando a doença é grave o paciente elimina fezes líquidas com sangue, muco e pus. O quadro clínico consiste em febre, taquicardia e desidratação. Existe diarreia nocturna e/ou pós-prendial.

A dor abdominal na maioria dos doentes com CU não é um sintoma importante, existe um vago desconforto no abdómen inferior, moedouro na fossa ilíaca esquerda ou cólica ligeira na parte central do abdómen. No entanto, nos casos em que a doença é severa a dor pode ser muito intensa.

Ao exame físico, estes doentes com proctite, apresentam ao toque rectal hipersensibilidade do canal anal e sangue na luva. Quando a doença é mais extensa verifica-se hipersensibilidade à palpação do cólon direito. Perante um caso de dor abdominal intensa e perdas hemáticas importantes, deve-se equacionar o contexto de colite tóxica e se existir um timpânismo hepático à percussão colocar a hipótese de megacólon.

Nas formas ligeiras da doença o exame físico pode não revelar alterações significativas enquanto que, num caso grave, podemos encontrar prostração, emagrecimento, desidratação, febre e sinais de anemia.

Uma crise aguda de CU pode ser classificada em ligeira, moderada e grave, segundo os critérios de Truelove e Witts. Estes critérios utilizam variáveis clínicas, laboratoriais e endoscópicas como parâmetros a avaliar.

**Tabela.1** Critérios de Truelove e Witts ( Fonte: Truelove SC, Witts LS: Cortisone in Ulcerative Colitis. Br Med Med J 1955)

<b>Variavel</b>	<b>Ligeira</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
<b>Dejecções</b>	<4/dia	>6/dia	>10 dia
<b>Sangue nas fezes</b>	Intermitente	Frequente	Contínuo
<b>Temperatura</b>	Normal	>37,5C°	>37,5c°
<b>Pulso</b>	Normal	>90bpm	>90bpm
<b>Hemoglobina</b>	Normal	<75 % do valor normal	Requer transfusão
<b>VS</b>	≤30mm/hr	>30mm/hr	>30mm/hr
<b>Alterações do cólon no RX</b>	Normal	Ar, Parede com edema,	Dilatação do cólon (>5cm diâmetro)
<b>Clínica</b>	Dor mínima	Dor abdominal	Dor e distensão Abdominal

Recentemente foi criado o índice de actividade de Montreal, que é uma escala clínico-laboratorial que permite classificar a CU quanto à sua actividade. Este índice adapta o índice de Truelove-witts e a classificação proposta pelo Colégio Americano de Gastrenterologia (Kornbluth A et al, 2004). Então, este índice divide a CU em quatro categorias de actividade/gravidade clínica: S0-remissão, S1-Crise ligeira, S2 -crise moderada, S3- crise grave.



**Tabela.2** Índice de Actividade da CU de Montreal ( Fonte: Silverg, MS, 2005, 'Toward an integrated clinical classification of inflammatory bowel disease: Report of working party of 2005 Montreal world congress of gastroenterology.')

<b>Gravidade</b>	<b>Definição</b>
<b>S0-remissão</b>	Assintomático
<b>S1-Crise Ligeira</b>	4 ou menos dejectões diárias, com ou sem sangue sem sinais e sintomas sistémicos e com VS normal
<b>S2-Crise Moderada</b>	Mais de 4 dejectões diárias com sintomas mínimos de toxicidade sistémica
<b>S3-Crise Grave</b>	6 ou mais dejectões diárias com sangue, frequência cardíaca > 90bpm, temperatura > 37,5 C°, Hemoglobina inferior a 10,5 g/dl e VS > 30mm/h

A avaliação da actividade da doença pode ainda ser complementada por dados laboratoriais como a diminuição da hemoglobina, da albumina, do ferro e uma elevação da VS, das plaquetas, da PCR e de outros reagentes de fase aguda ( $\alpha$  1-antitripsina e glicoproteína  $\alpha$  1 ácida ou orosomucoide). Estes valores estão relacionados com a actividade das citocinas e consequentemente com a actividade da DII.

O estudo desta entidade pode ainda ser complementado por exames de imagem, nomeadamente a Colonoscopia, o clister opaco e a tomografia axial computadorizada (TAC).

A colonoscopia aplica-se na avaliação da actividade e extensão da doença e se necessário na reavaliação dos resultados terapêuticos. As biopsias endoscópicas efectuadas em todos os segmentos cólicos, embora existam estudos que indiquem que as biopsias do recto e cólon ascendente

possam ser mais conclusivas (Nikolaus S et al, 2007). Os achados histológicos contribuem para avaliar a actividade da doença, no entanto na altura da sua análise não nos podemos esquecer que a reparação histológica é mais lenta que a clínica.

A rectossigmoidoscopia é suficiente para se fazer a reavaliação da eficácia terapêutica quando se torne pertinente (Nikolaus S et al, 2007).

Embora o clister opaco permita visualizar as alterações mais precoces, quando efectuado com grande qualidade, nomeadamente uma granulação fina da mucosa que à medida que a gravidade da doença aumenta se torna espessa e com úlceras superficiais ou profundas em “botão de colarinho”, quando há penetração da mucosa, este exame não deve ser realizado como de 1ª linha no diagnóstico desta doença.

A TAC tem na CU achados típicos, nomeadamente: espessamento leve da parede do cólon (<1,5cm) com densidade heterogénea; intestino delgado não espessado; gorduras peri-rectal e pré-sacra com densidade aumentada; e existência de linfadenopatia, no entanto são pouco esclarecedores e pouco importantes para fazer o diagnóstico da doença.

Então o diagnóstico da CU, faz-se pela conjugação da clínica com características radiológicas, endoscópicas e histológicas típicas ou sugestivas da doença, sendo certo que nenhuma delas, só por si, é suficiente para estabelecer o diagnóstico (Magro F et al, 2008)

Embora não sejam universalmente aceites, os critérios que mais têm sido utilizados no diagnóstico da CU são os indicados pelo grupo de copenhaga (Langholz E et al, 1999). Os critérios são: sintomas sugestivos de CU como a hematoquésia e/ou diarreia com mais de uma semana de evolução;

aspecto endoscópico típico, com inflamação contínua objectivada como ulcerações superficiais, friabilidade ou granularidade da mucosa; aspecto histológico consistente, com permeação epitelial de neutrófilos, distorção da arquitectura das criptas, criptite e formação de abscessos das criptas; exclusão de colite infecciosa, com coproculturas e pesquisa de ovos, quistos e parasitas negativos, também se deve excluir a infecção por *Clostridium difficile* (Lennard-Jones J et al 1997) .

Para se fazer o diagnóstico de CU todos os critérios devem ser cumpridos, embora alguns autores considerem que basta cumprir os critérios endoscópicos e histológicos, e quando os critérios histológicos não estão presentes deve-se considerar o diagnóstico como provável (Magro F et al, 2008).

## 7.2) Doença de Chron

A DC é caracterizada por inflamação aguda e crónica do intestino delgado, cólon e estruturas externas ao intestino. Existem três padrões da doença: inflamatório, fibroestenótico/obstrutivo e fistular perforante.

As manifestações clínicas da doença são múltiplas, pois resultam da localização da doença, do tipo de padrão da doença e da gravidade da mesma.

No entanto, os sintomas que mais frequentemente encontramos nos pacientes que sofrem desta doença são a diarreia em 70 a 90% dos casos, perda de peso em 65 a 75% e dor abdominal em 45 a 65% dos doentes (Freitas Diniz, 2002).

A anamnese destes doentes é de extrema importância e deve incluir a data de início dos sintomas, a evolução da sintomatologia, a existência de um contexto epidemiológico para patologia infecciosa, história medicamentosa (

antibióticos AINES's), co-morbilidades, história alimentar inclusive as intolerâncias, comportamentos aditivos e história familiar (Magro F et al, 2008).

A doença na região ileocecal é a localização mais comum. O quadro clínico com que a doença nesta localização se apresenta é fundamentalmente dor no quadrante inferior direito. A dor referida geralmente é em cólica, precede e é aliviada com a defecação. Caso esteja relacionada a obstrução intestinal intermitente, envolvendo um segmento de intestino estenosado, pode ser acompanhada de náuseas, vômitos e distensão abdominal. O processo inflamatório pode estender-se as estruturas envolventes ao intestino e pode ser possível palpar uma massa inflamatória, esta é constituída por intestino inflamado aderente, mesentério espessado e nódulos linfáticos abdominais aumentados.

O envolvimento do uréter direito neste processo inflamatório com extensão à bexiga pode manifestar-se por queixas urinárias.

A existência de temperatura alta sugere formação de abscesso intra-abdominal

O espessamento e fibrose da parede intestinal, bem como o edema, podem produzir o “sinal em cordão visível” no RX do lúmen intestinal estreitado.

Em 10 a 20 % dos pacientes com DC ocorre perda de peso, cuja causa pode ser à diminuição da ingestão motivada por anorexia ou medo da dor desencadeada pela ingestão de alimentos ou ser consequência da má absorção secundária à diarreia.

As manifestações clínicas de obstrução intestinal variam consoante o grau de estenose e o tempo de evolução da doença. Assim, os estágios iniciais

são dominados pelos espasmos e edema da parede, predominantemente as obstruções intermitentes com sintomas crescentes de dor abdominal pós-prandial e com o decorrer dos anos a inflamação vai evoluindo para um padrão fibroestenótico e estenótico, neste contexto a diarreia diminui e é substituída por obstrução intestinal crónica. No entanto os episódios de obstrução aguda não deixam de existir, pois podem ser desencadeados pela inflamação, espasmos, ingestão de alimentos e determinados fármacos.

Quando a inflamação da parede intestinal é grave há diminuição da espessura da parede intestinal, com formação de microperfurações, fissuras e fístulas para as anças intestinas adjacentes, para o tracto urinário, para a vagina, para a pele ou mesmo para a cavidade mesentérica com formação de abscesso. As fístulas enterovesicais são responsáveis por infecções do tracto resultantes de múltiplos organismos. Manifestando-se por cistites recorrentes com queixas de disuria, poliaquiria e pneumaturia. Quanto às fístulas enterocutâneas estas surgem em cicatrizes cirúrgicas na parede abdominal. As fístulas enterovaginais são raras, ocorrendo muitas vezes associadas a episódios prévios de histerectomia, manifestando-se por disparéunia e corrimento vaginal fétido.

Na doença com envolvimento do intestino delgado, nomeadamente na jejunoileite, a inflamação leva a perda das superfícies absorptiva e digestiva. Da perda de capacidade de absorção surge esteatorreia, a qual associada à diminuição da ingestão acarreta deficiências nutricionais marcadas. A hipocalcémia, hipoalbuminémia, hipomagnesémia, coagulopatia, hiperoxalúria e nefrolitíase são complicações possíveis. O défice de vitamina D conjuntamente com a hipocalcémia e o uso de glicocorticóides conduzem a

osteopénia que é causa dum aumento do número de fracturas nestes doentes. No entanto o controle da actividade da doença e a descontinuidade dos corticóides minimizam esta complicação (Roux C et al, 1995).

Na doença extensa do intestino delgado também encontramos casos de pelagra devido ao défice de niacina, bem como de anemia megalobástica e diarreia biliar por diminuição da absorção de B12 e sais biliares respectivamente. O défice de Vitamina B12 é diagnosticado por aumento da homocisteinémia no soro, com níveis normais de ácido metilmalónico e ácido fólico.

As crianças com DC têm um atraso de crescimento devido aos défices nutricionais e à má absorção. Nas pessoas jovens, a anorexia e a perda de peso muitas vezes podem sugerir anorexia nervosa, no entanto é sempre importante excluir não se estar perante uma DC.

A massa inflamatória e fístulas entero-cutâneas ou entero-vesicais, podem ser formas de apresentação de doença com envolvimento do intestino delgado.

Na doença limitada ao cólon os sintomas que predominam são febre baixa, mau estar, dor abdominal em cólica, diarreia e hematoquésia. O volume da diarreia e da hematoquesia é habitualmente menor em relação aos doentes com CU. A diarreia nos doentes com envolvimento do recto pode resultar da redução da complacência rectal. A dor abdominal resulta da passagem do material fecal pelos segmentos inflamados e estreitados do intestino grosso.

Quadro clínico com predomínio de estenoses, causando sintomas de obstrução intestinal são possíveis. A existência de fístulas nomeadamente para o estômago, duodeno, intestino proximal ou intermédio também são formas de

manifestação da doença, levando à ocorrência de vômitos fecaloides e má absorção. Ainda em cerca de 10% das mulheres com DC podem ocorrer fístulas retrovaginais (Joseph B K et al, 2000).

A doença perianal é frequente na DC e manifesta-se por incontinência rectal, cordões hemorroidários volumosos, estenoses anais, fístulas anorrectais e abscessos perirectais. Uma fístula anorrectal pode ser a forma de apresentação inicial da DC, no entanto nem todos os pacientes com esse tipo de fístulas têm DC (Markowitz J et al, 1984; Tsui BC et al, 1997).

O megacólon , embora raro, pode ocorrer nos pacientes com doença de curta duração e inflamação grave.

Cerca de 5 % dos indivíduos com DC apresentam manifestações atípicas, devido à existência da doença em localizações menos comuns, tal como o tracto digestivo superior. Os pacientes com DC que atinge o esófago têm ulcerações que se resolvem com a terapia inicial e raramente têm recorrência durante a evolução da doença. Os sinais e sintomas da DC que envolve o tracto digestivo superior são náuseas, vômitos e dor espigástrica. Estas queixas cedem parcialmente aos antiácidos, podendo ser difícil o diagnóstico diferencial com a úlcera péptica.

A doença do tracto digestivo superior tende a surgir cerca de 4 anos antes das manifestações do restante intestino. Praticamente todos os doentes com doença do tracto digestivo superior têm evidência de doença no intestino distal.

A doença do estômago tende a manifestar-se com características de gastrite e testes negativos para a *Helicobacter Pylori*. A doença do duodeno,

que é rara, atinge mais frequentemente a segunda porção, sendo o bulbo mais poupado.

As fístulas que se podem encontrar no estômago e duodeno, não são sinónimos de doença do tracto digestivo superior, geralmente estas fístulas têm origem no intestino delgado distal ou cólon.

O diagnóstico da DC baseia-se no conjugar de dados clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos, quer de resultados de biópsias, quer da análise de peça cirúrgica.

Laboratorialmente na DC encontramos um aumento da contagem das células brancas e de reagentes da fase aguda. A VS representa uma avaliação grosseira da actividade da DII, na DC, a sua correlação com actividade da doença é menor em relação a CU (*Magro F et al 2008*). A PCR relaciona-se com a actividade da doença de uma forma mais actual que a VS, pois aumenta rapidamente em resposta à inflamação, tem rápida regressão com a remissão da mesma e tem uma correlação com a actividade da doença superior à que existe na CU (*Magro F et al, 2008*). A ferritina e a microalbuminúria também podem estar elevadas. Factores da coagulação como o factor VII, colagénio e lipoproteínas estão elevadas na doença activa de padrão inflamatória e ausentes na doença fibroestenótica. Nos casos de doença avançada pode haver anemia, motivada por doença crónica, ou défice de ferro, hipoalbuminémia, hipocolesterolémia e défices vitamínicos.

Os exames endoscópicos são os exames de eleição para diagnosticar e avaliar extensão e severidade da D.C. Tendo a biópsia endoscópica da mucosa um papel de grande importância no diagnóstico da DII. No entanto, o aspecto



endoscópio tem fraca correlação com a remissão, pelo que a endoscopia não deve ser usada por rotina, para monitorizar a inflamação.

Endoscopicamente a DC caracteriza-se por um padrão de distribuição descontínuo com erosões aftoides, presença de úlceras serpiginosas, presença de estenoses e orifícios fistulosos, presença de cicatrizes alternado com áreas de mucosa com padrão vascular submucoso preservado e frequentemente há preservação do recto (*D'Haens G et al, 2003*). A realização de endoscopia digestiva alta apenas se preconiza quando existem sintomas sugestivos de DC do tracto digestivo superior (*Stange EF et al 2006*).

A colonoscopia deve ser realizada antes de se iniciar terapêutica imunossupressora, nos casos em que a clínica e os exames laboratoriais forem insuficientes na documentação da gravidade de inflamação aguda e também quando a última colonoscopia foi realizada há pelo menos dois anos (*Nikolaus S et al, 2007*).

Apesar da sua utilidade a endoscopia, no contexto da doença grave, tem complicações. Assim, na doença aguda grave existe risco de perfuração intestinal, pelo que não se deve insistir na pertinência de uma colonoscopia completa.

Outros exames endoscópicos são relevantes na avaliação desta entidade. Assim, a Eco-endoscopia ajuda na detecção de fístulas, abscessos perianais e espessamento da parede. A cápsula endoscópica é um método simples, sem radiação, que após ingerida pelo paciente, transmite imagens da mucosa do tracto digestivo a um dispositivo portátil. Trata-se de um exame importante nos pacientes com DC, uma vez que cerca de 40% destes doentes têm envolvimento do tracto digestivo superior. Uma metanálise recente

demonstrou uma eficácia superior deste método no diagnóstico da DC no intestino delgado, quando comparada com outros métodos endoscópicos, como a ileoscopia retrógrada e a enteroscopia por impulsão (Nikolaus S et al, 2007). No entanto, ainda está por demonstrar a sua importância no diagnóstico de pequenas lesões, bem como a sua importância na orientação terapêutica. As principais desvantagens da cápsula endoscópica são a incapacidade de biopsiar, o risco de obstrução, o tempo necessário na análise das imagens e o elevado custo.

A presença de estenoses com calibre inferior a 1cm contra-indica a realização da cápsula endoscópica, devido ao risco de retenção.

A ileoscopia retrógrada, realizada com aparelho convencional, aquando da colonoscopia diagnóstica, é, sem dúvida, o primeiro procedimento a realizar quando se suspeita de DC. Facto este justificado por nos doentes com DC, o intestino delgado estar afectado em cerca de 75% dos casos, sendo o ileon terminal atingido em 90% das situações (Magro F et al, 2008). Em cerca de 21% das intenções de realizar uma ileoscopia retrógrada pela técnica convencional, esta não é conseguida. Nestes casos, a enteroscopia com duplo balão poderá ser útil.

A enteroscopia com duplo balão para além de permitir a realização de ileoscopia numa maior percentagem de doentes, permite ainda avaliar uma maior extensão de intestino delgado e colher fragmentos “biopsia” aos vários níveis. Esta técnica também pode ser utilizada com o intuito terapêutico nomeadamente, para dilatação de estenoses e para retirar cápsulas endoscópicas retidas no intestino. As principais limitações desta técnica são a necessidade de apoio anestésico; a dificuldade de realizar enteroscopia total,

obrigando por vezes a dupla abordagem, por via de acesso alto e baixo; e a impossibilidade de objectivar a profundidade de inserção. Apesar de escassas foram relatadas complicações associadas a esta técnica, designadamente casos de pancreatite aguda (Groenem M J et al, 2006).

A grande importância dos exames radiológicos no estudo do tubo digestivo, prende-se com o estudo do intestino delgado. O método radiológico tradicional para o estudo do intestino delgado tem sido o trânsito intestinal, efectuado após ingestão oral de contraste. Vários estudos, têm sugerido que esta técnica tem uma baixa acuidade diagnóstica. A enteroclise apresenta como desvantagem a sua natureza invasiva, dada a necessidade de entubação nasojejunal. No entanto, num estudo de 26 doentes com DC conhecida que efectuaram trânsito intestinal e enteroclise, num espaço de duas semanas, os autores concluíram que a eficácia diagnóstica destas duas técnicas é semelhante ( Bernstein, C N et al, 1997) . A enteroclise foi durante muito tempo o método alternativo ao trânsito intestinal apresentando uma maior eficácia diagnóstica. O trânsito intestinal, quando realizado por radiologistas experientes, tem uma alta eficácia diagnóstica, podendo a enteroclise ser reservada para casos específicos (Magro F et al, 2008).

As alterações detectadas mais frequentemente por estes exames na D.C são espessamento das pregas e úlceras aftosas, as quais dão à mucosa um aspecto em “pedras de calçada”.

O estudo das massas, abscessos, estenose e fístulas, também é melhor caracterizado pelos exames de imagem.

A enterografia por TC (EGTC) é uma técnica que consiste na realização de um exame de TC abdomino-pélvica após distensão do intestino delgado por

agentes de contraste oral neutro ou de baixa densidade e administração de contraste endovenoso (Magro F et al, 2008).

Os achados típicos da DC na TAC são o espessamento da parede, realce após contraste endovenoso, estratificação mural e úlceras. Espessamentos da parede superior a 3mm quando o intestino está bem distendido são considerados patológicos. Este espessamento pode resultar do depósito de gordura na submucosa que é um sinal sugestivo de inflamação prévia ou crónica (Paulsen S R et al, 2008). O realce da parede após administração de contraste relaciona-se com actividade da doença, a estratificação mural é um sinal de DC activa e pode ter duas formas, um aspecto bilaminar em que se realça a mucosa e a parede é hipodensa, e um aspecto trilaminar com realce da mucosa e serosa. Os achados extraintestinais visualizados por esta técnica são o “ sinal de pente”, proliferação fibroadiposa ao longo do bordo mesentérico dos segmentos intestinais afectados, fístulas e abscessos. O “ sinal de pente” é a designação dada ao aspecto proeminente dos vasa recta perpendiculares à parede intestinal, este é sugestivo e específico da DC (Bodily, K.D et al, 2006). As fístulas no TC/EGTC aparecem como trajectos com realce periférico entre os segmentos intestinais envolvidos pela doença. Os abscessos são visíveis como uma colecção de líquido com realce periférico após administração de contraste, estando estes essencialmente localizados no retroperitoneu e na raiz do mesentério.

Este método diagnóstico permite também diagnosticar algumas das complicações extraintestinais da doença, nomeadamente a litíase renal e vesicular, a sacroíleite, e a colangite esclerosante primária. A EGTC apresenta várias vantagens relativamente ao trânsito intestinal e possibilita ainda uma

visão total do abdómen com consequente avaliação dos órgãos sólidos. A sua maior desvantagem é a sensibilidade menor para o diagnóstico de alterações subtis da mucosa (*Magro F et al, 2008*).

A importância da RM no estudo da DII, prende-se com o diferencial do teor de água existente na inflamação activa e na fibrose permitindo assim distinguir lesões inflamatórias das lesões fibroestenóticas (*Nikolaus S et al, 2007*). A RMN também é importante na avaliação das lesões pélvicas, nomeadamente os abscessos isquioresctais.

Com avanços recentes nos sistemas de RM, houve melhoria nas capacidades de diagnóstico da RM abdominal. Surgiu então a enteroclise por RM (ECRM), que combina as vantagens da enteroclise convencional com as das técnicas de imagem seccional. Mas a necessidade de entubação, o desconforto e a radiação levaram ao desenvolvimento da enterografia por RM (EGRM), na qual a distensão abdominal é obtida por ingestão oral dos líquidos. O espessamento da parede, as alterações do mesentério, as estenoses, as fístulas e o “sinal de pente” são facilmente diagnosticados por esta técnica. No entanto, as lesões precoces da doença, as úlceras aftosas e o espessamento das válvulas coniventes são de difícil visualização por esta técnica.

A ecografia é mais utilizada no contexto da DII nos centros europeus do que nos EUA. Esta técnica permite detectar áreas inflamadas de intestino delgado e de cólon, no entanto é um exame que depende muito do operador. Foram encontrados valores de sensibilidade na ordem dos 75% a 94% e de especificidade que rondam 67% a 100% na detecção da DC primária activa (*Nikolaus S et al, 2007*). A obesidade e ar intestinal são aspectos limitantes desta técnica.

O diagnóstico ecográfico de inflamação baseia-se na avaliação da espessura da parede intestinal e do fluxo sanguíneo por doppler. A espessura da parede parece ter um bom valor preditivo na distinção entre doença quiescente, moderada, ou grave, quando a doença se localiza ao íleo terminal ao cólon próximo e ao recto (Nikolaus S et al, 2007).

O Doppler associado à ecografia permite medir o fluxo na artéria mesentérica. Assim fluxos aumentados ocorrem na doença activa, enquanto que fluxos normais na doença inactiva (Maconi G et al, 1996; Van Oostayen JA et al, 1997).

A ecografia permite ainda o diagnóstico de adenopatias, de abscessos, de estenose e mesmo de fístulas.

### 7.3) Outros métodos de diagnóstico

Outros testes complementares podem auxiliar no diagnóstico difícil entre DC e CU realizados, mas que na maioria das vezes não se realizam como rotinas. Os anticorpos mais frequentemente utilizados são os anticorpos anticitoplasma neutrofílico (PANCA) e dos anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA). O ASCA são detectados em 40% a 60% dos pacientes com DC, em 5 a 15% dos pacientes com CU e em <11% dos doentes controle (Boussit, X et al, 2006). Esses anticorpos são altamente específicos no diagnóstico de DC, com taxas de diagnóstico de 89 a 97% e a combinação com os pANCA resulta numa alta especificidade na detecção da CU (Nikolaus S et al, 2007).

Em 50 a 67 % os doentes com CU e em 6 a 15% dos doentes com DC, o anticorpo anti-citoplasma neutrofílico (pANCA) é positivo quando comparados com a população normal em que este anticorpo é positivo em 3% ( Boussit X et al,

2006). A positividade deste anticorpo está mais associado à probabilidade de ocorrerem pancolite, cirurgia precoce, bolsite e colangite esclerosante primária.

Num estudo, em que os resultados eram ANCA+ e ASCA- , teve uma sensibilidade de 57% e uma especificidade de 97% para CU enquanto que com resultados de ANCA- e ASCA+, tiveram igual sensibilidade e especificidade para DC (Fauci AS et al, 2008). Este anticorpos são constantes no tempo e não apresentam correlação com a actividade da doença, pelo que a sua avaliação seriada não tem utilidade prática ( Boussit X et al, 2006).

Novos anticorpos antimicrobianos foram descobertos, tais como o anti-I2, o anti-Cbir1 e o anti-OMPC. Os anticorpos I2 podem ser detectados em 50% dos pacientes com DC, mas em apenas cerca de 10% dos portadores de CU (Nikolaus S et al, 2007). Os anti-OMPC podem ser encontrados em cerca de 50% dos casos de DC, mas apenas numa pequena percentagem de casos de CU (Nikolaus S et al, 2007). Por sua vez, a expressão do anti-CBirl associa-se a doença do intestino delgado e doença fibroestenotante (Nikolaus S et al, 2007). A associação de elevados valores destes anticorpos com variantes do NOD 2 podem estar ligados a um curso mais grave da DC (Nikolaus S et al, 2007). Actualmente estes marcadores serológicos ainda não se utilizam no diagnóstico de DII, no entanto pensa-se poderem vir a ser úteis na orientação terapêutica de casos complicados desta patologia.

A determinação dos níveis fecais de calprotectina é um marcador muito sensível de inflamação no tubo digestivo, embora não específico, pois para além de se apresentar elevado na DII apresenta também elevações quando há pólipos, neoplasias e infecções (Voon Roon, A et al, 2007). A calprotecnica fecal representa cerca de 60% das proteínas citosólicas dos neutrófilos e está

presente nas fezes até 7 dias, á temperatura ambiente. Esta técnica não invasiva permite discriminar os doentes com DII, tem boa precisão diagnóstica na previsão de recidivas da doença, embora esta seja superior na CU e tem um bom potencial na avaliação e monitorização da actividade inflamatória na DC  
(Voon Roon, A et al, 2007).

## 8) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em termos de diagnóstico diferencial dois aspectos se colocam, o diagnóstico diferencial de DII com outras entidades e a distinção de DC e CU. De referir que em cerca de 15% dos casos esta última diferenciação nem sempre é possível e, assim, existem casos de Colite Indeterminada. A Colite Indeterminada é uma entidade clínica que apresenta uma distribuição das lesões atípica, tendo um aspecto radiológico, endoscópico e histológico semelhantes à CU, no entanto tem envolvimento transmural da parede, com distribuição intestinal segmentar do intestino que tem um início agudo grave.

A diferenciação das várias entidades faz-se pela conjugação de aspectos clínicos radiológicos, endoscópicos e histológicos. A associação das manifestações intestinais e extraintestinais permitem a distinção das várias patologias. Quanto às manifestações intestinais no que concerne ao segmento intestinal envolvido na DC é possível um envolvimento de todo tracto digestivo desde a boca ao ânús com o recto geralmente poupado, ao contrário do que acontece na CU que tem um envolvimento universal do recto e pode-se estender proximamente e atingir todo o cólon. A ocorrência de sangue nas fezes é sistemática na CU e pode ocorrer em cerca de 1/3 dos casos da DC.

As manifestações perianais são praticamente exclusivas da DC.



No que refere à distribuição da doença na DC é descontínua e focal enquanto que na CU é contínua. O grau de envolvimento da parede é transmural na DC e na CU há um atingimento da mucosa e eventualmente da submucosa. Na DC a existência de granulomas é típica.

**Tabela.3** Características clínicas no diagnóstico diferencial de CU e DC ( Fonte: Kirsner B Joseph et al, 2000, *Inflammatory bowel disease*; 4ª edição, Saunder)

Clínica	Colite Ulcerosa	Doença de Chron
Sangue nas fezes	Sim	Ocasional
Muco	Sim	Ocasional
Sintomas sistémicos	Ocasional	Frequente
Eritema nodoso	Ocasional	Frequente
Pioderma gangrenoso	Ocasional	Infrequente
Uveíte/episclerite	Ocasional	Frequente
Espondilite anquilosante	Ocasional	Ocasional
Dor Abdominal	Ocasional	Frequente
Massa abdominal	Raro	Sim
Doença anal	Não	Frequente
Fistulas	Não	Frequente
Abcessos	Não	Frequente
Obstução intestinal	Raro	Frequente
Resposta a antibióticos	Não	Frequente
Recorrencia após cirurgia	Não	Sim

Os anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos (pANCA) e o anticorpo anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), já referidos anteriormente, podem ajudar no diagnóstico diferencial de CU e DC.

Existem outros marcadores serológicos, encontrados nos doentes com DII, como auto-anticorpos pancreáticos, auto-anticorpos anticélula caliciforme e auto-anticorpos contra a isoforma 5 da tropomiosina. Nenhum desses anticorpos é útil para diagnóstico e orientação terapêutica da DII.

Existe um grupo de doenças que podem simular a DII, por isso, é muito importante serem excluídas antes de estabelecer-se o diagnóstico de DII. Nesse grupo de patologias incluem-se as colites infecciosas; doenças inflamatórias, como a diverticulite e colite de colagêneo; as doenças vasculares, como as isquémicas e por radiação; as neoplasias; as alterações da motilidade ; e as doenças iatrogénicas.

Os agentes enteropatogénicos da colite infecciosa podem ser vírus bacterias, parasitas ou protozoários.

Quanto às bactérias, o *campylobacter* pode simular um quadro endoscópico de CU. A *salmonella* pode causar diarreia líquida ou sanguinolenta, náuseas e vômitos. A *shiguiella* causa diarreia líquida, dor abdominal e febre seguida de tenesmo rectal, emissão de muco e sangue. A *yersinia enterocolitica* acomete o íleon proximal causando ulcerações da mucosa e espessamento da parede ileal. Outras infecções bacterianas simuladoras de DII, são o *C.difficile* e a *E.Coli*, entre outras. É importante também excluir as infecções resultantes de transmissão sexual como a clamidia a gonorreia e a sífilis, cujos aspectos na endoscopia podem ser indistinguíveis da DII.

Em relação aos agentes viricos é de salientar o *citomegalovirus* e o *herpes simples*. A infecção por *citomegalovirus* acomete principalmente o esfôfago, o intestino grosso e o recto, e o diagnóstico é realizado pela

demonstração de inclusões intranucleraes nas células da mucosa obtidas por biópsia. A infecção por herpes limita-se à orofaringe, região anorrectal e segmento perianal e o diagnóstico é confirmado por biópsia rectal.

Nas infecções por parasitas incluem-se a *Isospora belli*, a *Entamoeba histolítica* entre outras.

Como se documenta os sintomas das colites infecciosas têm bastantes semelhanças com os da DII, motivo pelo qual é importante além da história clínica detalhada, realizar exame bacteriológico e parasitológico das fezes frescas em três amostras separadas, a excepção é a colite por *amebíase*, em que, os parasitas apenas podem ser identificados pelo exame microscópico da biópsia rectal.

Em relação às doenças inflamatórias que têm que ser consideradas no diagnóstico diferencial da DII é de referir a diverticulite, a qual pode ser clínica e radiologicamente confundida com DC, mas não com a CU. Tanto a DC como a diverticulite podem causar dor abdominal, febre, massa abdominal, leucocitose, aumento da VS, obstrução parcial do intestino, fístulas e resposta parcial à antibioterapia. No entanto, a existência de doença perianal ou ileite na seriografia, a existência de mucosa significativamente alterada na endoscopia e a existência de recidiva clínica e endoscópica, após a recessão cirúrgica permitem fazer o diagnóstico de DC (Fauci AS et al, 2008). A colite associada a diverticulose é semelhante mas as anormalidades limitam-se ao cólon sigmoide e ao cólon descendente (Fauci AS et al, 2008).

A colite isquémica é outra patologia a considerar no diagnóstico diferencial com DII, normalmente esta patologia afecta a porção do cólon distal ao ângulo esplénico. A colite isquémica é mais frequente no idoso e a

inflamação resultante da isquémia pode regredir rapidamente ou persistir formando fibrose e estenose. O processo isquémico pode ser crónico e difuso como se observa na CU, ou segmentar como na DC. Deve-se colocar esta hipótese de diagnóstico fundamentalmente quando surge dor de início súbito no quadrante inferior esquerdo, urgência na evacuação e fezes com sangue vivo. Quando este quadro surge num paciente idoso após a reparação cirúrgica de um aneurisma da aorta abdominal ou que apresenta um estado de hipercoagulabilidade, doença cardíaca ou vascular periférica grave é uma forte hipótese de diagnóstico a considerar (Fauci AS et al, 2008).

Nos doentes com história prévia de radioterapia pélvica ou abdominal deve-se colocar a hipótese de colite radica, mesmo que a exposição tenha ocorrido há vários anos.

Outra patologia a considerar é a síndrome de úlcera solitária do recto, que embora seja uma entidade rara pode ocorrer em todas as idades, surgindo com dificuldade na evacuação por incapacidade de relaxar músculos puborrectais. A úlcera pode ter até 5 cm de diâmetro e localizar-se entre os 3 e os 15 cm da margem anal.

Causas iatrogénicas como o consumo de AINE`s podem provocar quadros agudos de colite e reactivação de DII. Quando a fórmula de administração de AINE`s utilizada é o supositório o quadro de Proctite tem que ser excluído apresentando-se este com diarreia e dor abdominal.

## 9) MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS

A DII é das entidades que apresenta um maior número de manifestações sistêmicas possíveis, as quais podem resultar da afecção de qualquer órgão ou sistema do corpo.

A prevalência global de qualquer manifestação extra intestinal varia de 21% a 40% (Veloso T V et al, 1996; Lakatus I et al, 2003; Ricart E et al, 2004). A grande maioria dos estudos demonstra que as manifestações extraintestinais são mais prevalentes na DC em comparação com a CU (Veloso T V et al, 1996; Vind I et al, 2006). Pode também haver diferenças raciais na prevalência, parece que os negros têm uma prevalência aumentada das manifestações oculares e das articulações. Também se verificou que nos hispânicos prevalecem as manifestações cutâneas (Nguyen G et al, 2006).

Essas manifestações podem resultar de mecanismos de hipersensibilidade ou autoimunidade. Quando surgem durante a fase activa da doença intestinal é um mecanismo de hipersensibilidade que está envolvido e designam-se de inflamatórias, estando relacionadas com a actividade da doença. Estas expressam-se essencialmente nas articulações, pele, boca e olhos.

Por outro lado, quando as manifestações extraintestinais resultam de mecanismos de auto-imunidade ou desregulação imunológica apresentam uma evolução independente da doença intestinal.

Temos ainda as manifestações que resultam das lesões anatómicas do intestino, as chamadas manifestações funcionais e as que resultam de alterações hidroelectrolíticas, são as manifestações nutricionais metabólicas.

A má nutrição dos pacientes com DII conduz a défices vitamínicos e de oligoelementos, responsáveis por manifestações como o atraso de crescimento, a anemia e a osteoporose. A anemia, rara, além de resultar de défices de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, pode ainda ser consequência de alterações sistémicas como a hemólise ou da iatrogenia provocada por fármacos como a sulfasalazina e a azatioprina.

As manifestações articulares ocorrem em cerca de 30 % dos pacientes com DII, 16% na CU e 33% na DC. Existem duas formas de artrite, a artrite periférica (tipo I e II) e a artrite axial (*Orchard TR et al, 1998; Salvarani C et al, 2001*). A artrite periférica Tipo I afecta pelo menos 5 grandes articulações, surge de forma aguda, é autolimitada e associada à actividade da doença intestinal. Enquanto que, o tipo II afecta 5 ou mais pequenas articulações, é simétrica e está relacionada com a doença crónica.

As artrites axiais das quais fazem parte sacroilite e a espondilite anquilosante, manifestam-se por dor e rigidez na coluna lombar que são mais intensas pela manhã e pioram com o exercício físico, também apresentam relação com a DII, mas não com a fase activa da doença.

A espondilite anquilosante neste contexto ocorre em cerca de 10% dos pacientes e é mais comum na DC. É clínica e radiologicamente semelhante a espondilite anquilosante idiopática, embora tenha uma menor gravidade e uma menor preponderância pelo sexo masculino. Em cerca de 50 a 80% dos pacientes com DII e espondilite anquilosante o teste para o antigéneo HLA-B27 é positivo (*Magro F et al, 2008*).

Vários estudos indicam que a extensão da doença intestinal parece determinar o risco para que ocorram manifestações articulares. Assim, quanto

maior é a extensão da CU e a extensão de intestino envolvido na DC, maior o risco de manifestações articulares (*Lakatus L et al, 2003*).

Normalmente assiste-se a uma melhoria das manifestações articulares com o tratamento médico ou cirúrgico da DII.

Quanto às manifestações dermatológicas associadas a DII é de referir o eritema nodoso e o pioderme gangrenoso que ocorrem em 3 a 12% dos pacientes (*Bernstein CN et al, 2001; Paul E et al, 2007*). O eritema nodoso é mais frequente em mulheres, entre os 25 e os 40 anos, na doença do cólon (*Magro F et al, 2008*). Normalmente apresenta-se com nódulos subcutâneos vermelhos, duros, redondos ou ovais, simétricos, dolorosos, de 2 a 3 cm de diâmetro, localizados mais frequentemente nas face antero-laterais dos membros inferiores e tendem a aparecer nas fases activas da doença, juntamente com as manifestações articulares. O eritema nodoso responde bem aos esteróides e ao tratamento da DII, nos casos refractários podem responder ao infliximab (*Veloso F T et al, 2004; Clayton TH et al, 2006*). O pioderme gangrenoso consiste numa ulceração cutânea e progressiva com margens serpiginosas, violáceas na região pré-tibial da perna. É uma lesão rara e embora característico da DII, pode aparecer associado a outras doenças. Trata-se de uma lesão não relacionada com a actividade da doença.

A resposta do pioderme gangrenoso ao tratamento é mais difícil, pelo que se recomenda corticoterapia oral ou intravenosa rápida e agressiva em altas doses. Como alternativa terapêutica temos a ciclosporina, o tacrolimus oral ou tópico e o micofenolato de mofetil (*Clayton TH et al, 2006*). A terapêutica com infliximab também pode ser uma opção, principalmente nos casos de resistência ou impossibilidade de utilização dos corticóides (*Regueiro M et al, 2003*).

As aftas bucais que ocorrem na DII são úlceras que se assemelham a aftas, com uma frequência de 4 a 20% e normalmente são recorrentes. Têm um início súbito e coincidente com a recorrência dos sintomas intestinais. Em regra respondem ao tratamento da doença subjacente.

As complicações oculares ocorrem em cerca de 3 % dos pacientes com DII e são mais frequentes na CU em relação à DC (Lakatus L et al, 2003). As manifestações oculares mais frequentes são a conjuntivite, a uveíte e a episclerite. Estas alterações geralmente ocorrem durante as agudizações da doença em simultâneo com outras complicações, nomeadamente com a espondilite anquilosante. Deve-se colocar a hipótese de complicação ocular sempre que um paciente se apresente com lacrimejo, ardor, prurido, dor ou alterações da visão. De uma forma geral respondem bem ao tratamento da doença subjacente. Os doentes com episclerite também apresentam boa resposta aos corticóides tópicos.

Dentro das manifestações que não têm relação com a actividade da doença intestinal é de referir a doença hepática. A cirrose biliar primária associada a colite ulcerosa é raramente descrita e a colangite esclerosante primária ocorre em cerca de 2,3 a 3,5% dos doentes (Veloso Tavarela F et al, 1996).

Os doentes com DII podem ainda ter nefrolitíase e litíase biliar, secundária à alteração da absorção dos sais biliares nos doentes com ileíte por DC, ou nos submetidos a recessão cirúrgica.

O risco de doença tromboembólica também está aumentado na DII, principalmente nos períodos de doença activa. A embolia pulmonar, a trombose venosa profunda, o acidente vascular encefálico e os êmbolos artérias são manifestações possíveis. Para um risco aumentado de doença



tromboembólica contribuem a trombocitose reactiva; os níveis aumentados de fibrinopeptídeo A, factor V, factor VIII e fibrinogénio; a produção acelerada de tromboplastina; o défice de antitrombina III pelo aumento das perdas intestinais e aumento do catabolismo e, défice de proteína S livre (Fauci AS et al, 2008).

Existem manifestações extraintestinais que também ocorrem nestes doentes, nomeadamente manifestações cardiopulmonares, como a endocardite, a miocardite, a pleuropericardite e a doença pulmonar intersticial.

A amiloidose secundária ou reactiva surge principalmente na DC de longa duração. A pancreatite é uma manifestação rara secundária a uma fístula duodenal; ao envolvimento da ampola de Vater ou do pâncreas por DC; à cálculos biliares; e à fármacos, podendo também ocorrer pancreatite autoimune.

## 1o) DII e Cancro

Os doentes com DII apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias, principalmente cancro colorrectal (CCR). Embora também possam ocorrer neoplasias em outras localizações, nomeadamente: neoplasia das células escamosas do ânus, adenocarcinoma do intestino delgado, neoplasia hepato-biliar e cancros hématicos.

O primeiro caso de adenocarcinoma, no contexto de CU, foi descrito por Crohn e Rosenberg em 1925 (Crohn BB et al, 1925).

A DII está entre os 3 principais factores de risco para o desenvolvimento de cancro do cólon e do recto (Xie Jianlin et al, 2008), a verdadeira magnitude deste risco da DII, tem sido difícil de quantificar.

Os estudos têm apresentado resultados controversos. Estudos iniciais, realizados em centros de saúde terciários, superestimaram o risco, uma vez que incluíam pacientes com doenças mais graves e já encaminhados com diagnóstico de cancro. Estudos subjacentes, revelaram um risco menor, no entanto estes também não eram totalmente fiáveis, uma vez que incluíam um número aumentado de doença limitada (Xie Jianlin *et al*, 2008).

Uma metanálise de *Eaden et al* (2001), que tem por base 116 estudos de todo o mundo, demonstrou um risco global de desenvolvimento de CCR, na CU de aproximadamente 3,7%, e de 5,4% na pancolite. Esta metanálise evidenciou também um risco cumulativo de desenvolver carcinoma colorrectal de 2 % na doença com mais de 10 anos de evolução, de 8% em casos com mais de 20 anos de evolução, e de 18% nas situações com mais de 30 anos de evolução.

Quanto ao desenvolvimento de CCR na DC, os estudos realizados têm sido em menor número e, os primeiros estudos não demonstraram um aumento significativo da neoplasia neste contexto, provavelmente por falha nos critérios de inclusão dos doentes. Apesar de controverso, há investigadores que referem haver na colite de Chron um risco semelhante ao da C.U, quando perante a mesma extensão e duração da doença (Gillen CD *et al*, 1994). O risco de desenvolver uma neoplasia varia entre 0,89 e 3,4, sendo mais elevado nos doentes com colite extensa, fístulas crónicas e doença de longa duração principalmente quando submetidos a tratamento cirúrgico (Eaden JA *et al*, 2004; Vieira A *et al*, 2005).

Um estudo populacional, realizado em Manitoba no Canadá, demonstrou que o risco de cancro colorrectal é 2 a 3 vezes superior na DII, quando

comparados com a população geral e que o risco de cancro aumenta duas vezes na CU, mas não na DC (Bernstein CN et al, 2001).

Em Portugal, um estudo multicêntrico retrospectivo que abrange o período de Janeiro de 1993 a Dezembro de 2002, o qual contou com a colaboração de 7 hospitais dos 4 distritos do sul do país, mostrou uma incidência de neoplasia gastro-intestinal de 160/100000 doentes com DII/ano, com uma incidência média de 130/100000 doentes/ano na CU e de 200/100000 doentes/ano na DC. Este estudo demonstrou também uma maior incidência no sexo masculino (77%), uma maior localização no cólon e recto e uma duração média da DII no momento do diagnóstico da neoplasia de  $11,7 \pm 9$  anos, ligeiramente superior na CU quando comparada com a DC (Vieira A et al, 2005).

Embora a maioria dos estudos tenha determinado os factores de risco para o cancro na CU e não na DC, todos estes factores podem também ser aplicados a DC (Karen L et al, 2004).

São vários os factores de risco associados ao desenvolvimento de CCR em pacientes com DII, nomeadamente a duração da doença, a extensão da doença, a idade de início da DII e a existência concomitante de colangite esclerosante primária. Tanto a extensão como a duração da doença são factores de risco já estabelecidos. O risco de desenvolver cancro na colangite esclerosante primária e a idade de início, é baixo nos primeiros 8 a 10 anos da doença, mas depois aumenta cerca de 0,5% a 1% por ano (Munhkolm P et al, 2003).

Quanto à extensão da doença, parece haver um risco intermédio na colite esquerda e um risco pequeno ou mesmo ausente na proctite e é tanto maior o risco quanto maior a extensão da cólon afectado (Gyde SN et al, 1988; Ekboma et al, 1990; Langholz E et al, 1992; Xie Jianlin et al, 2008).

Há estudos que as consideram a colangite esclerosante primária e a idade de início da doença os verdadeiros factores de risco no desenvolvimento de CCR (*Joseph B. K et al, 2000*).

Inicialmente, foi sugerido que o aparecimento de CU antes dos 15 anos conferia um risco acrescido de CCR . No entanto, actualmente a maioria dos autores refere que este aumento do risco se poderá dever ao maior tempo de evolução da doença, quando esta se desenvolve em crianças, e não propriamente à idade de início da doença como factor de risco independente (*Eaden JA et al, 2004*).

A colangite esclerosante primária tem sido referida em vários estudos como factor de risco (*Aadland E et al, 1987; Shetty K et al, 1999*). Esta doença ocorre em cerca de 2,5 a 6% dos pacientes com CU, e por outro lado, aproximadamente 70% dos pacientes com colangite esclerosante primária têm DII, dos quais 65% dos casos são CU e 15% são DC (*Joseph B K et al, 2000*).

Um estudo caso controle em que foi avaliado o risco absoluto cumulativo de desenvolver CCR ou displasia em pacientes com colangite esclerosante primária e CU verificou que esse risco foi de 9% aos 10 anos, 31% aos 20 anos e 50% aos 30 anos, quando comparados com os 2%, 5 % e 10% respectivamente, nos pacientes controle só com CU (*Shetty K et al, 1999*). Para além disso, o mesmo estudo evidenciou que o risco de desenvolver neoplasia continua aumentado , mesmo após o transplante hepático, com uma incidência de 1% pessoa/ano (*Loftus EV et al, 1998*). Razões porque se recomenda uma colonoscopia anual, nos doentes com CU a partir do momento em que a colangite esclerosante é diagnosticada.

Factores genéticos e ambientais têm sido apontados como possíveis factores de risco no desenvolvimento de cancro nos doentes com DII.

História familiar de CCR é um factor de risco para o desenvolvimento de cancro, comparativamente ao que acontece na população em geral. No entanto, a questão que se coloca é saber se a história familiar de CCR também é um factor de risco em doentes com CU.

Um estudo realizado pela clínica Mayo (*Nuako KW et al, 1998*), indicou que os doentes com CU e cancro do cólon familiar esporádico têm um risco duas vezes superior de desenvolver cancro, comparativamente com os pacientes controle só com CU.

*Asking et al (2001)* mostraram, ainda, um aumento de 80% no risco de familiares de pacientes com DII e cancro desenvolverem CCR (*Harper PH et al, 1987*).

Quanto à influência de factores ambientais como a alimentação, e o exercício físico no desenvolvimento do CCR nos pacientes com DII ainda está por provar.

Um outro factor a considerar no desenvolvimento de CCR é o tratamento utilizado na DII. O aumento do tratamento médico eficaz, nomeadamente o aumento do uso de imunossuppressores, com diminuição das taxas de colectomia poderão, em teoria, ser apontados como os responsáveis pelo aumento de risco de CCR (*Joseph B K et al, 2000*).

Por outro lado, o uso de AINE's está associado a um menor risco de CCR esporádico, da mesma forma a utilização de sulfasalazina ou 5-ASA poderão ter um efeito similar no CCR, que ocorre nos paciente com CU (*Joseph B K et al, 2000*).

Embora a gravidade da colite não seja considerada um factor de risco independente para o CCR, um estudo, caso controle de Rutter *et al* (2006), mostrou que um aumento da inflamação, visível na endoscopia ou posteriormente em exame histológico, correlaciona-se com um aumento da frequência de displasia. Este aspecto é importante para perceber que mesmo em doentes com doença quiescente também há um risco aumentado de desenvolver displasia (Xie Jianlin *et al*, 2008).

A displasia é considerada uma lesão pré-maligna, cuja probabilidade de evolução para cancro é difícil de determinar. Macroscopicamente a displasia é diferenciada como tendo origem em mucosa plana ou em mucosa elevada. A displasia em mucosa elevada, nomeadamente em massas, pólipos e placas designa-se por DALM-displasia associada a lesão ou massa. As lesões elevadas podem-se confundir com lesões inflamatórias tornando assim o diagnóstico de DALM difícil.

Microscopicamente a displasia é classificada em 5 categorias: ausência de displasia; displasia indefinida; displasia de baixo grau (LDG); displasia de alto grau (HDG) e cancro invasivo (Xie Jianlin *et al*, 2008).

Antes de falar da carcinogenese do CCR na DII é relevante fazer uma breve referencia em relação a carcinogénese do CCR esporádico.

O CCR esporádico como consequência da instabilidade genómica pode resultar de dois eventos diferentes: a instabilidade cromossómica e instabilidade de microsátélites, sendo o primeiro evento o mais comum, na ordem dos 70 a 85%. Na instabilidade cromossómica há acumulação de anormalidades cromossómicas. Enquanto que, na instabilidade de

microsatélites, há uma falha no reconhecimento e reparação de bases durante a replicação do DNA.

Na via da instabilidade cromossómica a primeira lesão identificável é a cripta aberrante displásica, uma lesão microscópica da mucosa que antecede o aparecimento do pólipó macroscópico. Nesta via ocorre mutação do *APC* ou há perda do 5q (gene do *APC*- adenomatous polyposis coli), mutação do *K-ras*, perda do 18q ou deleção do 17p, o qual contém o supressor tumoral *p53*.

As mutações no *APC*, interferem na sua ligação à  $\beta$ -caterina resultando numa diminuição da gradação desta última, o que leva a uma constante activação da via Wnt (Cadigan KM et al, 2006). A perda funcional do *APC* também interfere com a regulação da mitose, contribuindo para a instabilidade cromossómica (Fodde R et al, 2001). As células que apresentam deficiência do gene *APC* não têm a capacidade de detectar anormalidades cromossómicas durante a metáfase, entrando na anáfase com o potencial de gerar instabilidade cromossómica (Draviam VM et al, 2006).

Por sua vez, o gene *K-ras* é um proto-oncogene que codifica uma proteína ligante ao GTP e quando ocorre uma mutação há perda inerente da actividade GTPase.

O *DCC*, o *SMAD2* e o *SMAD4* estão todos localizados no cromossoma 18, e a sua perda alélica é encontrada em 60% do CCRs. O *SMAD2* e o *SMAD4* estão envolvidos na via de sinalização b-TGF, a qual é importante na regulação do crescimento celular e na apoptose.

A perda do gene supressor tardio *p53*, resultante da perda alélica do 17p, ocorre tardiamente e acredita-se ser o evento que impulsiona a evolução de adenoma para carcinoma.

De forma resumida a via de instabilidade cromossômica inicia-se com a formação de criptas aberrantes displásicas, que na maioria das vezes contêm mutações *K-ras*. Estas criptas transformam-se em adenomas após a aquisição da mutação no gene *APC*.

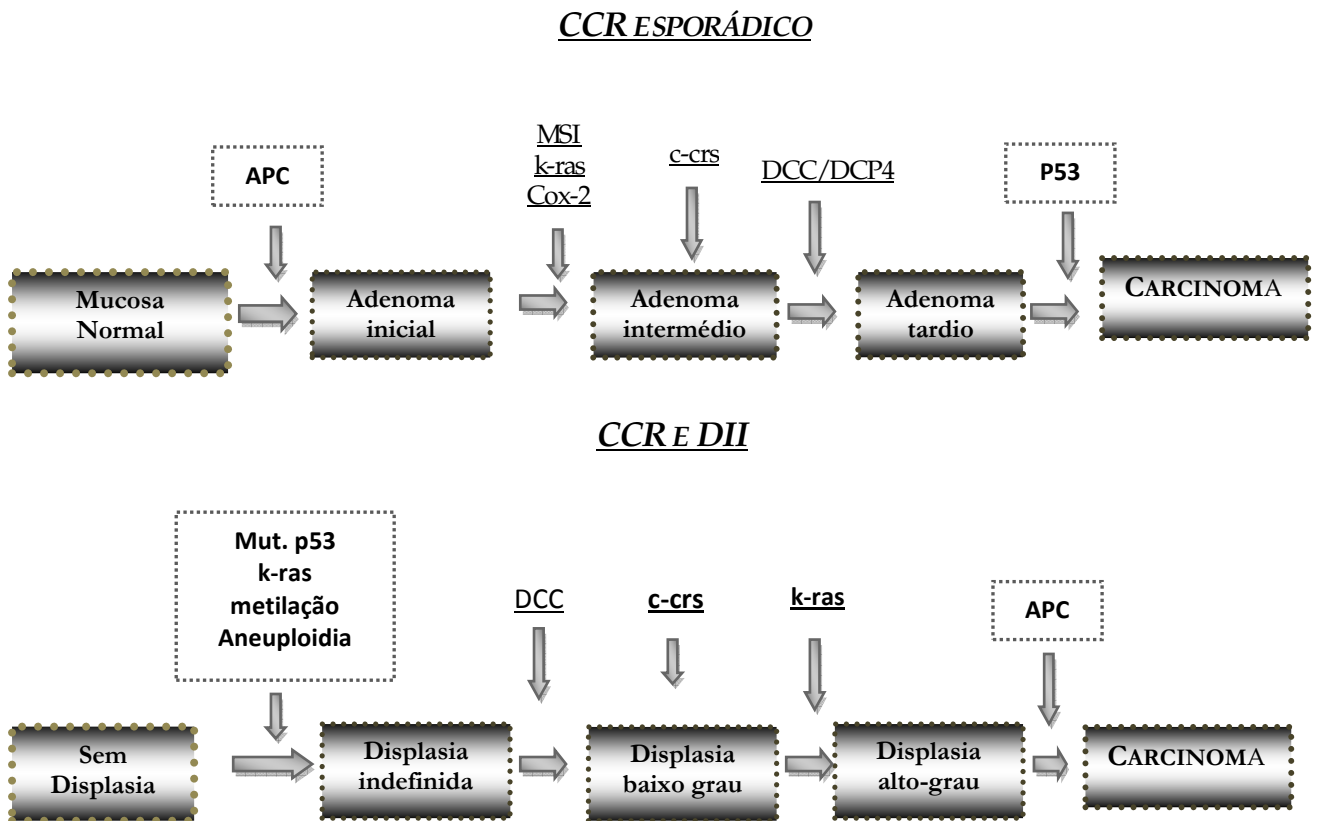
A perda da função do *DCC*, *SMAD2* e sobretudo do *SMAD4*, contribuem para o avanço nesta via ao interferirem na apoptose. No final, há aquisição da mutação do *p53* que contribui para evolução da doença benigna para maligna.

A instabilidade de microsátélites é o outro mecanismo de instabilidade genômica no CCR, da qual resulta uma falha no sistema de reparação do DNA. Deste sistema fazem parte sete proteínas: hMLH1, hMLH3, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1 e a hPMS2. Estas proteínas juntam-se para formarem heterodímeros funcionais, que coordenam a reparação do DNA e o recrutamento de outras proteínas. O hMLH1 e o hPMS2 são os componentes essenciais deste sistema de reparação e formam 5 proteínas heterodiméricas funcionais: hMSH2-hMSH3, hMSH2- hMSH6, hMLH1-hPMS1, hMLH1- hPMS2 e hMLH1- hMLH3. A instabilidade microsátélite pode ser baixa, ou elevada, consoante o número de proteínas alteradas.

A metilação do DNA é outra via de regulação da transcrição dos genes, ocorrendo ao longo de todo o genoma. Na maioria dos CCR existe uma hipometilação global do genoma, principalmente nas sequências de DNA repetitivas, e simultaneamente existe uma hipermetilação da região promotora de alguns genes (Godet PD et al, 1995). Isto aumenta a probabilidade de ocorrer um erro numa determinada sequência de DNA, o que contribui para a carcinogénese.



No CCR associado a DII, as vias de carcinogênese são as mesmas que no CCR esporádico, o que difere é o momento e a frequência com que as várias etapas dessas vias ocorrem. Por exemplo, a perda de função do gene APC, considerado um evento comum e precoce no CCR esporádico, é muito menos frequente e ocorre mais tardiamente no CCR associado à DII (Xie Jianlin et al, 2008). Outra das diferenças é a mutação do p53 que ocorre mais precocemente e em mucosa não displásica no CCR associado à DII. Quanto à metilação do DNA, mecanismo que têm assumido uma importância crescente, parece ser mais frequente na mucosa dos doentes com CU.



**Fig 1.** Comparação das alterações moleculares no CCR esporádico e no CCR associado a DII. (Fonte:

Xie, J. et al, 2008)

O CCR associado à DII apresenta algumas características clínicas e anatomo-patológicas diferentes do CCR isolado.

Clinicamente, o CCR associado à DII tende a aparecer em pessoas mais novas, podendo seguir-se a um período longo de remissão da doença e quando diagnosticado, geralmente, já está em estado mais avançado. O diagnóstico em fase avançada pode ser justificado pelo facto da DII e o CCR partilharem sintomas comuns tais como a dor abdominal, as rectorragias e sintomas gerais, os quais por vezes são manifestações de CCR, mas são interpretadas como sinais de agravamento da DII.

Quanto às características anatomo-patológicas do CCR associado à DII, é de referir a distribuição uniforme, ao longo de todo o cólon, o facto de ser com maior frequência muticêntrico e muitas das vezes plano, com margens mal definidas, facto que dificulta o diagnóstico endoscópico. Em termos histológicos é mais frequentemente infiltrativo e com grande produção de muco. Outra característica que permite distinguir o CCR isolado do carcinoma associado à DII, é o facto de neste último as lesões pré-neoplásicas ocorrerem em mucosa e não em pólipos adenomatosos. Geralmente, os pseudopólipos observados na CU não têm potencial pré-maligno.

Quanto à prevenção do CCR na DII existem duas estratégias possíveis, a colectomia total e os programas de vigilância.

A colectomia demonstrou prevenir o desenvolvimento de maior número de cancros. No entanto, as colectomias totais desnecessárias têm uma substancial perda de qualidade de vida para o doente. Razão pela qual na actualidade as estratégias de prevenção de CCR baseiam-se nos programas de vigilância.

Os programas de vigilância consistem em visitas regulares ao médico, realização de colonoscopia de vigilância e uso de medicação quimioprotectora para controlar a inflamação. A vigilância tem como objectivo principal diagnosticar lesões neoplásicas antes que estas se tornem biologicamente avançadas (Xie, Jianlin et al, 2008). Assim sendo, a detecção e interpretação da displasia é crucial para estes programas de vigilância.

Apesar das limitações da colonoscopia como método de rastreio, o diagnóstico da displasia por este meio, continua a ser o melhor marcador para gerir o risco de CCR nos pacientes com DII (Cosnes J et al, 2004).

Passados cerca de 8-10 anos do início dos sintomas, os doentes devem ser submetidos a colonoscopia de vigilância, de forma a determinar a extensão da colite e verificar se existe displasia (Itzkowitz SH et al, 2005). Na colonoscopia de vigilância todo o cólon deve ser visualizado e devem ser efectuadas aproximadamente 4 biopsias a cada 10 cm, alguns autores sugerem mesmo a realização de 4 biopsias a cada 5 cm no sigmóide, uma vez que o CCR na DII, apresenta um predomínio distal (Xie, Jianlin et al, 2008). As biópsias devem ser realizadas em mucosa plana.

Caso um doente esteja numa fase de agudização deve-se tentar controlar a inflamação antes de realizar o exame de vigilância, de forma a facilitar a identificação histológica de displasia. No entanto, não se deve adiar muito a realização da colonoscopia, os patologistas mais experientes conseguem diagnosticar displasia, mesmo na presença de doença inflamatória activa.

Se não for detectada displasia, a colonoscopia deve ser repetida passados 1-2 anos, isto porque os estudos relatam que os cancros se podem

desenvolver nos 2 anos seguintes a um exame normal. Se a próxima colonoscopia também for normal, a 3ª colonoscopia deve ser realizada nos 3 anos seguintes, caso a DII já estiver presente há mais de 20 anos (Connell WR et al, 1994).

Nos casos em que a biópsia evidencia displasia indeterminada, deve-se tentar discutir o diagnóstico com o patologista. Se existirem fortes suspeitas de displasia deve-se repetir a biópsia dentro de 3 a 6 meses ou menos. Se, pelo contrário, a suspeita de displasia for fraca, deve-se repetir a biópsia nos próximos 6-12 meses (Xie, Jianlin et al, 2008).

Caso seja detectada LDG em mucosa plana, unifocal ou multifocal, o diagnóstico deve ser sempre confirmado por um segundo patologista e deve-se considerar fortemente a possibilidade de realização de colectomia profilática. Estudos recentes indicam que a taxa de evolução para HDG e para adenocarcinoma é semelhante nos casos de displasia unifocal e multifocal (Ullman TA et al, 2003).

Nos casos em que o doente recusa a colectomia profilática, novos exames de vigilância devem ser repetidos dentro de 3 a 6 meses e deve-se avisar o doente que a existência de um exame posterior negativo não garante que não haja evolução para HGD ou até mesmo para carcinoma, logo não é o suficiente para regressar ao padrão de vigilância dos doentes sem displasia (Woolrich AJ et al, 1992; Fodde R et al, 2001; Ullman TA et al, 2003; Xie, Jianlin et al, 2008).

Quando a LDG é diagnosticada num pólip, este pode ser facilmente extraído endoscopicamente. Se a recessão for completa e se não houver displasia na mucosa plana adjacente (após realização de 4 biópsias), deve-se realizar um novo exame nos 6 meses seguintes. Caso este exame não evidencie displasia, o paciente deve passar à vigilância igual a dos pacientes

sem displasia (Itzkowitz SH et al, 2005.) No entanto, se houver displasia no pólipo ou na mucosa circundante, ou caso o pólipo não seja ressecável há um alto risco de CCR síncrono, motivo pelo qual se recomenda colectomia completa.

Nos pacientes em que é diagnosticada, e posteriormente confirmado por um segundo patologista, uma HDG na mucosa plana ou um adenocarcinoma é recomendada a realização de colectomia total, devido ao risco elevado de evolução para adenocarcinoma síncrono e metacrónico (Bernstein CN et al, 1994; Connell WR et al, 1994; Itzkowitz SH et al, 2005; Xie, Jianlin et al, 2008).

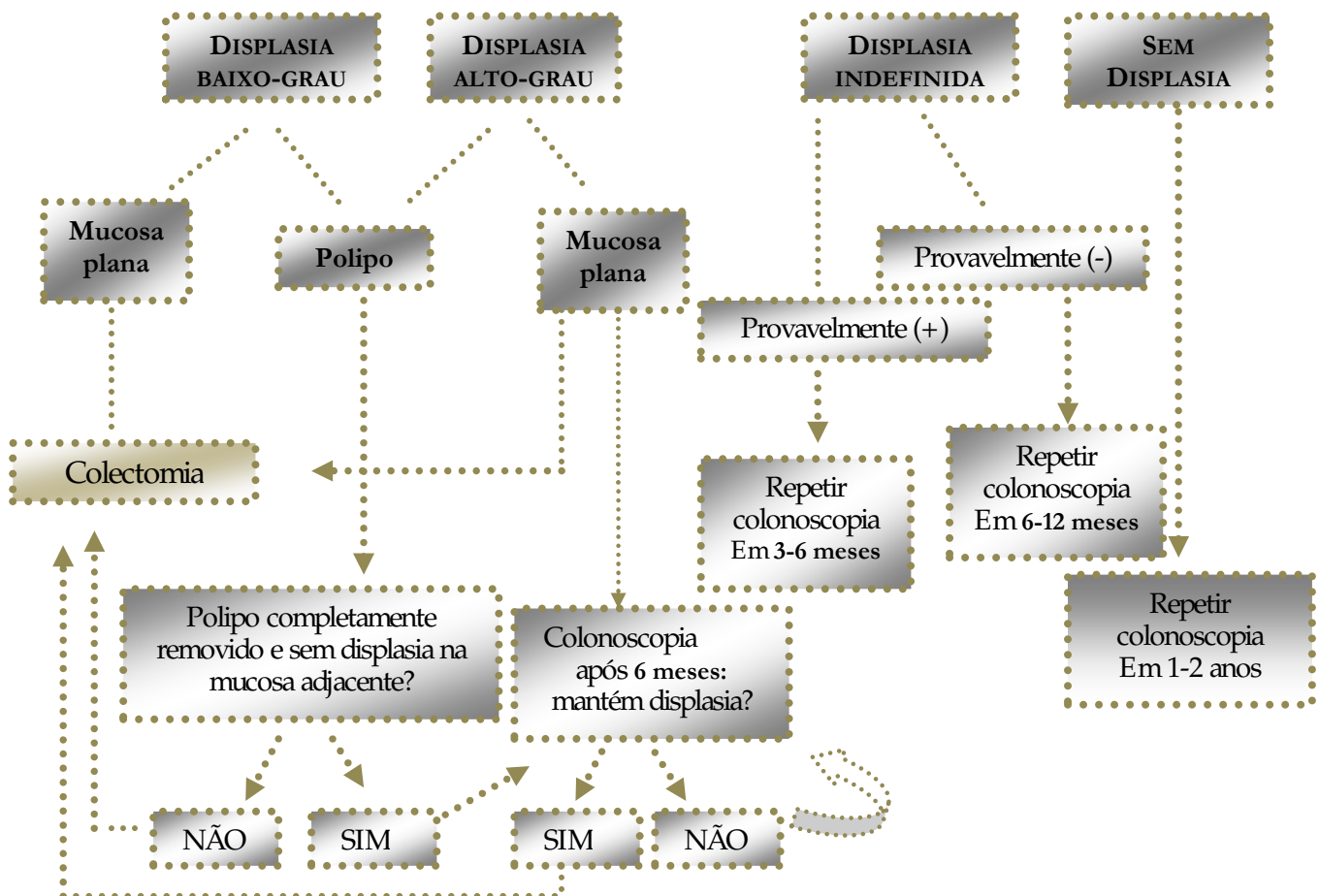


Fig 2. Esquema de manutenção da displasia. (Fonte: Xie J et al, 2008)

No que se refere a eficácia destas estratégias de vigilância, uma análise de Choi *et al* (1993) ao avaliarem os 18 anos de programas de vigilância em

doentes com CU nos E.U.A, verificaram que em 80% dos inquiridos o cancro foi diagnosticado numa fase precoce, em comparação com os 40% não submetidos a programas de vigilância. Os pacientes submetidos a programas de vigilância tiveram uma sobrevida aos 5 anos de 77%, em comparação com apenas 36 % para o grupo controle (Choi PM et al, 1993).

Uma actualização do estudo de Leonnard-Jonnes, realizado por Rutter et al. (2003), demonstrou que 11% dos doentes submetidos a programas de vigilância acabam por ter cancro ou displasia diagnosticados em algum momento. Os autores concluíram que a vigilância beneficia 3 em cada 4 doentes susceptíveis de desenvolver cancro ameaçador de vida.

Quanto à eficácia dos programas de vigilância na DC há poucos estudos realizados. No entanto, um dos mais recentes realizado por Friedam et al (2001), o qual consistiu na análise de 269 doentes, nos quais foram aplicados programas de vigilância, conclui que a vigilância colonoscópica deve ser fortemente considerada na DC.

Quantos às complicações associadas à vigilância colonoscópica, um estudo realizado por Koobatian e Choi (1994) mostrou um risco de 0,26% de ocorrência de complicações. Estudos britânicos (Lennard-Jones JE et al, 1990) mostraram resultados semelhantes. Um dos estudos mais recentes nesta área, de Rutter et al (2003), revelou que a colonoscopia raramente piora os sintomas da colite, é um exame bem tolerado, tem uma taxa de sangramento de 0,23% e uma taxa de perfuração de 0%.

Têm sido publicados vários estudos com as estimativas da razão custo-eficácia dos programas de vigilância. Um dos estudos mais preciso compara as diferentes utilizações dos exames endoscópicos na vigilância ( Rutter et al, 2003).

Assim, o custo da realização de colonoscopia a cada 2 anos em pancolitis foi estimado em \$ 71000 por cada cancro detectado. Os autores sugeriram que quando comparado, por exemplo, com rastreio de lesões pré-cancerosas no esófago, no estômago e no cólon o rastreio bianual por colonoscopia na CU tinha um maior rendimento por dólar investido. O custo da vigilância de CCR na CU é semelhante aos custos da vigilância anual do adenocarcinoma no Barrett e ao do rastreio do CCR na população geral a cada 5 anos.

Mesmo com a óptima eficácia dos programas de vigilância por colonoscopia, existem pacientes que desenvolvem CCR. Facto que coloca a hipótese de utilização da quimioprevenção, como adjuvante destes programas.

O problema prende-se em saber quais os tipos de medicamentos, bem como os suplementos alimentares que podem ajudar na diminuição do risco de desenvolvimento CCR (Itzkowitz SH et al, 2004).

A aspirina e outros AINE`s mostraram reduzir o risco de desenvolvimento de CCR esporádico. Resta saber se este efeito também se refere a utilização de anti-inflamatórios, como o 5-aminosalisilatos (5-ASA) que são usados como terapêutica na DII . Outros estudos sugeriram a eficácia dos esteroides na prevenção de CCR em doentes com DII (Velayos FS et al, 2005), no entanto estes fármacos não podem ser usados por um longo período de tempo como terapêutica preventiva (Velayos FS et al, 2006). Quanto a 6-mercaptopurina e à azitioprina parecem não exercer qualquer actividade protectora (Matula S et al, 2005).

No que se refere aos suplementos alimentares deve-se considerar a utilização de folatos, isto porque diversos estudos têm sugerido um risco aumentado de CCR esporádico em pacientes com défices de folato. E dado que os pacientes com DII devido à uma ingestão nutricional insuficiente, ao

aumento das perdas, à redução da absorção intestinal e à inibição competitiva como sulfasalazina, estão predispostos a défices de folato. Desta forma deve-se considerar a sua utilização como suplemento alimentar. Mas, até á data, nenhum estudo tem dado resultados estatísticos significativos que provem a sua eficácia. Dada a segurança na sua utilização e o seu preço acessível, deve-se considerar a sua utilização em pacientes com DII de longa duração (Karen L et al, 2004).

O Ursodiol tem demonstrado, em modelos animais, efeito inibitório na carcinogénese, facto que pode resultar do seu efeito na redução da concentração de ácido glicocólico resultantes dos ácidos biliares, a nível do cólon. O ursodiol também tem efeito anti-oxidante. Um estudo em pacientes com CU e colangite esclerosante primária demonstrou uma diminuição da prevalência de displasia do cólon, com a utilização de ursodiol (Tung BY et al, 2001). Outro estudo realizado por Pardi *et al* (2003) da clinica Mayo, que consistiu no seguimento de pacientes com CU e colangite esclerosante primária, evidenciou uma redução acentuada do risco de displasia nos pacientes que usaram ursodiol. No entanto, até à data, não há dados suficientes que permitam afirmar que o ursodiol também diminui o risco de displasia em pacientes com CU sem colangite esclerosante primária.

Além do CCR a DII pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de outros cancros como o cancro do intestino delgado, carcinoma das células escamosas do ânus, cancros hemáticos (linfoma, leucemia) e hepatobiliares.

A maioria dos cancros do intestino delgado na DC são adenocarcinomas, sendo mais frequentemente a nível do ileon terminal ou jejuno. O principal sintoma é a obstrução intestinal, embora possa existir



também diarreia, perda de peso e fístulas abdominais. O risco de carcinoma do ânus é maior nos pacientes com DC perianal de longa evolução e em estado avançado, neste contexto quando há agravamento da sintomatologia deve-se ter em conta este diagnóstico. Quanto ao risco de cancro hepato-biliar este foi sugerido por vários estudos (*Mir-Madjlessi SH et al, 1986; Mellemkjaer L et al, 1995; Karlen P et al, 1999*), sendo a colangite esclerosante primária um factor predisponente. As neoplasias hematológicas na DII têm sido uma preocupação crescente, devido á utilização de terapêuticas com potencial de imunomodelação dos linfócitos.

## 1.1) TRATAMENTO:

A terapêutica da DII engloba: a terapêutica farmacológica, o suporte nutricional e sintomático e a terapêutica cirúrgica.

### 1.1.1) Terapêutica Farmacológica

Os objectivos da terapêutica farmacológica são o controlo da actividade da doença, bem como a prevenção das recidivas. Os fármacos actualmente utilizados, de forma a atingir esses objectivos, são: aminossalicilatos, corticóides, imunomodeladores, imunossuppressores e antibióticos.

Os aminossalicilatos actualmente disponíveis como agentes orais são: sulfasalazina-500mgr; olsalazina-250mgr; Balsalazina-750mgr; mesalazina de libertação retardada ( Asacol®-400 e 800 mgr, Salofalk®, claversal®-250-300mgr); mesalazina de libertação sustentada (Pentasa® 250-500-1000mgr) e como agentes rectais: a mesalazina supositórios- 400, 500, 100mgr e a mesalazina enema (*Freitas Diniz, 2002*).

A sulfasalazina é um dos fármacos nos quais existe maior experiência, é constituída por uma molécula de 5-ASA/mesalazina ligada a uma molécula de sulfapiridina, por uma ligação azotada. Inicialmente este fármaco foi usado no tratamento da artrite reumatóide, mas o seu uso na terapêutica da DII, iniciou-se há já 30 anos. O estudo da farmacodinâmica deste fármaco demonstrou que cerca de 1/3 da dose administrada por via oral é absorvida na forma inalterada, e que a restante é transformada por acção das bactérias intestinais azoreductase, essencialmente no cólon, em sulfapiridina e ácido 5-amino-salicílico (5-ASA ou mesalazina) e menos de 10% da sulfapiridina ingerida é excretada pelo rim, enquanto que 33% do 5-ASA é recuperada na urina (Veloso T F et al, 1996). A sulfapiridina tem sido associada a um significativo número de efeitos adversos entre os quais se destacam o rash cutâneo, a fotossensibilidade, a depressão medular, a agranulocitose e a intolerância gastrointestinal, o que levou ao desenvolvimento de formulação de 5-ASA/mesalazina, que continua a utilizar as bactérias do cólon para libertar a molécula activa mas sem sulfapiridina.

Existe outros aminossalicilatos como a olsalazina e a balsalazina que utilizam moléculas transportadoras inertes unidas ao 5-ASA por 1 ligação azotada (Olsalazina) ou duas ligações azotadas (Balsalazina) e outras com revestimento que permitem uma libertação controlada de 5-ASA, de forma retardada ou prolongada. O tipo de formulação destes últimos pode ser em microgránulos ou revestimento de resina, gastroresistentes (Eudagrit). Este último dissolve-se em diferentes valores de pH, permitindo assim a libertação de mesalazina, com  $\text{pH} > 6$ , no íleon (Eudagrit L) ou, com  $\text{pH} > 7$  no íleon distal e cólon (Eudagrit S) (Peixe B. et al, 2007).

As formulações rectais de mesalazina são mais eficazes no tratamento da colite distal. Os supositórios alcançam os últimos 15-20 cm da mucosa rectal e os clisteres atingem o ângulo esplénico

O mecanismo de acção dos aminossalicilatos consistem na inibição da cascata de ácido araquidónico e produção de radicais livres de oxigénio, inibem também a função dos linfócitos e dos monócitos assim como a produção de imunoglobulinas. Recentemente constatou-se que a sulfasalzina inibe ainda a produção de IL-1 e do factor nuclear NFK $\beta$ .

Os aminossalicilatos são neste momento a primeira opção terapêutica para induzir a remissão na CU e DC leve a moderada e para manter a remissão na CU, ainda não está claro, se são mesmo úteis para manter a remissão na DC (*Fauci AS et al, 2008; Sutherland L et al, 2000; Sutherland L et al, 2002*).

Os corticoides representam o suporte principal da terapêutica aguda das formas moderadas, severas e fulminantes da CU e das formas activas, moderadas e severas da DC, induzindo remissões de 60-70% em comparação com os 30% de resposta ao placebo (*Freitas Diniz, 2002; Fauci AS et al, 2008*). Não demonstram qualquer eficácia na manutenção da remissão da DII. Os corticóides podem ser administrados sob a forma oral (prednisona e prednisolona), parental (hidrocortisona e metilprednisolona) e rectal ( valerato de betametasona; propionato de beclametasona e metasulfobenzoato de prednisolona), estes últimos, têm eficácia demonstrada na formas distais da DII, têm uma menor biodisponibilidade sistémica e podem ser administrados sob a forma de clisteres de retenção, espuma ou supositórios. O Budesonido é um novo corticoide sintético com uma actividade anti-inflamatória local potente, com efeito sistémico menor que os corticóides convencionais, reduzindo assim

alguns dos efeitos adversos da corticoterapia. O efeito dos corticóides baseia-se na diminuição da permeabilidade capilar, no aumento de neutrófilos que resulta na produção aumentada destes na medula óssea, e da redução da sua saída do leito capilar, reduzem também os eosinófilos circulantes e as células T. Produzem ainda uma inibição da produção e da acção do interferão, da IL 2 e da IL1, inibição da produção de PGS e de leucotrienos, resultantes da inibição da fosfolipase A, redução do efeito da bradicina e serotonina, como o aumento da permeabilidade, redução da produção de anticorpos e há um aumento da estabilidade da membrana dos lisossomas.

Na DII a extrema importância dos mecanismos imunológicos na sua patogenia justificam a utilização dos fármacos imunossupressores e imunomoduladores. Nestes grupos incluem-se as tiopurinas (6-mercaptopurina e azatioprina), metotrexato, ciclosporina, o tacrolimus (FK 506), o infliximab e o micofenolato de mofetil (Freitas Diniz, 2002; Veloso T F et al, 1996; Peixe B et al, 2007). A azatioprina e o seu metabólito formado no fígado 6-mercaptopurina são imunossupressores com início de acção lento, podendo levar cerca de três a 6 meses a exercer efeito, pelo que são considerados mais frequentemente terapêutica de manutenção e não de indução. O seu efeito consiste na inibição da síntese de purinas, depressão da população linfocitária e da infiltração plasmocitária para a lâmina própria e redução da citotoxicidade dependente de anticorpos. Ambos os fármacos são bem tolerados e os efeitos secundários resultantes da administração destes fármacos, além da depressão medular, cujo aparecimento deve ser vigiado, não são significativos. É consensual a sua inocuidade durante a gravidez. A dose inicial de azatioprina é de 100mgr/dia (1-

---

2,5mgr/Kg/dia) e a de 6-mercaptopurina é de 50 mgr/dia (1,5mgr/kg/dia) (Freitas Diniz, 2002).

Quanto ao metotrexato, este é uma alternativa às tiopurinas no tratamento da DC corticorresistente ou corticodependente, tendo sido demonstrado a sua eficácia na indução da remissão e poupança de corticoesteróides, com dose de 25mg por semana intramuscular ou subcutânea. Não está estabelecida a sua eficácia na CU (Peixe B et al, 2007). O seu efeito consiste na inibição da dihidrofolato-redutase, com consequente diminuição da síntese de DNA. Geralmente é razoavelmente bem tolerado, citando-se algumas reacções, embora raras: náuseas, vômitos (controlados com a administração simultaneamente de ácido fólico), supressão medular, fibrose hepática e pneumonite. Não se pode utilizar em mulheres grávidas.

A ciclosporina é um inibidor potente das células T, via inibição de IL2 com efeito muito mais rápido que as tiopurinas, mas cuja eficácia na DC ainda não é clara, pois estudos controlados não comprovam a sua utilização por via oral e estudos não controlados, atribuem-lhe alguma eficácia por via endovenosa (Peixe B et al, 2007). Na CU as principais indicações à sua utilização são: formas agudas e severas da doença que não respondem à corticoterapia e como fármaco de transição para outro imunossupressor ou cirurgia. Este fármaco não é utilizado como terapêutica de manutenção, dado a sua grande toxicidade.

O Tacrolimus é um imunossupressor com um mecanismo de acção semelhante ao da ciclosporina, embora muito mais potente, tem também associado maior toxicidade. Um estudo recente publicado no American Journal of Gastroenterology, embora retrospectivo e heterogéneo, mostra excelentes

resultados em termos de eficácia e segurança, tanto a curto, como a longo prazo, na utilização deste fármaco no tratamento da CU refractária (corticodependente e corticorresistente) (Peixe B et al, 2007).

O Infliximab é um anticorpo monoclonal antagonista do TNF- $\alpha$  (citoquina importante na patogénese da DC), com benefícios na indução e manutenção da remissão em pacientes com DC moderada a grave, com resposta não satisfatória a terapêutica convencional, e na DC fistulizante (Freitas Diniz, 2002; Peixe B et al, 2007). Na CU o infliximab é utilizado nas formas severas e fulminantes.

Recomenda-se uma dose de 5mg/kg, em ifusão contínua iv num regime de indução as 0, 2,6 semanas, seguindo-se um esquema de manutenção na mesma dose de 8-8 semanas (AGAIT, 2006). Esta dose pode ser aumentada para 10 mg, ou então pode-se alterar o esquema de administração, com a mesma dose, para de 6 em 6 semanas, ou de 4 em 4 semanas nos doentes em que a indução é alcançada, mas pouco tempo depois a perdem (AGAIT, 2006). Quando uma resposta não é alcançada ao final da 14ª semana, o tratamento deve ser suspenso pois é improvável que se vá obter qualquer resposta (AGAIT, 2006). O tempo de remissão é curto, geralmente dura 8-12 semanas e este fármaco deve-se associar a terapêutica de manutenção como a azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato. Tal como os restantes agentes imunossuppressores, confere um risco aumentado de desenvolvimento de Linfoma, o qual deve ser sempre discutido com o paciente antes de iniciar um imunossupressor (AGAIT, 2006). O infliximab está contra-indicado na infecção clinicamente activa, bem como na insuficiência cardíaca congestiva (classe II e IV) e na doença desmielinizante (AGAIT, 2006).

O micofenolato de mofetil é um imunossupressor que é utilizado principalmente no transplante de órgãos. Tem demonstrado uma eficácia semelhante a azatioprina na DC e na CU ainda não existem dados sobre a sua utilidade clínica. Pode ser uma alternativa para os doentes intolerantes aos análogos da purina e ao metotrexato. Geralmente na sua dose habitual de 15 mgr/dia, é bem tolerado, embora possam surgir alguns efeitos secundários nomeadamente a diarreia, os vómitos, leucopénia e infecções oportunistas *(Freitas Diniz, 2002)*.

Ao longo de várias décadas tem aumentado a evidência do papel das bactérias na patogénese da DII. Mas, como se desconhece o papel das bactérias e/ou os seus produtos na etiopatogenese da DII, podendo actuar como permutadores do processo inflamatório, ou como promotores da lesão, têm sido realizados vários estudos sobre o benefício dos antibióticos nesta patologia, nomeadamente da ciprofloxacina. No entanto, continua controverso o papel dos antibióticos, nomeadamente a ciprofloxacina, como adjuvante na terapêutica com corticóides e salicilatos na fase aguda da CU. A maioria dos estudos controlados não evidenciaram efeitos benéficos da antibioticoterapia na CU activa, ou como terapêutica de manutenção *(Freitas Dinis, 2002)*.

Na DC, o metronidazole na dose 30 mgr/kg dia tem eficácia superior ao placebo, postula-se também a sua utilização na DC peri-anal e na profilaxia das recidivas pós operatórias. A ciprofloxacina, na DC tem-se mostrado como alternativa ao metronidazole e também tem demonstrado efeitos benéficos na DC fistulizante perianal, usada isoladamente ou então em associação com o metranidazole.

Após abordagem dos diferentes fármacos resta fazer uma breve síntese de como utilizá-los consoante se trate de CU ou DC e a respectiva gravidade.

Na **CU de actividade ligeira** e com colite extensa os aminossalicilatos são a primeira escolha, devem-se iniciar com dose de 4g/dia. Quanto à escolha da formulação esta dependerá sobretudo da experiência do clínico, dos custos e localização das lesões. Nos casos em que não se obtiver remissão com estes fármacos deve ser considerado o uso de corticosteróides em doses de 40mg/dia. Se não houver resposta a corticoterapia deve-se reavaliar a situação de forma a excluir uma não adesão a terapêutica, um falso diagnóstico ou então infecções intercorrentes. Nos casos de colite esquerda, os aminossalicilatos também são a primeira opção terapêutica, embora a administração deva ser feita preferencialmente por via rectal (sупositórios são mais eficazes nas proctites e os clisteres nas formas mais extensas). Nos casos em que a via rectal não é tolerada pelo doente deve-se utilizar a oral, embora com eficácia menor. A dose de 5-ASA de aplicação tópica é 1g/dia ao deitar. Nos doentes em que não há resposta ao tratamento tópico após 2 a 4 semanas deve-se considerar o uso de corticóides tópicos. Uma vez obtida a remissão clínica a terapêutica de manutenção com aminossalicilatos constitui a primeira linha terapêutica. Normalmente utiliza-se a mesma dose que foi usada para a indução ou então 50% desta.

Na **CU moderada com actividade extensa** o pilar do tratamento assenta nos aminossalicilatos e corticóides orais, complementados ou não, com terapêutica tópica. A dose de aminossalicilatos usada deve ser superior a 2gr/dia, dado que a resposta a estes fármacos é dose dependente. Quanto a dose de corticoterapia esta deve ser entre 20-60mg/dia de prednisolona,



Recomenda-se iniciar com doses de 40mg/dia matinais até a resolução da sintomatologia, geralmente 1 mês, reduzindo-se de seguida a dose no decorrer de 8 semanas cerca de 5- 10mg/semana até os 20 mg e de seguida 2,5-5mg/semana até à suspensão (Kornbluth A et al, 2004; Carter Mj Lobo AJ et al, 2004). No caso de haver recidiva no decorrer da redução da corticoterapia, se esta ocorrer nas primeiras 6 semanas após a suspensão completa da corticoterapia ou se houver mais de 2 recidivas ano tem indicação para terapêutica complementar. Nestes casos as opções terapêuticas podem ser imunossuppressores clássicos, como a 6-mercaptopurina ou a azitioprina, ou então imunomoduladores como o infliximab (Peixe B et al, 2007).

Na **CU distal com actividade moderada** um dos esquemas de tratamento sugerido é o início da terapêutica com mesalazina 3g/dia combinada com enemas de 5-ASA, 1-4g/dia ao deitar (Peixe B et al, 2007). Deve-se reavaliar ao fim de 4 semanas, se há resposta à terapêutica, esta deve ser mantida até à completa resolução da sintomatologia e depois retomar o esquema de manutenção. Se não houver qualquer resposta à terapêutica podem ser propostos três esquemas terapêuticos, em que a opinião do doente tem valor na escolha de um deles: aumentar a dose de 5-ASA oral para 4-6g/dia e manter terapêutica tópica com 5-ASA; aumentar a dose de 5- ASA oral para 4-6 g/dia e acrescenta um enema com 5-ASA de manhã; aumentar a dose de 5-ASA oral e utilizar um corticóide na forma de enema, como por exemplo o budesonido na dose de 3mg/dia ao deitar (Peixe B et al, 2007). Caso após 4 semanas não ocorrer melhoria ou ainda haver agravamento deve-se iniciar corticoterapia oral (prednisolona 40-60mg/dia) (Peixe B et al, 2007).

Os doentes com **CU com actividade grave e fulminante** devem ser internados e avaliados clinicamente, tal como a nível laboratorial e radiológico de forma a diferenciar os de crise grave e os de crise fulminante, pois o tratamento varia consoante a situação clínica. Nos casos de CU grave deve-se iniciar terapêutica com corticóides endovenosos (hidrocortisona -100mg de 8/8 h ou prednisolona-30mg de 12/12 h ou metilprednisolona -16-20mg de 8-8 h), embora alguns autores sugiram que estes pacientes, se tolerarem a sintomatologia e vigiados constantemente, podem realizar corticoterapia oral em casa (Kornbluth A et al, 2004). Estes doentes devem ser acompanhados de uma forma intensiva com monitorização clínica, laboratorial (hemograma, Vs, PCR, ianograma, albumina sérica, transaminases) e radiológica (RX simples do abdómen), a cada 24 a 48 horas. É também importante realizar coproculturas de forma a excluir a toxina de *Clostridium difficile* (Kornbluth A et al, 2004; AGAIT, 2006). A alimentação oral com dieta ligeira com baixo teor de resíduos deve ser mantida sempre que possível, nos casos em que não é possível pode iniciar-se alimentação parentérica por via endovenosa periférica por 7 a 10 dias (Koretz RL et al, 2001). Quando os doentes não apresentam resposta à corticoterapia num período de 7-10 dias para a CU grave deve-se colocar a hipótese de ciclosporina ev na dose de 2-4mg/kg/dia até 7 dias terapêutica cirúrgica (proctectomia total) e mais recentemente o infliximab, embora os estudos ainda sejam controversos sobre os benefícios deste último (Peixe B et al, 2007). Nos casos de CU fulminante muitos autores defendem a administração de ciclosporina, em igual posologia, ou então terapêutica cirúrgica.

Nos doentes com **DC de actividade ligeira** a terapêutica usada para a indução varia consoante a localização. Assim na doença localizada ao ileon

e/ou cólon ascendente a terapêutica poderá ser efectuada com budesonido 9mg/dia durante 6 a 8 semanas. Quando se obtém remissão inicia-se esquema de manutenção, nos casos em que remissão não é alcançada deve-se tratar a doença como sendo de actividade moderada considerando-se a utilização de corticoterapia sistémica e imunossuppressores. Na doença localizada no cólon restante, a utilização de sulfassalazina na dose de 4g/dia durante 16 semanas mostrou eficácia. Nos casos em que não se obtém remissão deve-se passar a tratar a doença como DC de actividade moderada.

Como terapêutica de manutenção a antibioterapia e o budesonido não demonstraram benefícios pelo que não são utilizados. Nos casos em que a remissão foi obtida com mesalazina, esta poderá ser usada como terapêutica de manutenção em igual dosagem, embora a eficácia seja questionável, tal como acontece na sua utilização na remissão (*Karen L et al, 2004*). A utilização na doença localizada ao ileon, parece trazer um benefício marginal (*Karen L et al, 2004*). Se há recidiva num período inferior a um ano poderá utilizar-se um imunossupressor, se ocorrer após um ano, poderá colocar-se a hipótese de não medicar, quando ocorre recidiva após remissão obtida com corticóides sistémico a manutenção deverá ser efectuada com um imunossupressor.

A alternativa de não usar terapêutica de manutenção na doença ligeira é razoável (*Travis SPL et al, 2004*), mas é de extrema importância os pacientes, caso forem fumadores, suspender o tabaco.

Nos doentes com **DC de actividade moderada a grave** os corticóides têm sido considerados terapêutica convencional de primeira linha na indução da remissão, mas não são eficazes na sua manutenção. Nos doentes corticodependentes ou refractários a esta terapêutica deve ser considerada a

introdução de imunossupressores e imunomoduladores, mais frequentemente a azatioprina/6-mercaptopurina e o infliximab. Como terapia de manutenção é de grande valor a suspensão tabágica, caso o doente seja fumador e ainda não tiver suspenso no início de tratamento. Uma metanálise de 5 ensaios randomizados controlados avaliando doentes com DC quiescente, a utilização de Azatioprina permitiu obter manutenção em 67% dos doentes, quando comparados com os 52% de manutenção obtida com placebo (Pearson DC et al, 2000). Quanto a duração do tratamento com as tiopurinas é um assunto ainda em debate. Um estudo realizado recentemente demonstrou que doentes que suspendem azatioprina antes dos 42 meses de tratamento têm taxas de recidiva de 21,3% quando comparadas com 7,9% de taxa de recidiva dos doentes que mantêm a terapêutica (Lemann M et al, 2005). O metotrexato, numa dose de 15mg/semana, também tem demonstrado eficácia na manutenção da remissão em 2/3 dos doentes ao final de um ano de utilização (Feagen BG et al, 2000; Lemann M et al, 2000). O metotrexato utiliza-se como fármaco de manutenção, nos casos em que foi utilizado como indutor da remissão. Outro fármaco cujos estudos indicam que tem benefícios na manutenção é o infliximab. Em 1999 Rutgeers e cols (1999) publicaram um ensaio randomizado, duplamente cego, multicêntrico em que foi avaliada a eficácia e segurança do infliximab, na manutenção da remissão da DC, o qual demonstrou uma manutenção da remissão em 52,9% dos doentes em comparação com os 20% obtidos com placebo, isto ao final de 44 semanas.

Posteriormente um ensaio multicêntrico alargado publicado por Hanauer e cols (2002), comprovou a superioridade do infliximab, na manutenção da remissão, quando comparada com o placebo. Quanto aos compostos 5-ASA

ainda não está claro se são úteis para manter a remissão na DC (Fauci AS et al, 2008).

As fístulas anais são uma complicação frequente da DC, se são simples e é o primeiro episódio num doente com DC em remissão o tratamento de escolha é antibioterapia com ciprofloxacina isolada ou associada ao metronidazole, mas, não devem ser usadas por longos períodos, pelo que uma alternativa a este tratamento é a fistulotomia. Quando já não é o primeiro episódio e estamos perante um doente com doença crónica activa corticodependente, a azatioprina é o fármaco de escolha, ao qual se pode adicionar o infliximab. Nos casos de fístulas anais complexas, num primeiro episódio num doente em remissão deve-se utilizar antibiótico, mas caso este não resolva, colocar um Seton de drenagem. Nas fístulas complexas em doentes com DC crónica activa ou corticodependente, com episódios repetidos de fístulas, poderá-se utilizar como terapêutica de primeira linha o infliximab, caso não se tenha obtido benefícios com a azatioprina e se pretenda um efeito rápido, ao qual se adiciona a colocação de um Seton (Peixe B et al, 2007).

Com a introdução da terapia biológica particularmente o infliximab, foi adicionada as possíveis terapêuticas uma poderosa ferramenta para o tratamento da DC. Esta nova terapia trouxe a esperança de uma possível alteração da história natural da doença, mas a dúvida que se levanta é em que fase da história natural da doença esta terapêutica deve ser usada. Estes antagonistas do TNF têm a capacidade de controlar os sintomas da doença rapidamente bem como curar a mucosa, levantando a possibilidade de benefícios na utilização precoce. Então os investigadores têm começado a testar o conceito de abordagem descendente na utilização da terapêutica

biológica -“Top Down”-, em que esta se inicia precocemente, ao contrário do que acontece na abordagem tradicional -“ Step up”-, em que a terapêutica biológica só é utilizada após falha nas terapêuticas de primeira linha nomeadamente os corticóides (Panaccione R. et al, 2007).

Hommes *et al* (2005) apresentaram recentemente os resultados de um estudo em que 129 doentes com DC moderada a grave, não tratados anteriormente com corticóides sistémicos, nem imunomoduladores, nem com terapia biológica foram randomizados para tratamento utilizando quer a abordagem tradicional “Step Up” quer a nova abordagem “Top down”. Na abordagem “step-up”, os doentes foram tratados com esteróides como terapêutica de primeira linha e os imunomoduladores foram adicionados nos pacientes que exigiam ciclos repetidos de corticoterapia ou se tornaram dependentes de esteróides. Quando estas intervenções terapêuticas falhavam o infliximab era acrescentado. Na abordagem de “Top Down”, os doentes receberam infliximab como um esquema de 3 doses indução (infliximab 5 mg / kg; 3 infusões, nas semanas 0, 2, e 6), junto com azatioprina e, em seguida, foram tratados com infliximab quando os sintomas recorreram ou pioraram. Esteróides sistémicos só foram adicionados nos doentes que não responderam à combinação de infliximab e azatioprina. Embora a metodologia utilizada neste estudo levante algumas críticas, este permitiu tirar algumas conclusões, em relação a estas modalidades terapêuticas. Assim a utilização precoce da terapêutica biológica melhorou a resposta à terapêutica, reduziu a necessidade de corticoterapia e talvez se possa considerar que altera a história natural da doença. Um argumento forte para a possibilidade da abordagem “top Down” alterar a história natural da doença são a análise e comparação dos resultados

dos exames endoscópicos realizadas com estes dois tipos de abordagem terapêutica (Rutgeerts P et al, 2006). Assim, dos 44 pacientes avaliados após 2 anos, houve uma diferença significativa na taxa de cicatrização da mucosa, conseguida em 71% dos doentes do grupo com abordagem “Top Down”, comparativamente com os 30% do grupo na abordagem “step-up”.

A terapêutica biológica está associada a altos custos e provavelmente ainda não se conhece completamente a toxicidade destes agentes, especialmente a longo prazo (Panaccione R. et al, 2007). Embora, os estudos apontem para que abordagem “top down”, tenha evidenciado em alguns casos maiores resultados, até à data, o uso de infliximab como agente de 1ª linha na DC com actividade moderada a grave ainda não está indicando. Aguardam-se estudos futuros que possam dar respostas a estas e outras questões relacionada com a terapêutica biológica. E assim, recomenda-se que esta terapêutica seja aplicada em grupos de pacientes seleccionados.

## 1.1.2) Suporte Nutricional

A malnutrição sempre foi uma das características dos doentes com DII, essencialmente da DC em fase activa, pelo que a utilização de uma nutrição adequada, consoante o tipo e gravidade da doença, trará benefícios para estes doentes. Embora na fase aguda da doença a desnutrição esteja presente em mais de 50% dos doentes com DII, principalmente com DC, na fase de remissão hoje é rara a existência de desnutrição calórico-proteica. Um estudo caso-controle realizado em Portugal em 78 doentes com DC, demonstrou que a presença de IMC<19 (indicador de desnutrição de acordo com os critérios de OMS) ocorre em menos de 5% dos doentes (Sousa Guerreiro et al, 2006), isto poderá

ser resultado do melhor controlo da actividade da doença com a utilização mais frequente de imunomoduladores, permitindo que alguns doentes permanecessem durante menos tempo com corticoterapia. Embora haja diversos artigos que sugerem que padrões dietéticos específicos podem estar envolvidos na etiopatogenia da DII, não existem até a data estudos que permitam concluir que uma dieta específica possa impedir o desenvolvimento de DII, ou a sua reactivação (Cashman K.D et al, 2003).

Assim, aos doentes com DII em remissão deve ser recomendada uma dieta diversificada, tal como a população em geral, com um aporte energético de 25-30 Kcal/kg/dia, equilibrada de forma a não excluir qualquer alimento específico (Peixe B et al, 2007). Nos casos de doença estenosante ou durante períodos de diarreia, deve-se recomendar, embora não existam evidências publicadas, uma dieta pobre em resíduos.

Nos casos de DC com envolvimento do intestino delgado deverá ser dado um suplemento vitamínico, com especial atenção ao ácido fólico, vitamina D, bem como ao cálcio, de forma a evitar o aparecimento da doença óssea, que continua sendo uma das complicações frequentes da DC (Lochs H et al, 2006). A dose de  $\text{Ca}^+$  diário recomendada é de 1500mg, caso a ingestão dietética não for suficiente fazer suplemento oral, e a de vitamina D é 800 UI/dia (Peixe Bruno et al, 2007). Nos doentes de envolvimento do íleon terminal, ou submetidos a resecção desse mesmo segmento é importante realizar suplemento de B12 (mensal ou de 2-2 meses) e os níveis séricos deverão ser avaliados, pelo menos, anualmente (Carter MJ et al, 2004). Todos estes suplementos têm como objectivo evitar algumas das complicações futuras da DII, embora a utilização



profilática, de forma a prevenir o aparecimento de uma determinada complicação, ainda não esteja demonstrada.

Quanto à utilização da nutrição entérica na DII, os dados da literatura sugerem que esta poderá ter um papel importante na DC activa não fistulizante, embora a probabilidade de resposta seja menor do que com a utilização de corticóides (Peixe B et al, 2007). Uma revisão Cochrane publicada recentemente em que foram analisados 4 ensaios incluindo 130 doentes com DC activa tratados com nutrição entérica e 123 tratados com corticoterapia, confirmou dados de metanálises anteriores, demonstrando que a probabilidade de um doente entrar em remissão com nutrição entérica é de 53-70% após 3 a 6 meses, enquanto a taxa de resposta com a utilização de corticóides é superior a 80% (Zachos M et al, 2001). O mesmo estudo demonstrou que a localização cólica não é um factor de não resposta à nutrição entérica e que o período de remissão é semelhante com um ou outro tipo de terapêutica. Não há evidências publicadas que demonstrem eficácia da nutrição entérica na CU (Lochs H et al, 2006). Actualmente uma das opiniões defendidas é que a nutrição entérica não deve ser a primeira opção terapêutica na DC activa, excluindo-se os casos de doença pediátrica. Mas a nutrição entérica não deve ser esquecida e nos doentes com DC activa e com desnutrição moderada a grave, ou com doença estenosante poderá ser prescrita juntamente com outra tipo de terapêutica farmacológica ou cirúrgica (Lochs H et al, 2006) . Outra indicação para a utilização deste tipo de nutrição é nos doentes com DC com contraindicação ou recusa à corticoterapia.

No que se refere à nutrição parentérica está apenas indicada quando existe uma contra-indicação à nutrição entérica, como é o caso da doença

obstrutiva, ou então nos casos de fístulas entéricas altas e complexas (Lochs H et al, 2006).

### 1.1.3) Suporte Sintomático

Eventualmente poderá haver necessidade de administração de certos fármacos para alívio sintomático. Os antiespasmódicos e os anticolinérgicos, não se devem usar com regularidade dado o risco de megacolon tóxico.

Outros dos fármacos que poderão ser usados são os antidiarreicos como a loperamida e o difenoxilato com atropina. O acetaminofeno no contexto das artralgias e evitar o uso de AINE's. Usar em ciclos de 12 semanas durante um ano difosfonato (2 semanas) + Cálcio (10semanas), para a profilaxia da dismenineralização óssea. Na anemia usar Ferro oral (100mg/d) ou eritropoietina (Joseph, B e al, 2000; Freitas Diniz, 2002).

### 1.1.4) Indicações cirúrgicas

Os doentes com DII, além do seguimento pela gastroenterologia, devem contar também com o apoio da cirurgia.

Na CU cerca de 50% dos pacientes são submetidos a pelo menos uma cirurgia nos primeiros 10 anos após diagnóstico da doença (Tavarela V F et al, 1996).

As principais indicações cirúrgicas na CU são: doença refractária ao tratamento clínico, doença fulminante, megacolon tóxico, perfuração do intestino grosso, hemorragia maciça do colon, doença extraintestinal, obstrução do intestino grosso, profilaxia do CCR e displasia do CCR (Freitas Diniz, 2002; Tavarela V F et al, 1996).

No que se refere á DC, a maioria dos doentes requerem, ao longo da sua vida, pelo menos uma cirurgia. Nos casos em que a doença acomete

somente o cólon a probabilidade de necessitar de uma cirurgia é de 50%, esta probabilidade aumenta para 80%, quando a doença afecta o intestino delgado (Fauci AS et al, 2008) . As principais indicações cirúrgicas, quando a doença afecta o intestino delgado, são: estenose e obstrução refractárias ao tratamento clínico, hemorragia maciça, fístula refractária e abscesso. Se a doença afectar cólon e recto as indicações são: doença refractária ao tratamento clínico, doença fulminante, doença perianal refractária ao tratamento clínico, fístula refractária, obstrução do intestino grosso profilaxia do cancro e displasia do cancro do cólon (Freita Dinis, 2002).

## 12) PROGNÓSTICO

A melhoria do prognóstico, a curto e longo prazo, deverá ser uma das finalidades da terapêutica.

Têm sido muitas as dificuldades sentidas no estudo do prognóstico da DII. Os vários estudos realizados nesta área têm resultados muito díspares, facto que poderá resultar das diferentes definições dos critérios utilizados e das diferentes metodologias utilizadas nos vários estudos.

O curso da DII é crónico, é recorrente, com períodos de remissão e recidiva.

Na CU a maioria dos doentes têm episódios intermitentes da doença, mas a duração da remissão varia consideravelmente desde algumas semanas a muitos anos. A melhoria espontânea a curto prazo ( 1 a 2 meses) varia de 20 a 60% dos casos nos vários estudos (Veloso Tavares F.,1996). A evolução do tipo crónico contínuo, em que a actividade se mantém mesmo com a terapêutica médica, ocorre em 15 a 20 % dos casos no primeiro ano, baixando a partir do

quinto ano de doença para 10% ou até mesmo 5%, em apenas 1% dos casos a doença mantêm-se sempre em actividade ao fim de 5 anos (Langholz E. et al 1996). A extensão da doença determina em parte a sua severidade, verificando-se uma evolução mais severa nos doentes com colite extensa ou total. Ao contrario do que acontece na DC, na CU a evolução da doença pode ser interrompida pela realização de proctoclectomia. O risco de colectomia é maior nos primeiros 5 anos e ronda os 7,5% (Langholz E. et al 1994; Henriksen M. et al 2006)

No estudo de *Henriksen et al* (2006) apenas uma minoria dos doentes tiveram sintomas que afectaram as actividades da vida diária, nos 5 anos após o diagnóstico da doença.

O prognóstico da CU também varia com a idade do doente aquando do início da doença. Assim, nos adolescentes há uma tendência aumentada para o atingimento total do cólon, para a primeira crise ser grave e para uma maior taxa de colectomia. Em indivíduos com idade superior a 50 anos quando a doença se inicia verifica-se que a primeira crise é frequentemente grave, mas as formas totais são menos frequentes e os períodos de remissão são mais longos (Spiro HM. et al, 1993).

A morbidade e mortalidade da CU têm vindo a diminuir ao longo das décadas. Uma das explicações para que isto aconteça foi a introdução da corticoterapia e da terapêutica de manutenção com aminosalicilatos. Actualmente a mortalidade é inferior a 2% (Freitas Dinis, 2002).

No que se refere à DC o seu curso clínico é marcado por anos de recidivas, seguidos de anos de completa remissão.

Entre os doentes inicialmente sem actividade, sofrem recidiva 20% a 30% ao fim de um ano e 35% a 50% ao fim de 2 anos (Meyers S., 1991). Um estudo

de base populacional, mostrou pelo menos uma recidiva nos primeiros 5 anos em 95% dos doentes com tratamento adequado e em 100% dos doentes após 10 anos de doença. O mesmo estudo também demonstrou uma diminuição do risco de actividade contínua ao longo dos primeiros 10 anos de doença 25% nos primeiros 5 anos e 20% no décimo ano.

Uma das características apontadas mais firmemente como determinante no curso da doença é a localização das lesões.

Quanto à necessidade de cirurgia no decorrer da doença, alguns estudos demonstraram que pelo menos metade dos doentes foram submetidos a cirurgia abdominal (*Dirks E. et al, 1989; Harper HP. Et al 1987*). Quanto menor for a idade de início da doença, maior a probabilidade de recurso a cirurgia.

*Dirks et al (1989)* verificaram uma diminuição da recidiva sintomática nos doentes submetidos ao tratamento cirúrgico, quando comparados com os doentes submetidos a tratamento farmacológico, tanto a curto como a longo prazo, na doença de localização cólica e ileo-cólica. A recorrência da doença após cirurgia é elevada (*Freitas Diniz, 2002*).

A mortalidade na DC é considerada seis vezes ou mais superior à mortalidade na população em geral (*Ekbowm A. et al, 1992*). A mortalidade é maior nos casos em que a doença se inicia em idades mais jovens e é maior nos primeiros 3 a 5 anos da doença. Resulta essencialmente de complicações cirúrgicas, sépsis, mal nutrição e embolia pulmonar (*Veloso Taveira F. et al 1996; Shapiro William et al, 2006*).

### 13) QUALIDADE DE VIDA E DII

A medição da qualidade de vida relacionada com saúde tem sido intensamente estudada nos doentes com DII. Esta patologia está associada a uma sintomatologia com recorrência frequente, associada a vários internamentos, intervenções cirúrgicas e efeitos secundários da terapêutica, com consequentes alterações psicológicas, o que leva a uma redução acentuada da qualidade de vida relacionada com a saúde. As melhorias nas terapêuticas médicas e cirúrgicas levou a que estes doentes tivessem uma esperança de vida quase normal, pelo que os aspectos relacionados com a qualidade de vida tornam-se importantes no sucesso do tratamento (Eisen, GM et al, 1996). Para a avaliação da qualidade de vida nestes doentes tem sido usado o “*Questionário da Doença inflamatória intestinal*”, que foi desenvolvido pela Universidade de MacMaster, no Canada (Magro F et al, 2007; Fauci AS et al, 2008) e inclui 32 itens que avaliam a função global, os sintomas sistémicos e intestinais, as limitações funcionais e sociais e o estado emocional. Quando comparados com a população em geral os doentes com DII têm redução da qualidade de vida nas 6 categorias (Fauci AS et al, 2008) . A validade deste questionário é suportada pela sua forte correlação com a escala do doente, dos familiares e dos médicos (Eisen, GM et al, 1996), com outras medidas de bem estar físico e emocional e com índices de actividade da doença (Van Hees, P et al, 1980). Mas este não é único método usado na avaliação da qualidade de vida, existem assim alguns outros como por exemplo, “*Quality of Well Being Scale*”(QWB) a primeira escala que avaliou a qualidade de vida nestes doentes, o *SF-36*, entre outras.

## 14) CONCLUSÃO

O número de doentes com DII tem aumentado de uma forma “galopante” nos últimos anos. Os dados estatísticos demonstram um aumento acentuado nos países do hemisfério sul, embora continue a ser mais prevalente nos países do hemisfério norte, o que pode ser justificado pela ocidentalização do estilo de vida dos habitantes dos países mais pobres. Vários estudos têm confirmado a associação da DII a estratos sócio-económicos mais altos e do tabaco ao desenvolvimento de CU. Estudos sobre outros factores como apendicectomia, contraceptivos orais e dieta, ainda não são totalmente conclusivos, pelo que se aguardam estudos futuros nesta área. A causa exacta desta doença continua desconhecida, embora os avanços que se têm verificado nos últimos anos nos meios de investigação sugiram uma hipótese para o desenvolvimento desta doença, na qual factores endógenos e exógenos actuariam sobre um indivíduo geneticamente predisposto, gerando um estado de disfunção imunológica. Também se têm verificado avanços nos meios auxiliares de diagnóstico desta doença com a introdução de novos meios e aperfeiçoamento dos já existentes.

Dado o risco que estes doentes têm para o desenvolvimento de neoplasias, devem ser aplicados programas de vigilância, de forma a fazer um diagnóstico precoce das neoplasias.

Na viragem do século assistiu-se a uma profunda mudança na estratégia terapêutica devido à introdução de terapêutica biológica como o infliximab, que trouxe grandes benefícios, principalmente na DC grave, ajudando na melhoria rápida dos sintomas e das lesões, bem como na cicatrização das fístulas. A introdução do infliximab e novos análogos, bem como do budesonido, o qual

permitted to decrease the secondary systemic effects of corticotherapy, significantly improving the quality of life of patients with IBD. Although, it has already been perceived that the early introduction of immunomodulators and biological therapy brings benefits in this field, it remains to be known, the exact moment of the introduction of these therapies, as well as the long-term effects of their introduction in an early phase.

Pelo que, no futuro, a realização de mais estudos nesta e em outras áreas, poderão trazer alterações na história natural e resolver muitos dos enigmas que marcam esta patologia.



## 15) BIBLIOGRAFIA

- Aadland, E., Schrumpf, E., Fausa, O., et al., 1987, 'Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study.', *Scand J Gastroenterol* , 22:655-64
- Aladrén, B.S., Gassoul, M.A & Gomollón, F., 2007, 'Epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales. Factores ambientales internos e externos en su patogenia'. In: Gassoul, M, Gommolón, F., Hinijosa, J, Obrador, A. (Eds), Enfermedad inflamatoria intestinal. GETECCU. Aran, Madrid; 29-50 .
- American Gastroenterological Association Institute technical (AGAIT), 2006, 'Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and infliximab in Inflammatory bowel disease'. *Am J Gastroenterol* ,130:940-987
- Askling J., Dickman, P.W., Karlen, P., Brostrom, O., Lapido, A., Lofeborg R. & Ekblom, A., 2001, 'Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based study', *Lancet*, 357(9252):246-7.
- Barnich, N. & Darfeuille-Michaud, A., 2007, 'Role of bacteria in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease', *World J Gastroenterol* ,13(42): 5571-5576.
- Bernstein, C. N., Boult, I. F. Greenberg, H. M. Vann der Puttn, W., Duffy, G & Grahame, G. R., 1997, 'A prospective randomized comparasion between small bowel enterolclysis and small bowel follow-throught in Chron`s disease.', *Gastroenterology*, 113:39-398.
- Bernstein, CN., Blanchard, JF., Kliever, E. & Wajda, A., 2001, 'Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study.', *Cancer*, 91: 854-862
- Bernstein, CN., Blanchard, JF., Rawsthorne, P. & Yu, N., 2001, 'The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study', *Am J Gastroenterol.*, 96:1116-1122
- Bernstein, CN., Shanahan, F. & Weinstein, WM.,1994, 'Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis?', *Lancet*, 343:71-74.
- Bodily, K.D., Fletcher, J. G.,Solem, C.A.,Fidler, J.L., Barlow, J.M., Bruesewitz, M.R., McCollough, C.H., Sandborn, W. J., Loftus, E.V. Harmsen, W.S. & Crownhart, B.S., 2006,

- 'Chron`s disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT enteropathy-correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation.,' *Radiology*, 238;505-516.
- Bousset, X., 2006, 'Serologic markers in inflammatory bowel disease', *Clin Chem*.
  - Boyko, EJ., Koepsell, TD., Perera, DR.. & Inui, TS., 1987, 'Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers.' *N Engl JMed*, 316(12):707-10.
  - Brentnall, TA., Haggitt, RC., Rabinovitch, PS., et al. 1996, ' Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis.', *Gastroenterology*
  - Broome, U., Lindberg G. & Lofberg R., 1992, 'Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. A risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy. ', *Gastroenterology* .
  - Broome, U., Lofberg, R., Veress, B. & Eriksson, LS., 1995, 'Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Evidence for increased neoplastic potential.', *Hepatology*, 22: 1404.
  - Cadigan, KM. & Liu, YI., 2006, 'Wnt signaling: complexity at the surface.', *J Cell Sci*, 119: 395-402 .
  - Calkins, BM., 1989, 'A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease.', *Dig Dis Sci*, 34(12):1841-54.
  - Cario E , 2005, 'Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2', *Gut*, 54(8):1182-93.
  - Carter, M. L. AJ. & Travis, SP., 2004, 'Guidelines for de management of inflammatory bowel disease in adults.', *Gut*, 53 (Suplement V)
  - Carter, MJ., Lobo, A. & Travis, SPL., 2004, 'Guidelines for de management of inflammatory bowell disease in adults.', *Gut APAgrR*
  - Cashman K.D. & Shanahan F., 2003, 'Is nutricion an aetiological factor for inflammatory bowel disease?', *Eur J. Gastroenterol Hepatol*, 15:607-13

- Choi, PM, Nugent, FW., Schoetz, DJ., Silverman, ML. & Haggitt, RC., 1993, 'Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis.' *Gastroenterology*, 105:418-24.
- Clayton, TH., Walker, BP. & Stables, GI. , 2006, 'Treatment of chronic erythema nodosum with infliximab', *Clin Exp Dermatol.*; 31:823-824
- Connell ,WR., Lennard-Jones, JE., Williams, CB., et al., 1994, 'Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis.' *Gastroenterology*, 107:934-944.
- Connell WR., Lennard-Jones, JE., Williams, CB., Talbot, IC., Price, AB. & Wilkinson, KH,1994, 'Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis.', *Gastroenterology*, 1994; 107: 934-944
- Cosnes, J., Nion-Larmurier, I., Afchain, P., Beaugerie, L. & Gendre, JP., 2004, 'Gender differences in the response of colitis to smoking', *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- Crohn, BB. & Rosenberg, H., 1925, 'The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis', *Am J Med Sci*
- D'Haens, G., Assche, g., Baert, f., & Rutgeerts, P., 2003, ' Imaging the gut in inflammatory bowel diseases: Endoscopy.', In: *Inflammatory Bowel diseases. Eds Jsch Satsangi ,loyd R Sutherland, Churchill Livingstone; 237-253*
- Derby, L.E. & Jick, H., 1998, 'Appendectomy protects against ulcerative colitis.' *BMJ*, 326(7398): 1070
- D'Haens G, Hommes D, Baert F, et al, 2005, 'Mucosal healing is associated with a top down strategy in the treatment of Crohn's disease'. *Gut*, 54(suppl 1):A17.
- Dirks, E., Goebel, H. et al, 1989, 'Clinical relapse of chron's disease under standardized conservative treatment anf after excisional surgery.', *Dig Dis. Sci.*, 34:1832-40
- Draviam, VM, Shapiro, I., Aldridge, B. & Sorger, PK., 2006, 'Misorientation and reduced stretching of aligned sister kinetochores promote chromosome missegregation in EB1- or APC-depleted cells.', *EMBO J* , 25: 2814-2827.

- Duchmann, R., Kaiser, I., Hermann, E., Mayet, W., Ewe, K. & Meyer, K. H. & Büschenfelde, M. Z., 1995, 'Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD)', *Clin Exp Immunol*, 102(3): 448–455.
- Eaden, JA., 2004, 'Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease', *Aliment Pharmacol Ther*, 20 (Suppl. 4): 24–30
- Eaden, JA., Abrams, KR., & Mayberry JF., 2001, 'The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis.' *Gut*, 48:526-535
- Eisen, GM., Farmer, RG., 1996, 'Health-related quality of life in inflammatory bowel disease.' *Pharmaco Economist*
- Ekblom, A., Helmick, C., Zack, M. & Adami, HO., 1990, 'Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study.', *N Engl J Med*, 323:1228-1233
- Evans, PE. & Pardi, DS. , 2007, 'Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Focus on the Musculoskeletal, Dermatologic, and Ocular Manifestations', *MedGenMed.*, 19;9(1):55
- Fauci , AS., Braunwald, E., Kasper, DL., Hauser, SL., 2008 *Harrison's Principles of internal medicine*, McGraw Hill ,
- Feagen, BG., Fedorak, RN., Irvine, EJ., et al, 2000, 'A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Chron's disease.', *North American Chron's Study group Investigators. N Engl J Med*, 342: 1627.1632
- Fodde, R., Kuipers, J., Rosenberg, C., Smits, R., Kielman, M., Gaspar, C., van Es, JH., Breukel , C., Wiegant, J., Giles, RH. & Clevers H, 2001, 'Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability.', *Nat Cell Biol*, 3: 433-438
- Freitas, Diniz, 2002, *Doenças do Aparelho Digestivo*, Astrazeneca, Coimbra.
- Friedman, S., Rubin, PH., Bodian, C., Goldstein, E., Harpaz, N. & Present, DH., 2001, 'Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis.' *Gastroenterology*, 120: 820–6.

- Fuss, IJ. *et al.*, 2004, 'Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical T<sub>H</sub>2 response in ulcerative colitis.', *Journal Clinical Investigation*, 113(10): 1490-1497.
- Garcia Rodriguez, L.A., González Perez, A. & Johansson S., 2005, 'Risk Factors for Inflammatory Bowel disease in General Population.', *Aliment Pharmacol Ther*, 22(4):309-315.
- Gheorghe, C., Pascu O, Gheorghe, L., Dumitri, E., Tantau, M., Vadan, N., Goldis, E., Iacob, S., Dobru, D. & Sanfoi, A., 2004, 'Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study.' *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 16:1153-1159.
- Gillen, CD., Walmsley, RS., Prior, P., Andrews, HA. & Allan RN., 1994, 'Ulcerative colitis and Chrons disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis.' *Gut*, 35:1590-2
- Godet, PD., May, GR. & Shutherland, L. R., 1995, 'Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease.' *Gut*, 37:668-73.
- Groenem, MJ., Moreels, T. G., Orlent, H., Haringsma, J. & Kuipers, E.J., 2006, 'Acute pancreatitis after double-balloon enteroscopy: na old pathogenetic theory revisited as a result of using a new endoscopic tool.' *Endoscopy*, 38, 82-5
- Gyde, SN., Prior P., Allan RN., Stevens, A., Jewell D P., Truelove S., Lofberg R., Brostrom, O. & Hellers G. ; 1988; 'Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres'; *Gut*, 29(2): 206-217
- Halfvarson, J., Bodin, L., Tysk, C., Lindberg, E. & Jamerot, G., 2003, 'Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics; *Gastroenterology.*, 124: 1767 - 1773.
- Hanauer, SB., Feagan, BG., Lichtenstein, GR., et al, 2002, 'Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial.' *Lancet*, 359:1541-1549

- Harper, PH, Fazio, VW, et al,1987, 'The long-term outcome in chron`s disease' 30:174-9
- Harries, AD., Baird, A. & Rhodes, J., 1982, 'Non-smoking: a feature of ulcerative colitis.', *Br Med J (Clin Res Ed)*, 284(6317):706
- Henriksen, M., Jahnsen, J.; Lygren, I.; Sauar, J. ; Kjellevoid ; Schulz, T.; Vatn, MH.; Moum, B., 2006, 'Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population based follow-up study.', *Medscape Gastroenterology*, 12 (7):543-550;
- Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cézard, J P, Belaiche J., Almer, S., Tysk, C., O'Morain, Gassull, M., Vibeke, B., Finkel, Y. & Cortor, A., 2001, 'Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.', *Nature*, 411, 599-603.
- Itzkowitz, SH. & Harpaz, N. ,2004, 'Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases'. *Gastroenterology* , 126: 1634-1648
- Itzkowitz, SH. & Present DH., 2005, 'Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease.', *Infl amm Bowel Dis*, 11: 314-321.
- Jess, T. Riis, L., Vind, I., Winther, K.V. Borg, S., Binder, V., Langhoiz, E., Thomsen, O.O. & Munkholm P., 2007, 'Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark.' *Infl amm Bowel Dis*, 13:481-9,
- Karen, L. & Lichtenstein G .,R.,2004, 'Colorectal cancer in inflammatory bowel disease?', *Current*, 20(1):43-48
- Karlen, P., Lofberg, R., Brostrom, O., Leijonmarck, CE., Hellers, G. & Persson, PG., 1999, 'Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study.' *Am J Gastroenterol*, 94 :1047-52
- Karlinger, K., Gyorke, T. Mako, E., & Tarjan, Z., 2000, 'The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease'. *Eur J Radiol*, 35:154-67.
- Kayser, K., Probst, F., Gabius, HJ. & Mueller, KM., 1990, 'Are there characteristic alterations of lung tissue associated with Crohn's disease'. *Path Res Pract*, 186: 485-490
- Kirsner Joseph B., 2000, *Inflammatory bowell disease*; 4ª edição, Saunders, Chicago

- Kolls, JK., & Lindén, A., 2004, ' Interleukin-17 family members and inflammation.', *Immunity*, 21(4):467-76.
- Koobatian, GJ. & Choi, PM., 1994, 'Safety of surveillance colonoscopy in long-standing ulcerative colitis.', *Am J Gastroenterol*, 89:1472-5.
- Koretz RL., Lipman, TO. & Klein, S., 2001, 'AGA technical review on parenteral nutrition.', *American Gastroenterology Association*.
- Kornbluth, A. Sachar, DB, 2004, 'Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): *American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee*', 99:1371-85.
- Kornbluth, A., Sachar, DB., 2004, 'Practice parameters committee of American college of gastroenterology: Ulcerative Colitis practice guidelines in adults.', *Am Gastroenterology*, 99;1371-85
- Kornfeld, D., Ekbohm, A. & Ihre T., 1997, ' Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study'. *Gut*, 41(4): 522-5.
- Lakatos L, Pandur T, David G, et al., 2003, ' Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province or western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study.', *World J Gastroenterol*, 9(10):2300-2307
- Lakatos, L., Mester, G., Erdelyi, Z., Balogh, M., Szipocs, I., Kamaras, G.& Lakatos, PL., 2004, 'Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-200.'. *World J Gastroenterol*, 10:404-409
- Lakatus, P. L. & Szamosi, T., 2007, 'Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly?' *World journal of Gastroenterology*, 14;13(46): 6134-6139.
- Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M. et al, 1994, 'Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years.', *Gastroenterology*, 107:3-11
- Langholz, E., 1999, 'Ulcerative colitis. Na epidemiological study based on a regional inception cohort, with special reference to disease course and prognosis.', *Dan Med Bull*, 46:400-15;1999

- Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M. & Binder, V., 1992, 'Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis.' *Gastroenterology*, 103: 1444– 51
- Lashner, BA., Shaheen, NJ., Hanauer, SB. & Kirschner, BS., 1993, 'Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children.' *Am J Gastroenterol.*, 95-1001-1004.
- Lemann, M., Mary, JY., Colombel, JF., et al, 2005, 'A randomized, double-blind, controlled
- Lemann, M., Zenjari, T., Bouhnick, Y. et al, 2000, 'Methotrexate in chron`s disease: Long-term efficacy and toxicity.', *Am j Gastroenterol*, 95
- Lennard- Jones, J. E. & Shivananda, S., 1997, 'Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the firs year of disease in the north and south of Europe.', EC-IBD Study Group., *Eur J Gastroenterolo Hepatol*, 9:353-9
- Lennard-Jones, JE., Melville, DM., Morson, BC., Ritchie, JK. & Williams, CB., 1990, 'Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years.' *Gut*, 31:800–6.
- Lichtiger, S, Present , DH., Kornbluth, A., Gelemt, I., Bauer, J., Galler, G., Michelassi, F. & Hanauer, S., 1994, 'Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy.' *N Engl J*, 330(26):1841-5.
- Lochs, H., Dejong C. et al, 2006, 'Guidelines on Enteral Nutricion: Gastroentetology.', *Clin Nutr*, 25:260-70
- Loftus, EV Jr., Aguilar, HI., Sandborn, WJ., et al., 1998, 'Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation', *Hepatology*, 27:685-690.
- Loftus, EV., 2004, 'Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences.' *Gastroenterology*, 126:1504-1517.
- Logan, RFA. & Kay, CR., 1989, 'Oral Contraception, smoking and Inflammatory bowel disease: findings in the RCGP oral contraceptive study.' *Gut*, 27, S.A 1276.



- Maconi, G., Imbesi, V. & Bianchi Porro, G., 1996, 'Doppler ultrasound measurement of intestinal blood flow in inflammatory bowel disease'; *Scand J Gastroenterol*, 31(6):590–593
- Magro F., Portela, F., Lago, P., Deus, J., Vieira, A, P., Cremers, I., cotter, J. Carvao, M., Tavares L. Reis J., Caldeira, P. Lopes, H., Ministro, P. Carvalhp, L & GEDII, 2007, 'Avaliação Nacional dos doentes com Doença de Chron.', *GE- Jornal Portugues de Gastroenterologia*; 14:24.
- Magro, F., Portela, F. ; 2008 ; *Doença Inflamatória Intestinal Tópicos de relevância clínica*; GEDII Medisa,
- Mahid, SS., Minor, KS., Soto, RE., Hornung, CA. & Galandiuk, S., 2006, 'Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis.' *Mayo Clin Proc .; World Journal of Gastroenterology*, 81: 1462-1471.
- Mahid, SS., Minor, KS., Stromberg, AJ. & Galandiuk, S., 2007, 'Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease.', *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(4):431-8.
- Markowitz, J., Daum, F. & Aiges, H., 1984 , 'Perianal disease in children and adolescents with Crohn's disease', *Gastroenterology* , 86(5 Pt 1):829-33.
- Matula, S., Croog V., Itzkowitz, S., Harpaz, N., Bodian, C., Hossain, S., Ullman, T., 2005, 'Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6- mercaptopurine.', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3: 1015-1021
- Mellemkjaer, L., Olsen, JH., Frisch, M., Johansen, C., Gridley, G. & McLaughlin, JK., 1995, ' Cancer in patients with ulcerative colitis.', *Int J Cancer*, 60: 330-333
- Meyers, S., 'The "natural" course of inflammatory bowel disease', In: Gitnick G (ed). *Inflammatory Bowel disease: diagnosis and treatment*, 1991, 1ªedicion, New York, Igaku-Shoin LTd, 193-207
- Mir-Madjlessi, SH., Farmer, RG., Easley, KA. & Beck, GJ., 1986, 'Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis.', *Cancer*, 58: 1569-1574

- Monteiro, E., Tavela Veloso, F., 1995, 'Inflammatory bowel diseases- New insights into the mechanism of inflammation and Challenges in Diagnosis and treatment.', *Falk Symposium 76. Kluwer Academic Publishers, United Kingdom*, 3-8;
- Motley, R.J., Rhodes, J., Ford, G.A., Wilkinson, S.P., Chesner, I.M., Asquith, P., Hellier, M.D. & Mayberry, J.F., 1987, 'Time relationships between cessation of smoking and onset of ulcerative colitis.' *JRSM*, 85(4): 214–216.
- Mow, W.S., & Vasiliauskas, E.A., 2004, 'Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease.', *Gastroenterology*, 126:414-424.
- Munkholm, P., 2003, 'Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease' *Aliment Pharmacol Ther*, 18(2):1-5.
- Naser, S.A., Ghobria, G., Romero, C. & Valentine, J.F., 2004, 'Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease.', *Lancet*, 364(9439):1039-44.
- Newman, B. & Siminovitch K.A. ,2005, 'Recent advances in the genetics of inflammatory bowel disease.' *Curr Opin Gastroenterol.*, 21(4):401-7
- Nguyen, G., Torres, E.A., Reguiero, M.; 2006, 'Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and Non-Hispanic whites: characterization of a large North American cohort', *Am J Gastroenterol.*, 101:1012-1023.
- Nikolaus, S. & Schreiber, S., 2007, 'Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease', *Gastroenterology*, 133:1670–1689.
- Nuako, K.W., Ahlquist, D.A., Mahoney, D.W., Schaid, D.J., Siems, D.M & Lindor, N.M., 1998, 'Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study.', *Gastroenterology* ,115: 1079-1083
- Ogura, Y., Bonen Denise, K., Inohara, N. ; Nicolae, D. L., Chen Felcia, F., Ramos, R., Britton, H., Moran, T., Karalluescas, R., Duerr, R. H., Achkar, J.P., Brant S. R., Bayless, T. M., Kirschner, B. S., Hanauer, S. B., Nunez, G. & CHO, J. H., 2001, 'A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease.', *Nature*,

411(6837):537, 539.

- Orchard, TR., Wordsworth, BP., Jewell D., 1998, 'Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history.', *Gut*, 42(3): 387-391.
- Ouyang, Q., Tandon, R., Goh, KL., Ooi, CJ., Ogata, OD. & Fiocchi, OC., 2005, 'The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region.', *Current Opin Gastroenterology*, 21:408-413.
- Pardi, DS., Loftus, EV Jr., Kremers, WK., Keach, J. & Lindor KD, 2003, 'Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis.', *Gastroenterology*, 124: 889-893
- Paulsen, S. R., Huprich, J. E., Fletcher, J. G. Booya, F., Young, B.M, Fidler, J. L., Johnson, d., Barlow, J.M. & Earnest , 2006, 'CT enterography as a diagnostic tool in avaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700cases', *Radiographis*,26:641-662.
- Pearson, DC., May, G., Fick, G., et al, 2000, 'Azathioprine for maintaining remission of Chron`s disease'. *Cochrane database Syst Rev*.
- Peixe, Bruno., Nonteriro Estela., Magro F. ,Portela, F., Cremers, I., Deus, J. & Cotter. J., 2007, *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal*, GEDII
- Penny, WJ., Penny, E., Mayberry JF. & Rhodes, J., 1985, 'Prevalence of inflammatory bowel disease amongst Mormons in Britain and Ireland.' *Soc Sci Med*, 21(3):287-90
- Persson, PG., Ahlbom, A. & Hellers, G., 1990, 'Inflammatory bowel disease and tobacco smoke a case-control study', *Gut*, 31:1377-1381
- Persson,. PG, Ahlbom, A. & Hellers P., 1987, 'A review of dietary studies with emphasis on methologic aspect. Chron`s disease and Ulcerative Colitis.', *Scand J Gastren*.
- Picco, F. M., Sandborn, W. J. & Lashner, B. A., 2007, 'Advances in the Epidemiology of inflammatory bowel disease.', *Medscape gastroenterology*.
- Pozler, O., Maly, J. & Bonova, O., 2006, 'Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990-2001 and the assessment of the pediatric population with inflammatory bowel disease.', *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutricion*, 42(2) 186-189.

- Regueiro, M, Valentine, J., Plevy, S., Fleisher, MR. & Lichtenstein, GR., 2003, 'Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease.', *Am J Gastroenterol*.
- Remo Panaccione, MD., FRCPC., 2007, 'Top-down vs Step-up Therapy in Crohn's Disease: What Does the Evidence Say?' *Medscape Gastroenterology*
- Ricart, E., Panaccione, R., Loftus, EV. Jr., Tremaine, W., Harmsen, WS., Zinsmeister, AR. & Sandborn, WJ., 2004, 'Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study.', *Inflamm Bowel Dis*, 10: 207-214
- Roux, C., Abitbol, V. & Chaussade, S., 1995, 'Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study', *Osteoporosis International*, 5(3):156-160
- Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al., 2006, 'Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease.' *Gastrointest Endosc*, 63:433-442.
- Rutgeerts, P., D'Haens, G., Targan, S., et al, 1999, 'Efficacy and safety of retreatment with antitumoural necrosis factor antibody (Infliximab) to maintain remission in Crohn's disease.', *Gastroenterology* 1999;117:761-769
- Rutgeerts, P., Goobes, K., Peeters, M, Hiele, M, Penninckx, F., Aerts, R., Kerremans, R. & Vantrappen, G., 1991, 'Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum.', *Lancet*, 338: 771-4.
- Rutgeerts, P., Hiele, M, Geboes, K., Peeters, M, Penninckx, F., Aerts, R. & Kerremans, R., 1995, 'Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection.', *Gastroenterology*, 108:1617-21.
- Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A., 2006, 'Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis.' *Gastroenterology*, 130: 1030-1038
- Rutter, MD., Wilkinson, KH., Forbes, A. & Saunders, BP., 2003, 'Complication rates and patients' experience of colonoscopy in ulcerative colitis surveillance.', *Gut*, Suppl 1: (407).

- Rutter, MD., Wilkinson, KH., Rumbles, S., et al., 2003, 'How effective is cancer surveillance in ulcerative colitis?', *Gut*, Suppl 1:243.
- Salvarani, C., Vlachonikolis IG. & Van der Heijde DM., 2001, 'Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients.' *Scand J Gastroenterol*, 12:1307-1313.
- Saro sismera, L., Lacort Gonzalez, A M., Arguelles Fernandez, G., Anton Magarzo, J., Garcia Lopez, R., Navascues, C.A., Suarez Gonzalez, Diaz Alvarez, G., Gonzalez Bernal, A., Palacios Galan, A., Altadill Arregui, A. & Vizoso, F.; 2000, 'Incidence and Prevalence of inflammatory bowel disease in Gijon, Asturias Spain',. *Gastroent. Hepatol*, 23:322-7.
- Sartor Balfour, R., 2006, 'Mechanisms of Disease: Pathogenesis of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.' *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 3(7):390-407.
- Sartor, RB. & Hoentjen, F., 2005, 'Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells.' *In Mucosal Immunology*, 681-701 (Eds Mestecky J et al.) Philadelphia: Elsevier
- Sartor, RB., 2005, 'Does Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease?' *Gut*; 54(7): 896 - 898.
- Sawada, K, Kusugami, K., Susuki, Y., Bamba, T., Munakata, A., Hibi, T. & Shymoiama, T., 2005, 'Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment.' *Am J Gastroenterol*, 100(6):1362-9.
- Shapiro, William, et al, 2006, 'Inflammatory bowel disease' *e-medicine*
- Shetty, K., Rybicki, L., Brzezinski, A., Carey, WD. & Lashner, BA., 1999, 'The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis.' *Am J Gastroenterol*, 92:1285-8.
- Shinil, S., DO, PGY-1, 2007, 'Dietary Factors in the Modulation of Inflammatory Bowel Disease Activity', *Medscape Gastroenterology*, 9(1):60.

- Shivananda, S., Lennard- Jonnes et al, 1996, 'Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south?', *Gut*, 39:690-697
- Shivanda, S., Lennard- Jonnes, J., Logan, R., Fear, N., Price, A., Carpenter, L.; Van Blankenstein, M., 1996, 'Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south?', Results of European Collaborative Study in Inflammatory bowel disease (EC-IBD), *Gut*, 39:690-697
- Silverberg, Sm., et al, 2005. 'Toward an integrated clinical classification of inflammatory bowel disease: Report of working party of 2005 Montreal world congress of gastroenterology.' *Can J Gastroenterol* 19:5-35 200
- Smythies LE et al., 2005, 'Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity'. *J Clin Invest* .
- Sonnenberg, A. & El-Serag, HB., 1997, 'Economic aspects of endoscopic screening for intestinal precancerous conditions.', *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 7: 165-84.
- Sonnenberg, A., 1990, 'Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees.', *Gut*, 31:1037-1040
- Sousa Guerreiro, C., Cravo, M., Tavares, L., Moura dos Santos P., Cravo, M. & Nobre Leitão, C., 2006, 'Malnutrition in patients with inactive Crohn's disease-myth or reality', *Am J gastro*
- Spiro, HM, 1993, 'Ulcerative colitis', In: Spiro HM (ed), *Clinical Gastroenterology*, 4ª edição, New York, McGraw-Hill, 663-703
- Stangue, e. f., s. P., Vermeiro, S., Beglinger, c., Kupcinnkasa, I., Geboes, K., Barakauskiene, A., Villanacci, v., Von Herbay, a, Warren, B. F., Gasche, c., tilg, H., Schreiber, s. W., Scholmerich, j., Reinisch, W. & European Chron's and Colitis Organization, 2006, 'European evidence based concensus on the diagnosis and management of Chron's disease: definitions and diagnosis.', *Gut*, 55:1-15
- Sutherland L, et al. *Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis*. Cochrane Database Syst Rev 2002

- Sutherland, L., Roth, D., Beck, P., et al, 2000, 'Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis.' *Cochrane Database Syst Rev*
- Swidsinski, A., Ladhoff, A., Pernthaler, A., Swidsinski, S., Loening-Baucke, V., Ortner, M., Weber, J., Hoffmann, U., Schreiber, S., Dietel, M. & Lochs, H., 2002, 'Mucosal flora in inflammatory bowel disease.', *Gastroenterology*, 122(1):228-30.
- Tavela Veloso, F. & Carvalho, J., 1989, 'Inflammatory bowel disease in the North of Portugal.', In: Goebell, H., Peskar, B. M., H. eds. "Inflammatory bowel disease-basis research and clinical implications"; Lancaster: MPT press, 59.
- Travis, SPL., Stange, EF., Léman, M., et al., 2004, 'European evidence based consensus on the diagnosis and management of Chron's disease.', *Gastroenterol*, 124:1257-1269
- Tsui, BC. & Comings, GE., 1997, 'Anorectal Fistulas: an unusual presentation in Chron's disease patients.' *Gastroenterology*
- Tung, BY., Emond, MJ., Haggitt, RC., Bronner, MP., Kimmey, MB., Kowdley, KV. & Brentnall, TA., 2001, 'Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis.' *Ann Intern Med*, 134: 89-95
- Tysk, C. & Järnerot, G., 1992, 'Has smoking changed the epidemiology of ulcerative colitis?' *Scand J Gastroenterol*, 27(8):508-512
- Ullman, TA., Croog T., Harpaz, N., et al., 2003, 'Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis.', *Gastroenterology*, 125:1311-1319.
- Van Hees, P., Van Elteren, PH., Van Lier, JJ. et al, 1980, 'An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease.', *Gut*, 21 279-84
- Van Oostayen, JA., Wasser, MN. & Van Hogezaand, RA., 1997, 'Doppler sonography evaluation of superior mesenteric artery flow to assess Chron's disease activity: correlation with clinical evaluation', *AJR*

- Velayos, FS., Loftus, EV Jr., Jess, T., Harmsen, WS., Bida, J., Zinsmeister, AR., Tremaine, WJ. & Sandborn, WJ., 2006, 'Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study.' *Gastroenterology*, 130: 1941-1949
- Velayos, FS., Terdiman, JP. & Walsh, JM., 2005, 'Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies.' *Am J Gastroenterol*, 54: 91-96
- Veloso Tavarela, F., 1996, *Doença Inflamatória Intestinal.*, 1ª edição, Permanyer, Portugal
- Veloso, F.T., 2004, 'Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease.', *Aliment Pharmacol Ther. Suppl* 4:50-3
- Vieira, A., Vieira, M. et al , 2005, 'Neoplasias Gastrointestinais na Doença Inflamatória Intestinal em quatro distritos do sul de Portugal.', *GE-JPort Gastroenterologia*
- Vind, I., Riis, L. & Jess, T., 2006, 'Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database.', *Am J Gastroenterology*, 101(6):1274-1282
- Voon Roon. A., Karamountouz L., Purkayastha, S., Reese, G., Dorzi, a., Teare, J., Paraskera, P., & Tekkis P., 2007, ' Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy.' *Am J Gastroenterol*, 102:803-813;
- Withdrawal trial in Crohn`s disease patient in long term remission on azathioprine.' *Gastroenterology* 128:1812-1818;
- Woolrich, AJ., DaSilva, MD. & Korelitz, BI., 1992, 'Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia.' *Gastroenterology*, 103:431-438.
- Xie, Jianlin., Itzkowitz, H., Steven P., 2008, 'Cancer in inflammatory bowel disease', *World ournal of Gastroenterology*, 14(3): 378-389
- Yang, H., Rotter, JL., Toyoda, H., Landers, C., Tyan, D., McElree, CK. & Targan, SR., 1993, 'Ulcerative Colitis: a genetically heterogenous disorder defined by genetic ( HLA class II) and subclinical (antineutrpphil citoplasmic antibodies) markers' *J clin invest*;



- Zacho, M, Tondeur, M. & Grifts, AM, 2001, 'Enteral Nutrition therapy inducing remission in Chron's disease.', *Cochrane Database Syst Rev*

