

MARIANA SANT'ANA FERREIRA DE MENDONÇA

**SEGUIMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL DAS CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO  
AMBULATÓRIO DE GASTROENTEROLOGIA DO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS/UFMG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2012

MARIANA SANT'ANA FERREIRA DE MENDONÇA

**SEGUIMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL DAS CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO  
AMBULATÓRIO DE GASTROENTEROLOGIA DO  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS/UFMG**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, como parte dos requisitos para a conclusão do curso.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Profa. Maria do Carmo Barros de Melo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2012

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

### **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

### **CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Coordenador: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

Chefe: Profa. Benigna Maria de Oliveira

Subchefe: Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

### **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DE CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Coordenadora: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

### **COLEGIADO**

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9840  
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE MONOGRAFIA de **MARIANA SANT'ANA FERREIRA DE MENDONÇA** n.º de registro 2011672117. No dia **vinte e nove de novembro de dois mil e Doze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a Comissão Examinadora indicada pela Coordenação do Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"SEGUIMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO AMBULATÓRIO DE GASTROENTEROLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS/UFMG."**, requisito final para a obtenção do Grau de Especialista em Gastroenterologia Pediátrica, pelo Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof.ª Maria do Carmo Barros de Melo, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof.ª Maria do Carmo Barros de Melo/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Paulo Pimenta Figueiredo Filho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações à candidata foi considerada APROVADA  
recebendo a nota final de 80 pontos.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 29 de novembro de 2012.

Prof.ª Maria do Carmo Barros de Melo/ Orientadora [assinatura]  
Prof.º Alexandre Rodrigues Ferreira [assinatura]  
Prof.º Paulo Pimenta Figueiredo Filho [assinatura]

Prof.ª Eleonora Druve Tavares Fagundes / Coordenadora [assinatura]

Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina / UFMG  
Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - 5º andar  
CEP: 30130-100 - Funcionários - BH/MG

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, pelo amor incondicional e incentivo na minha vida profissional.

Aos meus irmãos, pela convivência e por me ajudarem a construir uma infância feliz.

Às minhas sobrinhas Mila, Manu e Maria que me ensinam a cada dia a voltar a ser criança e a viver um amor sem limites.

À minha amiga-irmã Gabizinha, que mesmo com a distância física se faz tão presente na minha vida.

Aos meus amigos e familiares recifenses, pelo estímulo a perseverar nesta difícil jornada.

À profa. Maria do Carmo, orientadora desta monografia, pela confiança, incentivo e competência.

Ao prof. Alexandre, pelos ensinamentos, exemplo profissional e, principalmente, pelo ombro amigo nos momentos difíceis.

Ao prof. Paulo Pimenta, pelo seu jeito mineiro de ser nordestino.

À profa. Magda, pelo olhar e carinho maternal.

Aos demais professores do grupo de Gastroenterologia Pediátrica, pelo acolhimento, ensinamentos e experiências divididas do “universo” da gastroenterologia.

Aos colegas de residência e especialização pela convivência diária e troca de aprendizado.

Aos pacientes, pequenos seres iluminados, que transformam o mais árduo trabalho com um simples sorriso.

## RESUMO

**Introdução:** Doença inflamatória intestinal é um tema de relevância a ser abordado, tendo em vista o aumento da incidência desta patologia entre a população pediátrica e a sua repercussão sobre o estado nutricional, crescimento e desenvolvimento puberal.

**Objetivo:** Propor protocolo de seguimento clínico e laboratorial das crianças e adolescentes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal atendidos no setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas/UFMG

**Metodologia:** O conteúdo do presente estudo origina-se de pesquisas realizadas no Pubmed, Medline e Cochrane, no período de 2002 a 2012, com exceção dos artigos de Thomas e Sinatra (1989) e de Hyams *et al.* (1991). Além destas fontes foram incluídos capítulos de livros, artigos e protocolos relevantes para a compreensão do tema. Esta revisão compreende: 47 artigos completos, dois resumos e quatro capítulos de livros.

**Revisão da literatura:** O seguimento do paciente com doença inflamatória intestinal compreende: acompanhamento clínico, atividade da doença, monitoramento laboratorial, rastreio do câncer colorretal e vigilância endoscópica.

PALAVRAS-CHAVE: crianças, pediatria, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, neoplasia colorretal

## ABSTRACT

**Introduction:** Inflammatory bowel disease is a relevant issue to be discussed, considering the increase of the incidence of this pathology among the pediatric population and its impact on nutritional status, growth and pubertal development.

**Objective:** Propose a clinical and laboratorial procedure protocol of children and adolescents diagnosed with inflammatory bowel disease treated at the Pediatric Gastroenterology, Hospital das Clinicas/UFMG.

**Methodology:** The content of this study comes from research in Pubmed, Medline and Cochrane, in the period between 2002 and 2012, except for articles of Thomas and Sinatra (1989) and Hyams *et al.* (1991). Besides these sources were included relevant book chapters, articles and protocols to the understanding of this subject. This review includes: 47 full papers, two abstracts and four book chapters.

**Literature Revision:** The procedure of patients with inflammatory bowel disease includes: clinical monitoring, disease activity, laboratorial monitoring, tracking for colorectal cancer and endoscopic surveillance.

KEYWORDS: children, pediatric, Crohn's disease, ulcerative colitis, colorectal neoplasia

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>CCR</b>	Câncer colorretal
<b>CI</b>	Colite indeterminada
<b>CU</b>	Colite ulcerativa
<b>DALM</b>	Displasia associada a lesões ou massas
<b>DC</b>	Doença de Crohn
<b>DII</b>	Doença inflamatória intestinal
<b>PCDAI</b>	Índice pediátrico de atividade da doença de Crohn
<b>PUCAI</b>	Índice pediátrico de atividade da colite ulcerativa

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de vigilância do câncer colorretal na DII e manuseio da displasia .....	44
---	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Aspectos macroscópicos / endoscópicos e microscópicos observados na colite ulcerativa e doença de Crohn.....	16
Quadro 2 – Nome do medicamento e dose recomendada no tratamento DII.....	22
Quadro 3 - Índice pediátrico de atividade da colite ulcerativa.....	29
Quadro 4 - Índice pediátrico de atividade da doença de Crohn.....	33

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
1.1	Definições.....	11
1.2	Epidemiologia .....	11
1.3	Apresentação Clínica .....	13
1.4	Diagnóstico.....	14
1.5	Tratamento .....	18
1.5.1	Doença de Crohn .....	18
1.5.2	Doença de Crohn Refratária .....	20
1.5.3	Colite Ulcerativa .....	20
1.5.4	Colite Indeterminada .....	21
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>24</b>
3.1	Objetivo Geral.....	24
3.2	Objetivos Específicos .....	24
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>26</b>
5.1	Seguimento Clínico .....	26
5.2	Índice de Atividade da Colite Ulcerativa .....	27
5.3	Índice de Atividade da Doença de Crohn .....	32
5.4	Seguimento Laboratorial .....	35
5.5	Rastreio do Câncer Colorretal e Vigilância Endoscópica na DII .....	38
5.5.1	Epidemiologia.....	38
5.5.2	Fatores de Risco .....	39
5.5.3	Vigilância Endoscópica .....	41
5.5.4	Quimioprevenção .....	44
5.5.5	Avanços na Detecção da Displasia.....	45
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>46</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>54</b>
	ANEXO A-Ficha de Seguimento Clínico-Laboratorial-Colite ulcerativa...	54
	ANEXO B-Ficha de Seguimento Clínico-Laboratorial-Doença de Crohn..	60

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Definições

Doença inflamatória intestinal (DII) é classicamente composta de duas entidades nosológicas: Doença de Crohn (DC) e Colite ulcerativa (CU).<sup>1,2,3,4</sup> Constituem duas doenças separadas, porém proximamente relacionadas, caracterizadas por processo inflamatório no intestino.<sup>3,4</sup> Ambas as doenças compartilham curso clínico imprevisível, caracterizado por períodos de exacerbação e remissão, e podem ter sintomas em comum.<sup>3,4</sup> Apesar das semelhanças, essas duas doenças podem ser diferenciadas por suas características clínicas, endoscópicas e histológicas.<sup>3,4</sup>

DC é uma DII de origem desconhecida, multifatorial, caracterizada pelo acometimento assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante.<sup>5</sup>

A CU é uma doença idiopática caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. A doença acomete o reto e também várias porções do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais.<sup>6</sup>

Atualmente, é categorizado um outro subgrupo de DII: a Colite indeterminada (CI), cuja definição é uma colite grave com características sobrepostas de CU e DC.<sup>3,7</sup>

## 1.2 Epidemiologia

Nas últimas décadas houve significativo aumento na incidência de DII, incluindo DC, CU e CI, entre diferentes grupos etários das populações ocidentais.<sup>8</sup> A maioria dos dados sobre epidemiologia de DII na infância foram publicados na Europa e Estados Unidos, com escassez de informações sobre taxas de incidência em países em desenvolvimento da Ásia, África e América do Sul.<sup>8,9</sup>

A casuísta de crianças e adolescentes com DII atendidos na Unidade de Gastroenterologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) reflete um aumento progressivo de DII mesmo no Brasil. No período de 1981 a 1990 foram diagnosticados 12 pacientes, de 1991 a 2000, 52 e de 2001 a 2006, <sup>41</sup>. No período de 1979 a 2006, verificou-se que de 106 pacientes, 59,2% eram do gênero masculino e 40,8% do feminino.<sup>4</sup>

Braegger *et al.* (2011) realizaram estudo na Suíça com 1688 pacientes pediátricos e adultos, entre novembro de 2006 e maio de 2010, com o objetivo de explorar a hipótese de que o número crescente de casos de DII nas crianças é uma mudança geral em direção a idade mais precoce de início da doença, porém os resultados obtidos não suportam esta hipótese e sugerem aumento global da incidência destas patologias.<sup>8</sup>

Em revisão sistemática (2011) sobre tendências internacionais da DII na faixa etária pediátrica foram demonstradas taxas crescentes de DII entre crianças, com maior contribuição por parte da DC.<sup>9</sup>

DII pode estar presente em qualquer idade, no subgrupo das crianças, 5% são menores de 5 anos, e apenas 15% dos adultos são maiores de 60 anos no momento do diagnóstico.<sup>1</sup> Diagnóstico na infância ou adolescência ocorre em 15% a 20% entre o total de pacientes.<sup>10</sup> A incidência de DC em crianças e adolescentes é de aproximadamente 3 casos/100.000 pessoas e envolve até 20% de todos pacientes antes dos 18 anos de idade.<sup>11</sup> Wilson *et al.* (2010) referenciam livros (2004) em que DC manifesta-se na infância ou adolescência em até 25% dos pacientes e a CU ocorre antes dos 20 anos de idade entre 15% a 40% dos casos.<sup>12</sup> O único estudo prospectivo nacional realizado no Reino Unido de DII em crianças menores de 16 anos mostrou incidência de 5,2 casos/100.000 indivíduos por ano (60% DC, 28% CU e 12% CI).<sup>1</sup>

Com relação à CI, Romano *et al.* (2008) mencionam estudo epidemiológico no País de Gales com incidência anual de 0,48 pacientes/100.000 habitantes, sem nenhuma diferença de acometimento entre os gêneros.<sup>7</sup>

No estudo realizado na Itália (2010), a idade média ao diagnóstico de DII foi de 10,5 anos entre crianças e 28,2 anos entre adultos.<sup>10</sup> De forma semelhante, Sandhu

*et al.* (2010) detectaram idade média de 11,9 anos.<sup>1</sup> A DC tem pico de incidência no final da adolescência ou início da idade adulta e CU de 10 a 18 anos de idade.<sup>10</sup> Estudo retrospectivo (2008), realizado em Londres com 210 pacientes, demonstrou predomínio do gênero masculino em crianças com DC, enquanto que na CU houve equivalência.<sup>13</sup>

### 1.3 Apresentação Clínica

A apresentação clínica da DII depende do local e extensão da inflamação da mucosa.<sup>14</sup> Em crianças portadoras de CU, a localização da doença é pancolite.<sup>10</sup> Em concordância, estudo realizado no Reino Unido (2010) observou que 90% das crianças com CU tinham pancolite.<sup>1</sup> Por sua vez, Diefenbache e Breuer (2006) constataram que no momento da apresentação 44% a 49% das crianças com CU têm lesões no retossigmóide, 36% a 41% colite esquerda e 14% a 37% pancolite.<sup>14</sup>

Pacientes mais jovens com DC apresentam, frequentemente, lesões na região ileocólica e trato digestivo superior e tendem a desenvolver doença perianal e manifestações extra-intestinais durante acompanhamento.<sup>10</sup> Similarmente, Diefenbache e Breuer (2006) detectaram que 50% a 70% dos pacientes pediátricos com DC apresentam doença envolvendo o íleo terminal.<sup>14</sup>

Em termos de gravidade da DII, 50% a 60% dos pacientes apresentam doença leve, 30% doença moderada e 19% doença grave.<sup>14</sup> A apresentação clínica na infância é menos típica, 40,6% das crianças apresentam déficit de crescimento como manifestação inicial.<sup>10</sup> Em cerca de um terço de todos os casos de DII, retardo do crescimento é visto antes da manifestação de sintomas gastrointestinais.<sup>15</sup>

Os sintomas mais comuns presentes na CU são dor abdominal e sangramento retal.<sup>3</sup> Perda de peso é menos comum na CU (35%) do que na DC (58%).<sup>1</sup> Déficit do crescimento ocorre em 15% a 40% das crianças com DII e é menos comum na CU se comparado com DC, tanto no diagnóstico como no seguimento.<sup>16</sup> A desnutrição é comum na DII e os mecanismos envolvidos incluem diminuição da ingestão de alimentos, má absorção, aumento da perda de nutrientes, maior necessidade energética e interação droga- nutriente.<sup>16</sup> O curso clínico da CU é marcado por exacerbação e remissão. Cerca de 50% dos pacientes terão recaída em um ano.<sup>1</sup>

Sintomas de DC na infância são mais heterogêneos e inespecíficos, podendo atrasar o diagnóstico.<sup>1</sup> DC pode ter início insidioso, com apenas sintomas de dor abdominal e perda ponderal.<sup>14</sup> A tríade clássica de dor abdominal, perda de peso e diarreia tornou-se minoria. Dados do Hospital de Toronto, coletados entre 1980 a 1989, mostraram que a tríade clássica está presente em 80% das crianças com DC. Enquanto que estudo de base populacional no Reino Unido, entre 1998 a 1999, evidenciou apenas 25% desta forma de apresentação.<sup>1</sup> Aproximadamente 36,6% dos pacientes com DC apresentam manifestações extra-intestinais.<sup>3</sup>

Guariso *et al.* (2010) fizeram análise descritiva e multivariada de pacientes pediátricos e adultos portadores de DII, acompanhados na Universidade de Pádua, na Itália, durante período de 14 anos (1994-2008) e observaram que expressão fenotípica da doença difere entre crianças e adultos. No início da doença, os sintomas clássicos da DII (dor abdominal e diarreia) foram observados com maior frequência em pacientes com início da doença na vida adulta. Doença perianal, manifestações extra-intestinais e doenças associadas foram mais frequentes na faixa etária pediátrica. O período de latência média, do início dos sintomas até o diagnóstico, foi menor na faixa etária pediátrica. A explicação deve-se que embora as crianças apresentem sintomas sistêmicos inespecíficos, o efeito dessas manifestações sobre a saúde da criança e sua família repercute na procura precoce à assistência médica e monitoramento clínico constante.<sup>10</sup>

Doença crônica presente na infância e adolescência pode estar associada com morbidade psicológica, impacto sobre educação e relacionamentos, desenvolvimento psicosssexual e adesão à terapia.<sup>17</sup>

Os efeitos da DII sobre crescimento e desenvolvimento na infância podem ser graves e profundos. As causas de retardo do crescimento incluem anorexia e inflamação ativa da mucosa que acarretam perdas de nutrientes intestinais.<sup>15,17</sup>

## 1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de DII é confirmado por avaliação clínica e combinação de fatores bioquímicos, endoscópicos, radiológicos, histológicos e medicina nuclear. Na

CU o diagnóstico é realizado com base na suspeita clínica, apoiada por achados macroscópicos na colonoscopia, típicos achados histológicos na biópsia e exames de fezes negativos para agentes infecciosos. Na DC diante da suspeição clínica o diagnóstico depende da demonstração de lesões focais com inflamação transmural e granuloma, em no máximo 40% a 60%.<sup>1</sup> A Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) recomenda que a anamnese deva ser completa nos pacientes com suspeita de DII, incluindo os sinais e sintomas gastrointestinais e extra-intestinais, febre, padrão evacuatório, velocidade de crescimento no último ano e história familiar de DII.<sup>17</sup>

O exame físico deve incluir inspeção oral e perianal, medidas antropométricas e avaliação do estágio puberal.<sup>11</sup> Exame abdominal pode ser normal ou apresentar massa no quadrante inferior direito indicativa de DC. Exame retal é importante para verificar a existência de sangue nas fezes, para avaliar fissuras ou nódulos hemorroidários, analisar área circundante para fístulas ou doença perianal, as quais frequentemente estão associadas à DC.<sup>15</sup>

Retardo do crescimento pode ser o único sintoma no momento do diagnóstico, portanto é essencial avaliar não apenas altura, peso e índice de massa corporal (IMC) de acordo com percentis correspondentes para gênero e idade, mas também velocidade de crescimento durante o último ano.<sup>11</sup>

Exames laboratoriais devem incluir triagem de inflamação aguda e /ou crônica, avaliação de anemia e estado nutricional.<sup>11,14</sup> Triagem inicial consta de hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR) e provas de função hepática, incluindo albumina.<sup>1,14</sup>

Redução dos níveis de hemoglobina, elevação de marcadores inflamatórios (VHS, PCR e plaquetas) e redução de albumina são sugestivos de DII.<sup>1</sup> VHS ou PCR aumentados é mais comum na DC do que na CU, mas valores normais não exclui o diagnóstico de DII. Mais de 25% das crianças têm VHS normal no momento do diagnóstico, especialmente na CU leve.<sup>18</sup> Culturas de fezes devem ser realizadas para exclusão de etiologia infecciosa e fezes testadas para *Clostridium difficile* toxinas A e B.<sup>11,19</sup> Apesar de não muito específica e pouco solicitada, a alfa-1-antitripsina fecal está aumentada em 90% dos pacientes.<sup>20</sup>

Testes sorológicos para detecção de anticorpos antineutrófilo citoplasmático perinuclear (p-ANCA) e anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) têm sido recomendados como recurso útil para triagem de crianças e adolescentes com sintomas sugestivos de DII e para diferenciar CU da DC. Estudos em ambos pacientes, adultos e pediátricos, confirmam a especificidade do p-ANCA para CU. O marcador sorológico ASCA é mais comumente encontrado em pacientes com DC. Ressalta-se que estes testes não devem substituir avaliação tradicional da DII com os estudos de imagem, endoscopia e histologia.<sup>4</sup>

O padrão-ouro para diagnóstico de DII permanece com a avaliação endoscópica e a confirmação do processo inflamatório pelo exame histopatológico da biópsia. No entanto, modalidades menos invasivas como biomarcadores sorológicos, cápsula endoscópica e exames de imagem avançados, estão sendo desenvolvidos repercutindo no aumento da sensibilidade e da especificidade.<sup>16</sup>

**Quadro 1 - Aspectos macroscópicos / endoscópicos e microscópicos observados na colite ulcerativa e doença de Crohn**

<b>Aspectos macroscópicos / endoscópicos</b>	<b>CU</b>	<b>DC</b>
Comprometimento colônico	Tipicamente difuso	Focal e lesões em salto
Comprometimento retal	Quase sempre	Frequentemente poupado
Comprometimento ileal	ileíte inespecífica	Ileíte com ulcerações e nodularidades
Ulcerações	Grandes e raras	Lesões aftóides, úlceras profundas e aspecto mamelonado
Inflamação	Difusa limitada à mucosa; Abscessos de cripta	Focal e transmural
Granulomas	Ausentes	Comuns
Fibrose	Não usual	Típica

Fonte: Koda YKL. Doença inflamatória intestinal. In: Porta G, Koda YKL. Gastroenterologia e Hepatologia. 2011;24:343-356.

Idealmente, todas as crianças com suspeita de DII devem ter estudo do trato gastrointestinal superior e inferior e biópsias múltiplas de todos os segmentos da parte superior (esôfago, estômago e duodeno) e do trato intestinal (íleo, ceco, cólon ascendente, cólon transversal, cólon descendente, sigmóide e reto) para o diagnóstico histológico.<sup>1</sup>

O segundo consenso europeu sobre diagnóstico e tratamento da doença de Crohn (2010) sugere realização de endoscopia digestiva alta, pois a histologia do trato gastrointestinal superior pode confirmar diagnóstico de DC. A não realização leva a 11% a 29% de casos subdiagnosticados.<sup>11</sup>

Radiografia simples de abdome é importante para detecção de complicações como megacólon tóxico, obstruções decorrentes de estenoses, perfurações ou presença de pneumoperitônio.<sup>4,14</sup> O papel do enema baritado e do trânsito intestinal no diagnóstico da inflamação intestinal é o de localizar lesões nos locais onde o endoscópio não consegue visualizar.<sup>3</sup> No entanto, a endoscopia alta e baixa apresenta vantagem sobre os exames de contraste por permitir visualização direta das lesões e obtenção de biópsias.<sup>3,14</sup>

Ultrassonografia de abdome é método sensível e não invasivo para identificar espessamento de alças do delgado e documentar as complicações da DC como formação de abscesso.<sup>1,18</sup> Espessamento de parede intestinal, com diminuição da perfusão na parede intestinal, visualizada na ultrassonografia de abdome com Doppler, e perda das haustrações do cólon são sinais importantes para avaliação inicial de pacientes sob suspeita de CU.<sup>3</sup>

Tomografia computadorizada de pelve é útil no diagnóstico e tratamento de pacientes com início agudo dos sintomas ou exacerbação da doença.<sup>14</sup> Ela permite a avaliação de anormalidades intestinal e extraluminal como, por exemplo, formação de abscesso.<sup>14</sup> Apesar de ser excelente ferramenta para detectar DII e suas complicações, seu uso é limitado pela significativa exposição à radiação.<sup>18</sup>

Assim como na população adulta, ressonância nuclear magnética de pelve é método de escolha para imagens de fístulas e abscessos pélvicos em pacientes pediátricos.<sup>11</sup> É utilizada com sucesso para diagnóstico e acompanhamento de portadores de DII com alta correlação dos achados histológicos obtidos por biópsia.<sup>21</sup>

Endoscopia por cápsula pode ser considerada como investigação diagnóstica na suspeita de DC no intestino delgado quando a endoscopia do íleo terminal for normal ou quando tecnicamente não é possível por outras técnicas de imagem esclarecer o diagnóstico.<sup>11,18</sup> Ela permite abordagem não invasiva e com boa acurácia para o diagnóstico de sangramento gastrointestinal oculto na faixa etária

pediátrica.<sup>22</sup> É importante que radiografia com contraste seja realizada antes da endoscopia por cápsula para excluir presença de área de estenose.<sup>18</sup>

## **1.5 Tratamento**

O objetivo principal do tratamento da DII é atingir remissão clínica e histológica pela supressão do processo inflamatório, com menos efeitos colaterais da medicação.<sup>14</sup> Constituem outros objetivos: manutenção da remissão clínica, retardar e reduzir o número de recidivas, evitar recorrência pós-operatória, normalizar e manter o estado nutricional e melhorar a qualidade de vida do paciente.<sup>3,18</sup> O sucesso do tratamento deve fornecer suporte nutricional adequado para promover crescimento e desenvolvimento normais e deve minimizar alterações no funcionamento físico e social da criança, a fim de manter qualidade de vida.<sup>14</sup>

A escolha do tratamento é influenciada pelo tipo de doença, distribuição e características associadas, como: perda de peso, baixa estatura e estágio puberal. A cooperação da criança e dos pais é essencial para o tratamento.<sup>1</sup>

A terapia da DII tem evoluído rapidamente, com muitos novos agentes biológicos sob investigação que podem mudar radicalmente as estratégias terapêuticas na próxima década.<sup>1</sup>

### **1.5.1 Doença de Crohn**

Evidências de ensaios clínicos em crianças com DC é escasso, e as decisões de tratamento são muitas vezes baseadas na extrapolação dos resultados obtidos a partir de estudos em adultos.<sup>11</sup>

#### **1.5.1.1 Terapia de Indução**

De acordo com o segundo consenso europeu sobre diagnóstico e tratamento na doença de Crohn (2010), tanto a nutrição enteral exclusiva quanto a administração de corticosteróides, são eficazes na indução da remissão, independentemente da atividade ou localização da doença. No entanto, nutrição enteral exclusiva tem menos efeitos colaterais e promove o crescimento.<sup>11,23</sup> As diretrizes para a gestão da DII em crianças no Reino Unido (2010) citam este último como primeira linha de tratamento para doença leve a moderada do cólon e intestino delgado, sendo capaz de induzir remissão em 60 a 80% casos.<sup>1</sup> A duração do tratamento deve ser no mínimo de 6 semanas.<sup>1,23</sup> Os alimentos devem ser

cautelosamente reintroduzidos durante 1 a 3 semanas, enquanto ocorre redução da alimentação enteral.<sup>1</sup>

Corticosteróides são eficazes como primeira linha para doença do intestino delgado e grosso, assim como no tratamento das manifestações extra-intestinais.<sup>1,23</sup> As diretrizes para a gestão da DII em crianças no Reino Unido (2010) recomendam duração do tratamento por 2 a 4 semanas até atingir a remissão, e posteriormente redução gradual da dose por 4 a 8 semanas, dependendo da resposta.<sup>1</sup> Por sua vez, Sdepanian e Rodrigues (2011) orientam duração do tratamento por 4 a 6 semanas e afirmam que o modo de redução, rápida em 4 semanas ou lenta em até 12 semanas, não influencia na proporção de remissão.<sup>23</sup>

#### 1.5.1.2 Outras Estratégias na Gestão da Indução

Aminossalicilatos (mesalazina ou sulfassalazina) em altas doses podem ser eficazes na doença leve. Na DC moderada a grave indica-se a introdução precoce do imunomodulador (azatioprina ou 6-mercaptopurina) como tratamento inicial junto com o corticosteróide.<sup>1,11,23</sup> Ambos imunomoduladores têm ação tardia, sendo necessário tempo de uso de no mínimo 3 meses.<sup>1,23</sup> Ciclosporina é outro imunossupressor que parece ser benéfico nos casos de DC fistulizantes resistentes ao tratamento.<sup>23</sup> Corticosteróides intravenosos devem ser administrados em crianças com doença grave à apresentação.<sup>1,3</sup> Antibioticoterapia, metronidazol e/ou ciprofloxacino, podem ser efetivos no tratamento da DC em atividade, embora maioria dos pacientes apresente recaída da doença após suspensão desses antibióticos.<sup>3</sup>

#### 1.5.1.3 Terapia de Manutenção

Corticosteróides não devem ser usados como tratamento de manutenção, tendo em vista seu efeito deletério sobre o crescimento e a mineralização óssea.<sup>11,23</sup>

De acordo com o segundo consenso europeu sobre diagnóstico e tratamento na doença de Crohn (2010), o papel da mesalazina como tratamento de manutenção não é claro, pois não existem estudos disponíveis em crianças. No entanto, devido à falta de efeitos colaterais, mesalazina é muito utilizada em crianças com doença leve.<sup>11</sup>

As drogas mais eficazes para manter a remissão são os imunomoduladores (azatioprina ou 6-mercaptopurina).<sup>1,11</sup> Devem ser iniciados no tratamento de manutenção em indivíduos que tiveram uma recaída em menos de 6 meses, duas ou mais recaídas por ano, após terapia inicial bem sucedida, no pós-operatório de fístula complicada ou doença extensa e em todos os pacientes dependentes de esteróides.<sup>1</sup> A interrupção do tratamento é controversa, mas certamente não deve ocorrer durante o crescimento puberal.<sup>1</sup> Metotrexate é uma opção de tratamento quando os demais imunomoduladores são ineficazes ou não tolerados.<sup>1,11</sup> Terapia biológica com anticorpo monoclonal anti-fator de necrose tumoral é indicada para manutenção se remissão alcançada com este tratamento.<sup>1,23</sup>

### **1.5.2 Doença de Crohn Refratária**

Pacientes nos quais a terapia de indução padrão, incluindo altas doses de esteróides intravenosos, não foi capaz de induzir remissão seja no momento do diagnóstico ou durante recaída subsequente são definidos como DC refratária.<sup>1</sup> Tais pacientes são candidatos ao tratamento com imunomoduladores, caso cirurgia seja contra-indicada.<sup>1</sup> Neste momento, a terapia biológica pode ser escolha de tratamento para induzir remissão em pacientes com DC moderada a grave, refratária ou intolerante à terapia padrão.<sup>1,23</sup>

Tratamento cirúrgico é indicado na presença de doença ileocecal isolada, estenose, fistula e tratamento medicamentoso sem sucesso.<sup>1,11</sup> A intervenção precoce deve ser considerada na deficiência do crescimento.<sup>11</sup>

### **1.5.3 Colite Ulcerativa**

Tratamento da CU depende da atividade da doença e da extensão da colite.<sup>1,3</sup> Como a maior parte das crianças com CU apresenta pancolite, a terapêutica na maioria dos pacientes vai depender da gravidade da doença.<sup>3</sup>

#### **1.5.3.1 Terapia de Indução de Colite Leve**

Uma terapêutica efetiva aos pacientes com colite leve consiste na administração por via oral dos aminossalicilatos.<sup>3</sup> O uso de mesalazina tópica ou esteróide líquido, espumas ou supositórios são eficazes para colite leve a moderada ou doença retal isolada.<sup>1</sup> Outra alternativa são os esteróides orais, para os pacientes que não obtiveram resposta com mesalazina tópica ou oral.<sup>1</sup>

### 1.5.3.2 Terapia de Indução de Colite Moderada

Corticosteróide oral constitui uma boa opção no tratamento da colite moderada a grave por 2 a 4 semanas e depois redução gradual da dose por 4 a 8 semanas a depender da resposta.<sup>1,3,23</sup> Deve-se considerar terapia com imunomodulador, 6-mercaptopurina ou azatioprina, nos doentes que estão recebendo alta dose de esteróide por mais de 2 a 3 meses ou naqueles que recaem frequentemente, por causa da alta morbidade associada à terapia prolongada.<sup>23</sup>

### 1.5.3.3 Terapia de Indução de Colite Grave

Crianças com colite grave devem ser internadas para receber corticosteróide intravenoso, antibioticoterapia de amplo espectro e serem monitoradas quanto à ocorrência de perfuração intestinal e megacólon tóxico.<sup>1,3,23</sup> Ciclosporina intravenosa é uma opção para os pacientes que não responderam ao esteróide como medida temporária, e pode levar ao adiamento da colectomia, a qual deve ser considerada no paciente com deteriorização contínua ou sem melhora durante um período de 1 a 2 semanas.<sup>1,3</sup>

### 1.5.3.4 Terapia de Manutenção

Os aminossalicilatos são recomendados na manutenção da remissão da doença para todos os pacientes.<sup>1,3,23</sup> Os agentes imunomoduladores, azatioprina e 6-mercaptopurina, são iniciados como manutenção para pacientes que não conseguiram desmame dos esteróides e que apresentaram recorrência em menos de 6 meses, ou duas ou mais recaídas por ano.<sup>1</sup>

## 1.5.4 Colite Indeterminada

O manuseio terapêutico dos pacientes com CI é o mesmo daqueles com CU. O paciente deve ser reavaliado periodicamente, porque o quadro histológico e /ou a distribuição da doença pode modificar para DC ou CU.<sup>1</sup>

**Quadro 2 – Nome do medicamento e dose recomendada no tratamento DII**

<b>Medicação</b>	<b>Dose</b>
<b>Aminossalicilatos</b>	
Sulfassalazina	50 a 70 mg/kg/dia, divididos em duas a três doses
Mesalazina	50 a 75 mg/kg/dia, divididos em duas a três doses
<b>Corticóides</b>	
Prednisona	1 a 2 mg/kg/dia, uma vez ao dia (máximo 40 mg/dia)
Prednisolona	1 a 2 mg/kg/dia, uma vez ao dia (máximo 40 mg/dia)
<b>Imunomoduladores</b>	
Azatioprina	1,5 a 2,5 mg/kg/dia
6-Mercaptopurina	1 a 1,5 mg/kg/dia
<b>Imunossupressores</b>	
Ciclosporina	4 a 6 mg/kg/dia, divididos em duas doses
Tacrolimus	0,2 mg/kg/dia, dividido em duas doses
<b>Terapia biológica</b>	
Inflixamabe	5 mg/Kg IV nas semanas 0, 2 e 6, e depois, a cada 8 semanas
Adalimumabe	Administrar via subcutânea a cada 2 semanas

Fonte: Sdepanian VL, Junqueira JCF, Koda YKL. Doença inflamatória intestinal. In: Sdepanian VL. Gastroenterologia pediátrica: manual de condutas. 2010; 7:81-93

## 2 JUSTIFICATIVA

Doença inflamatória intestinal (DII) é um tema de relevância a ser abordado tendo em vista o aumento da incidência desta patologia entre a população pediátrica e a sua repercussão sobre estado nutricional, crescimento e desenvolvimento puberal.<sup>9,11</sup>

A incapacidade de diagnosticar DII em crianças com sintomas leves pode acarretar diagnóstico tardio, o que pode resultar em doença mais ativa associada ao aumento da morbidade e complicações.<sup>24</sup>

Diante de taxas crescentes de DII entre as crianças, observação ativa da dificuldade de acompanhamento dos pacientes pediátricos com DII nos ambulatórios de Gastroenterologia Pediátrica e ausência de padronização do atendimento entre os profissionais da área, o presente estudo visa estabelecer um protocolo, ainda a ser discutido, de seguimento clínico-laboratorial das crianças e adolescentes com diagnóstico de DII atendidos no setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

Ressalta-se que não é objetivo deste trabalho detalhar o diagnóstico e o tratamento da DII, mas sim o seguimento clínico, a atividade da doença, o acompanhamento laboratorial e a vigilância do câncer colorretal.

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo Geral**

Propor protocolo de seguimento clínico e laboratorial das crianças e adolescentes com diagnóstico de DII atendidos no Setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

### **3.2 Objetivos Específicos**

- Revisar a literatura referente ao tema doença inflamatória intestinal
- Escolher o melhor algoritmo de rastreio do câncer colorretal e vigilância endoscópica
- Elaborar ficha de acompanhamento clínico e laboratorial

## 4 METODOLOGIA

O conteúdo do presente estudo origina-se de pesquisas realizadas no Pubmed, Medline e Cochrane, no período de 2002 a 2012, com exceção dos artigos de Thomas e Sinatra (1989) e de Hyams *et al.* (1991), a partir das seguintes palavras-chave: crianças (*children*), pediatria (*pediatric*), doença de Crohn (*crohn's disease*), retocolite ulcerativa (*ulcerative colitis*), neoplasia colorretal (*colorectal neoplasia*). Foram também incluídos capítulos de livros, textos e protocolos considerados essenciais para a abordagem do tema. Esta revisão compreende: 47 artigos completos, dois resumos e quatro capítulos de livros. O material foi analisado no que se refere às suas contribuições para o tema em questão.

## 5 REVISÃO DA LITERATURA

### 5.1 Seguimento Clínico

Avaliação da eficácia do tratamento inclui a avaliação de melhora sintomática e do ganho de peso. Posteriormente, há melhora da velocidade de crescimento e remissão bioquímica. Em alguns casos, é necessária a reavaliação da atividade da doença por endoscopia para confirmar cura de mucosa.<sup>1</sup> Estado nutricional, crescimento e desenvolvimento puberal devem ser registrados no momento do diagnóstico e durante o curso da doença.<sup>11</sup>

O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme evolução clínica e monitoramento de toxicidade dos medicamentos.<sup>5</sup> Atenção especial deve ser dada ao apoio psicossocial de crianças e adolescentes com DII visando propiciar melhor qualidade de vida e habilidades de enfrentamento. Portanto, o cuidado das crianças com DII deve envolver uma equipe multidisciplinar em centro de Gastroenterologia Pediátrica.<sup>11</sup>

A nutrição é parte integrante do manejo de crianças portadoras de DII, e o estado nutricional deve ser avaliado à apresentação e no seguimento ambulatorial.<sup>1</sup> Avaliação de rotina do crescimento (altura e peso) e estágio puberal (estagiamento de Tanner) são necessários inicialmente e a cada 3 a 6 meses, durante todo curso da doença.<sup>1</sup>

O déficit de crescimento é o resultado da combinação de ingestão insuficiente de calorias e do processo inflamatório ativo da mucosa, que ocasiona perda de nutrientes.<sup>11,15</sup> Nos pacientes pediátricos, o tratamento deve ser intensificado e a ingestão calórica assegurada.<sup>11</sup>

A administração de cálcio e vitamina D deve ser considerada para crianças com deficiência nutricional significativa durante o estirão puberal e tratamento com esteróides.<sup>1</sup> O segundo consenso europeu sobre diagnóstico e tratamento da doença de Crohn (2010) considera terapia osteoprotetora se a duração do tratamento com corticosteróides for superior a 12 semanas, indicando o uso de cálcio e vitamina D para todos os pacientes em corticoterapia.<sup>11</sup> Para pacientes em uso crônico de esteróides deve-se aferir periodicamente a pressão arterial, realizar avaliação oftalmológica e fazer o rastreamento de osteoporose.<sup>5,6</sup>

As diretrizes para o manejo da DII em crianças no Reino Unido (2010) sugerem que para crianças em uso crônico de esteróides e presença simultânea de gastrite, pode ser necessária a administração de inibidores de bomba de prótons.<sup>1</sup>

Durante o uso de metotrexate, é aconselhável suplementação de ácido fólico, 5 mg após cada dose.<sup>1,11</sup>

Segundo o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas sobre doença de Crohn do Ministério da Saúde do Brasil (2010), pacientes em terapia prolongada com metronidazol devem ser submetidos a exame físico periódico para detectar anormalidades sugestivas de neuropatia periférica.<sup>5</sup> Também os adolescentes são orientados a não consumir álcool até 3 dias após interrupção do medicamento.<sup>5</sup> Não é aconselhável o uso de ciprofloxacino no tratamento de crianças e adolescentes devido ao risco de problemas osteoarticulares e existência de alternativas eficazes.<sup>5</sup> Ainda orienta realizar radiografia de tórax e teste tuberculínico antes do início do tratamento com terapia biológica. Caso haja reação positiva (acima de 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia desta doença.<sup>5</sup>

Tanto as diretrizes para o manejo da DII em crianças no Reino Unido (2010) quanto o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas sobre doença de Crohn do Ministério da Saúde do Brasil (2010) recomendam que os pacientes não devem receber vacinas com vírus vivos atenuados simultaneamente com o uso de imunossupressores.<sup>1,5</sup> É importante pesquisar história de varicela ou imunização prévia. Se história negativa, orienta-se prescrever imunização para varicela antes de iniciar o tratamento. Se paciente não imunizado, aconselha-se administrar imunoglobulina pós-exposição.<sup>1</sup>

## **5.2 Índice de Atividade da Colite Ulcerativa**

Em comparação com doença no adulto, CU de início na faixa etária pediátrica é mais extensa, e portanto as crianças são mais propensas a exacerbações agudas graves e falha de resposta ao tratamento com corticosteróides.<sup>25,26,27,28</sup> A taxa de hospitalização para CU grave é maior na infância, atingindo 28% até 16 anos de idade, enquanto que em adultos é de aproximadamente 15%.<sup>27,29</sup> A inflamação macroscópica se estende para além da flexura esplênica em até 80% das crianças e

adolescentes com CU, sendo que nos pacientes adultos esta taxa é de apenas um terço.<sup>26,27,28,29</sup>

Novas terapias biológicas para DII vem surgindo recentemente, sendo emergente a necessidade de otimizar e padronizar a metodologia para avaliação da atividade da doença em ensaios clínicos.<sup>25</sup> Os índices de atividade de uma determinada doença visam estabelecer avaliação da atividade geral da doença, a qual deve ser reprodutível entre diferentes observadores.<sup>25</sup>

Em contraste com a DC, em que o índice de atividade da doença de Crohn (CDAI) tornou-se medida internacionalmente aceita de evolução clínica, nenhum instrumento multi-item tem sido empregado na CU em adultos e crianças.<sup>25,30</sup> O índice de atividade de CU mais utilizado em ensaios clínicos de adultos é a pontuação Mayo que requer sigmoidoscopia a cada avaliação.<sup>25</sup> Exame direto da mucosa do cólon tornou-se padrão-ouro para avaliar atividade da doença em ensaios clínicos de adultos, porém é menos aceitável para pacientes pediátricos e seus pais devido à invasividade do procedimento.<sup>25</sup> Em 2007, um índice pediátrico de atividade da colite ulcerativa (PUCAI) foi desenvolvido utilizando coortes prospectivas de crianças com diagnóstico de CU e foi validado como uma medida da atividade da doença em pacientes pediátricos.<sup>25,28,30</sup>

O PUCAI é não invasivo, exigindo a aplicação de um questionário abordando a presença de sinais e sintomas. A ausência de exames laboratoriais aumenta a viabilidade e aceitação entre crianças. Ao contrário da classificação de Truelove e Witts (1955) *apud* Turner e Griffiths (2011), que simplesmente determina se o paciente tem exacerbação grave ou não, o PUCAI produz uma faixa de pontuação contínua, quantificando o grau de gravidade e permitindo o monitoramento do progresso da doença durante o tratamento.<sup>26</sup> Por meio do estudo de desenvolvimento e validação do PUCAI ficou comprovado que este índice é válido e tem excelente correlação com o score de Mayo, medida mais usada para avaliar atividade da doença entre adultos.<sup>25</sup> A correlação observada do PUCAI com inflamação da mucosa macroscópica é suficientemente forte para permitir a medição da atividade da doença em crianças sem uma avaliação endoscópica.<sup>25</sup>

É um índice que combina seis itens clínicos e tem como objetivo avaliar a atividade da doença em pacientes pediátricos com CU e a evolução clínica ao longo

do tempo.<sup>31</sup> A sensibilidade é alta, mesmo durante um curto prazo de seguimento, portanto adequado para avaliações longitudinais em ensaios clínicos.<sup>25</sup>

O PUCAI avalia dor abdominal, sangramento retal, consistência das fezes na maioria das evacuações, número de evacuações por 24 horas, evacuações noturnas e nível de atividade. Escores  $\geq 65$  indicam atividade grave, de 35 a 64, atividade moderada, de 10 a 34, atividade leve e  $< 10$ , ausência de atividade.<sup>28,30,32</sup> Sua desvantagem é o limite máximo de 85 pontos para CU grave, pois não irá diferenciar bem a colite muito grave da fulminante.<sup>26</sup>

Quadro 3 – PUCAI

Item	Pontos
<b>1. Dor abdominal</b>	
Ausência de dor	0
Presença de dor que pode ser ignorada	5
Presença de dor que não pode ser ignorada	10
<b>2. Sangramento retal</b>	
Ausente	0
Pequeno volume, em menos de 50% das fezes	10
Pequena quantidade na maioria das fezes	20
Grande quantidade (> 50% do conteúdo das fezes)	30
<b>3. Consistência da maioria das fezes</b>	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente não formadas	10
<b>4. Número de evacuações em 24 horas</b>	
0 – 2	0
3 – 5	5
6 – 8	10
> 8	15
<b>5. Evacuações noturnas (qualquer episódio causando o despertar)</b>	
Não	0
Sim	10

<b>6. Nível de atividade</b>	
Sem limitação da atividade	0
Limitação ocasional da atividade	5
Intensa restrição da atividade	10
<b>Soma do PUCAI (0 – 85)</b>	

Fonte: Turner *et al.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study *Gastroenterology*. 2007;133(2):423-432.

Corticosteróides são os pilares do tratamento na CU grave.<sup>27</sup> Turner *et al.* (2008) fizeram uma revisão sistemática de estudos de coorte em que um terço dos pacientes adultos hospitalizados com CU apresentavam falha de resposta a esta terapia.<sup>27</sup> Em consoante, um estudo em crianças, prospectivo multicêntrico, realizado entre janeiro de 2006 e agosto de 2008, detectou ausência de resposta aos corticosteróides por via intravenosa de 29%.<sup>28</sup> Aproximadamente 30 a 40% das crianças são refratárias ao tratamento com corticosteróides intravenosos e requerem terapia de segunda linha ou colectomia.<sup>29</sup> Turner *et al.* (2008) em um estudo de coorte longitudinal, retrospectivo, realizado em período de 10 anos (1991 a 2000), analisaram 99 crianças portadoras de CU com idades entre 2 e 18 anos e observaram taxa de incidência de fracasso à corticoterapia de 46%.<sup>27</sup> Em 2011, a revisão sistemática publicada por Turner e Griffiths (2011) revela taxa de refratariedade entre 9% e 47%.<sup>26</sup>

Para evitar complicações da CU grave e efeitos colaterais relacionados ao uso de corticosteróides é importante identificar probabilidades de falha da resposta e instituir terapia de segunda linha imediatamente.<sup>28</sup> Monitoramento dos escores do PUCAI são úteis para prever a resistência aos esteróides e guiar a implementação da terapia de segunda linha em crianças hospitalizadas.<sup>28</sup>

A dose administrada e a frequência de dosagem dos corticosteróides intravenosos têm pouco efeito sobre as taxas de resposta.<sup>28</sup> Segundo Turner *et al.* (2010), a gravidade da colite é que influencia a capacidade de resposta ao tratamento.<sup>28</sup> A razão para resposta mais escassa entre as crianças, se comparadas aos adultos, é a maior proporção de colite extensa na CU de início na infância.<sup>27</sup> Outra explicação seria que os fatores genéticos que influenciam o início precoce da

doença podem também alterar a resposta aos medicamentos como modificação da farmacocinética de certas drogas e resistência a múltiplos fármacos.<sup>28</sup>

Diretrizes clínicas recomendam que terapia de segunda linha deve ser iniciada se não houver resposta aos esteróides dentro de 3 a 10 dias do princípio da terapia intravenosa.<sup>26,27,33</sup> Em crianças, uma regra de previsão com base na pontuação do PUCAI nos dias 3 e 5 da terapia com corticosteróides foi implementada.<sup>26</sup> Pontuação do PUCAI superior a 45 pontos no dia 3 de tratamento é utilizada como triagem para identificar pacientes não respondedores à corticoterapia com uma sensibilidade de 92%, valor preditivo negativo de 94%, especificidade de 50% e valor preditivo positivo correspondente a 43%.<sup>26,27,28,29,33</sup> No dia 5, um escore > 65 pontos e, especialmente, > 70 pontos indica a introdução da segunda linha terapêutica médica ou colectomia com uma especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, sensibilidade de 35% e valor preditivo negativo correspondente a 79%.<sup>26,27,28,29,33</sup> O consenso para manejo da CU aguda grave (2011), proposto pela Organização Europeia de doença de Crohn e colite (ECCO), grupo pediátrico Porto de DII e a Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN), orienta que o tratamento com esteróides no dia 5 pode continuar por mais 2 a 5 dias em uma criança com PUCAI entre 35 e 60 pontos, antes da decisão por iniciar terapia de resgate. Aqueles que no dia 5 apresentam PUCAI < 35 pontos é pouco provável que necessitem de terapia de segunda linha.<sup>33</sup>

De acordo com o consenso para manejo da CU aguda grave (2011), existem parâmetros que podem ser usados para determinar sucesso a curto prazo da terapia de segunda linha como: melhoria de 20 pontos no escore do PUCAI dentro de 5-7 dias para os inibidores de calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), agravamento do PUCAI no dia 7 de tratamento com infliximabe e melhoria de 20 pontos do PUCAI dentro de 2 semanas após primeira infusão do infliximabe.<sup>33</sup>

O estudo de desenvolvimento e validação do PUCAI (2007) definiu como discreta melhora na atividade da doença uma mudança no escore do PUCAI de pelo menos 10 pontos, melhora moderada pontuação  $\geq$  20 pontos e grande melhora escore  $\geq$  35 pontos.<sup>25</sup> Resumidamente, o PUCAI pode ser utilizado com confiança para diferenciar as mudanças ao longo do tempo, sem necessidade de avaliação endoscópica.<sup>25</sup> Segundo Turner *et al.* (2007) funcionaria bem entre adultos, pois nenhum dos itens analisados são exclusivos para crianças.<sup>25</sup> Assim, recomenda-se

que o tratamento da CU aguda grave deve incluir o monitoramento dos escores PUCAI para prever refratariedade aos esteróides e orientar o início de terapêutica de segunda linha.<sup>28</sup>

### 5.3 Índice de Atividade da Doença de Crohn

Estudos multicêntricos de intervenção na DC requerem instrumentos validados para avaliar atividade da doença em resposta ao tratamento. Nenhum parâmetro laboratorial único reflete de forma consistente e com precisão a atividade da doença, além da falta de correlação entre achados objetivos e sintomas subjetivos. Este dilema é particularmente impressionante na população pediátrica onde DC pode ter um profundo impacto sobre o crescimento e desenvolvimento na presença de mínimos sintomas gastrointestinais.<sup>34</sup>

O índice pediátrico de atividade da doença de Crohn (PCDAI) foi desenvolvido em 1991 em uma reunião de consenso de DII com especialistas pediátricos, e posteriormente validado em 12 centros pediátricos da América do Norte.<sup>34,35,36</sup> O PCDAI difere do índice de atividade da doença de Crohn (CAI), principalmente na adição de parâmetros de crescimento e medidas laboratoriais, pela diminuição do coeficiente de ponderação de parâmetros subjetivos e eliminação de agentes antidiarréicos como uma variável.<sup>34</sup>

O uso do CAI é bem estabelecido em estudos de adultos. As deficiências identificadas que são relevantes para o uso em crianças são os seguintes: exigência de um diário de sete dias, preocupação de que crianças e adolescentes podem não relatar os sintomas, ausência de ponto de corte para escores de atividade da doença em crianças e omissão do crescimento linear como item de pontuação.<sup>34,37</sup>

O PCDAI consiste em 11 variáveis distribuídas em sinais e sintomas subjetivos (dor abdominal, frequência de evacuações por dia, estado geral), exame físico (peso, altura, presença de massa abdominal, fístula e /ou fissura anal e manifestações extra-intestinais) e três exames laboratoriais comuns (hematócrito, velocidade de hemossedimentação e albumina).<sup>32,34,36</sup> Os itens são pontuados em uma escala de três pontos (escores 0, 5 ou 10), exceto para hematócrito e velocidade de hemossedimentação que tem peso mais baixo na pontuação com notas de 0, 2,5 e 5. Pontuação total pode variar de 0 a 100, com os escores mais altos sugerindo maior atividade da doença.<sup>34,36,37,38</sup> Escores  $\geq 30$

indicam atividade moderada a grave, escores variando de 11 a 30 sugerem atividade leve e escores  $\leq 10$  indicam doença inativa.<sup>32,35,36</sup>

Quadro 4 – PCDAI

	Item	Pontos
<b>1.</b>	<b>Dor abdominal</b>	
	Ausência de dor	0
	Leve; Não há interferência nas atividades diárias	5
	Moderada / grave; diária, noturna, interfere nas atividades diárias	10
<b>2.</b>	<b>Evacuações / dia</b>	
	0 – 1 líquido, sem sangue	0
	$\leq 2$ semi-formado + pouco sangue ou 2 – 5 líquido	5
	$\geq 6$ evacuações líquidas, muito sangue, ou diarreia noturna	10
<b>3.</b>	<b>Estado Geral</b>	
	Bem, sem limitações de atividades	0
	Médio, dificuldade ocasional nas atividades	5
	Muito pobre, limitação frequente nas atividades	10
EXAME		
<b>4.</b>	<b>Peso</b>	
	Ganho de peso	0
	Perda de peso $< 10\%$	5
	Perda de peso $\geq 10\%$	10
<b>5.</b>	<b>Altura (ao diagnóstico)</b>	
	$< 1$ diminuição do canal do percentil anterior	0
	1 a $< 2$ diminuição do canal do percentil anterior	5
	$\geq 2$ diminuição do canal do percentil anterior	10
Ou		
<b>6.</b>	<b>Velocidade de crescimento</b>	
	$\leq -1$ desvio padrão do normal	0
	-1 a $< -2$ desvio padrão do normal	5
	$\geq -2$ desvio padrão do normal	10
<b>7.</b>	<b>Abdome</b>	
	Sem sensibilidade ou massa	0
	Sensibilidade, ou massa sem sensibilidade	5

	Sensibilidade, preservado involuntário, massa definida	10
<b>8.</b>	<b>Doença perianal</b>	
	Nenhuma, assintomática	0
	1 – 2 fístula indolente, drenagem escassa, sem sensibilidade	5
	Fístula ativa, drenagem, sensibilidade, ou abscesso	10
<b>9.</b>	<b>Manifestações extra-intestinais</b>	
	Nenhuma	0
	1 manifestação	5
	≥ 2 manifestações	10
LABORATÓRIO		
<b>10.</b>	<b>Hematócrito (%) (M = Masculino / F = Feminino)</b>	
	M / F 6 – 10 anos: ≥ 33	0
	M 11 – 14 anos: ≥ 35	0
	F 11 – 19 anos: ≥ 34	0
	M 15 – 19 anos: ≥ 37	0
	M / F 6 – 10 anos: 28 - 32	2,5
	M 11 – 14 anos: 30 – 34	2,5
	F 11 – 19 anos: 29 – 33	2,5
	M 15 – 19 anos: 32 – 36	2,5
	M / F 6 – 10 anos: < 28	5
	M 11 – 14 anos: < 30	5
	F 11 – 19 anos: < 29	5
	M 15 – 19 anos: < 32	5
<b>11.</b>	<b>VHS (mm / h)</b>	
	< 20	0
	20 – 50	2,5
	> 50	5
<b>12.</b>	<b>Albumina (g / L)</b>	
	≥ 35	0
	31 – 34	5
	≤ 30	10
<b>Soma do PCDAI (0 – 110)</b>		

Fonte: Hyams *et al.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12(4):439-447.

Em 2003, um documento de consenso de um grupo norte-americano de especialistas pediátricos em DII (*Crohn's Disease Clinical Trials Workshop*) sugeriu que diminuição no PCDAI de pelo menos 12,5 pontos deva ser considerada uma mudança apropriada para refletir melhora na condição do paciente.<sup>34,37</sup> O índice PCDAI também pode ser utilizado para fins de observação de recaída da atividade da doença, como por exemplo, nos estudos de Jaspers *et al.* (2006) e Rubio *et al.* (2011) que definiram como remissão após intervenção terapêutica, azatioprina e terapia nutricional respectivamente, PCDAI < 10 pontos sem uso de corticosteróides.<sup>39,40</sup>

Usuários e pesquisadores da área criticam o PCDAI por dois motivos: inclusão de exames laboratoriais que necessitam de punção venosa e inclusão de itens como velocidade de crescimento, doença perianal e manifestações extra-intestinais que não mudam rapidamente durante intervenção terapêutica, limitando o seu uso como índice de evolução clínica.<sup>36</sup> Diferentemente, um estudo prospectivo, randomizado, controlado, realizado em um centro médico de Toronto, entre junho e agosto de 2001, indica que o PCDAI é sensível a melhorias na atividade da doença ao longo de um curto intervalo de tempo comparável com um ensaio de tratamento agudo.<sup>38</sup>

Nesta revisão, as fontes consultadas não relataram a periodicidade de reavaliação do PCDAI. Porém, o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas sobre doença de Crohn do Ministério da Saúde do Brasil (2010), que utiliza para seguimento da atividade da doença em adultos o índice de Harvey-Bradshaw, recomendam reavaliação deste índice a cada 6 meses, assim como sempre que um medicamento for iniciado, reiniciado ou sua dose alterada. Este índice avalia bem estar geral, dor abdominal, número de evacuações, massa abdominal e complicações. Tem boa correlação com o CDAI e considera remissão clínica score  $\leq 4$  pontos, score entre 5 a 7 pontos, doença leve a moderada e score  $\geq 8$  pontos, doença grave.<sup>5</sup>

#### **5.4 Seguimento Laboratorial**

As diretrizes para manejo da DII em crianças no Reino Unido (2010) recomendam o monitoramento das funções hepática e renal a cada 6 meses durante tratamento com aminossalicilatos.<sup>1</sup> O protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas

sobre doença de Crohn do Ministério da Saúde do Brasil (2010) orientam realizar hemograma, dosagem de creatinina e urina rotina antes do início da administração de sulfassalazina, sendo necessária a repetição dos dois primeiros exames a cada 4 meses.<sup>5</sup> Quanto à colite ulcerativa a indicação, durante o uso de mesalazina, é realizar dosagens periódicas de uréia, creatinina e urina rotina antes e após o tratamento.<sup>6</sup> O segundo consenso europeu sobre diagnóstico e tratamento da doença de Crohn (2010) advoga que em pacientes com doença renal pré-existente e uso concomitante de drogas nefrotóxicas, como é o caso dos aminossalicilatos, a função renal deve ser monitorada a cada 3 a 6 meses.<sup>11</sup>

Os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas sobre retocolite ulcerativa (2002) e doença de Crohn (2010) do Ministério da Saúde do Brasil aconselham para pacientes em uso de corticosteróides dosagens de potássio e sódio séricos, e glicemia de jejum.<sup>5,6</sup>

Como a azatioprina pode acarretar leucopenia e/ou plaquetopenia graves, os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas sobre retocolite ulcerativa (2002) e doença de Crohn (2010) do Ministério da Saúde do Brasil recomendam realizar hemograma completo semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente. Também sugerem seguimento com hemogramas se houver mudança na dosagem administrada. Ainda, deve ser realizado controle da função hepática a cada 3 meses.<sup>5,6</sup>

Por sua vez, as diretrizes para a gestão da DII em crianças no Reino Unido (2010) indicam monitoramento com hemograma completo, testes de função hepática, amilase e PCR (para avaliar atividade da doença), duas vezes por semana nas primeiras 4 semanas, mensal nos próximos 2 meses e depois uma vez a cada 3 meses. O objetivo do tratamento é manter contagem de linfócitos entre 1000 e 1500 como indicador da eficácia da droga. A recomendação é de avaliar o nível de tiopurinametiltransferase antes de iniciar administração da azatioprina.<sup>1</sup>

Com relação à administração do metotrexate, as diretrizes para crianças com DII no Reino Unido (2010) orientam realização de testes de função hepática a cada 2 semanas nas primeiras 4 semanas e depois uma vez por mês.<sup>1</sup> Já o segundo consenso europeu sobre diagnóstico e tratamento da doença de Crohn (2010) sugere monitoramento de hemograma completo e provas de função hepática antes e

após 4 semanas do início da terapia, e depois mensalmente.<sup>11</sup> O protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas sobre doença de Crohn do Ministério da Saúde do Brasil (2010) aconselham seguimento com hemograma completo mensalmente e dosagens dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina e creatinina a cada 2 meses, ou conforme necessidade clínica.<sup>5</sup> Vigilância com biópsia hepática não se justifica, mas se a AST dobra, é sensato suspender o uso do metotrexate até a normalização das enzimas hepáticas antes de uma nova reexposição.<sup>11</sup> No entanto, o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas sobre doença de Crohn do Ministério da Saúde do Brasil (2010) pondera a realização de biópsia hepática para os pacientes que utilizarem dose cumulativa entre 1000 mg e 1500 mg.<sup>5</sup>

Os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas sobre retocolite ulcerativa (2002) e doença de Crohn (2010) do Ministério da Saúde do Brasil, recomendam aferir pressão arterial e realizar dosagens de hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, perfil lipídico e ácido úrico antes de iniciar o tratamento com ciclosporina e 2 vezes por semana durante a terapêutica. A ciclosporina deve ser reduzida em 25% a 50% da dose se houver alteração relevante em algum desses valores em relação aos níveis pré-tratamento. Níveis plasmáticos de ciclosporina também são úteis para ajuste de doses.<sup>5,6</sup> Segundo o consenso para gestão da CU aguda grave (2011), proposto pela Organização Européia de doença de Crohn e colite (ECCO), grupo pediátrico Porto de DII e a Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN), o uso de inibidores de calcineurina (tacrolimus, ciclosporina) exige o monitoramento de magnésio, creatinina e colesterol durante o tratamento para minimizar a toxicidade.<sup>33</sup>

Para o uso de infliximabe, o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas sobre doença de Crohn do Ministério da Saúde do Brasil (2010) recomendam monitoramento de provas de função hepática antes de cada dose e a administração do medicamento deve ser suspensa se as aminotransferases estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade.<sup>5</sup>

Recomenda-se realizar exames para diagnóstico de ascaridíase e, especialmente, de estrogiloidíase, antes de iniciar o uso de corticosteróides ou outros imunossupressores, pelo risco de migração e disseminação de áscaris e do estrogilóide. Havendo urgência no início do tratamento imunossupressor, devem-se

administrar, concomitantemente, antiparasitários nos casos em que existir suspeita epidemiológica de infecção. O exame parasitológico de fezes deve ser feito pelo menos a cada três meses: fezes recém emitidas para pesquisa de *estrongiloidíase* (método Baermann Moraes) e três amostras de fezes em dias intercalados (MIF).<sup>41</sup>

O grupo de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas-UFMG não dispõe de um protocolo de seguimento clínico-laboratorial dos pacientes com DII. Por sua vez, a equipe de Gastroenterologia de adultos deste mesmo hospital também não possui um protocolo de acompanhamento, mas é rotina entre os profissionais do grupo, após confirmação diagnóstica de DII, realização de hemograma, PCR, VHS, provas de função hepática incluindo albumina, avaliação nutricional e endoscopia digestiva alta, este último exame restrito à DC. Se houver comprometimento colônico, recomenda-se realização de trânsito intestinal e colonoscopia. Por orientação médica da equipe, o monitoramento dos exames ocorre após 10 dias. Se o paciente estiver sob tratamento com azatioprina, aconselha-se realizar hemograma, provas de função hepática e, dosagens de amilase e lipase após uma semana da instituição da terapêutica.

## **5.5 Rastreio do Câncer Colorretal e Vigilância Endoscópica na DII**

### **5.5.1 Epidemiologia**

Doença inflamatória intestinal idiopática, CU e colite de Crohn estão associadas com risco aumentado para o desenvolvimento de câncer colorretal (CCR).<sup>42</sup> Embora, o carcinoma do cólon proveniente de complicação por CU e DC represente apenas 1% a 2% dos casos desta neoplasia na população geral, considera-se uma grave complicação da doença sendo responsável por cerca de 10% a 15% de todas as mortes em pacientes com DII.<sup>43</sup>

Pacientes com CU crônica têm risco aumentado de CCR a uma taxa de 2% em 10 anos, 8% em 20 anos e 18% em 30 anos de doença.<sup>44</sup> Lakatos *et al.*(2008) também relataram incidência semelhante de 1,6% na primeira década, 8,3% após 20 anos de doença e 18,4% na terceira década.<sup>43</sup> Estes resultados, no entanto, não foram reproduzidos em estudos mais recentes que mostram menor incidência anual (0,06% a 0,2%) de neoplasia colorretal em portadores de CU.<sup>45</sup> As causas para esta mudança ainda não estão claras, mas possibilidades incluem aumento da colonoscopia de vigilância, maior prevalência de pacientes em terapia de

manutenção, com aminossalicilatos, azatioprina e agentes biológicos, instituição da quimioprevenção e melhora dos tratamentos cirúrgicos.<sup>43,45,46</sup>

Xie e Itzkowitz (2008) referenciam um estudo de base populacional realizado no Canadá em que o risco de câncer de cólon entre os pacientes com CU e colite de Crohn é de aproximadamente duas a três vezes maior do que a população geral.<sup>47</sup> Em consoante Kayton (2007), por meio dos estudos de Ekblom (1992) e Persson (1996), observou que a mortalidade de carcinoma colorretal é significativamente maior entre os pacientes com CU, na ordem de 2,8 a 4,4 vezes, do que a população geral.<sup>48</sup>

Por sua vez, Kayton (2007) menciona o trabalho de Nordenholz (1995) em que a mortalidade por CCR foi três vezes mais comum entre os pacientes com CU do que entre os enfermos com DC.<sup>48</sup> A associação entre neoplasia do cólon e DC só recentemente foi conhecida.<sup>45</sup>

Enfatiza-se que a vigilância do câncer colorretal em DII inclui a realização de exames de colonoscopia seriados, avaliação regular dos sintomas dos pacientes, uso de medicamentos e história pessoal e familiar atualizadas, constituindo componentes críticos na estratégia de prevenção do câncer.<sup>42</sup>

### **5.5.2 Fatores de Risco**

Fatores de risco para o desenvolvimento de CCR no cenário da DII incluem duração da doença, extensão anatômica da colite, idade ao diagnóstico, grau de atividade endoscópica e histológica, história familiar de câncer de cólon, concomitante colangite esclerosante primária e história prévia de displasia colônica.<sup>19,42,45</sup> Está bem estabelecido que duração da doença e maior extensão anatômica da colite são os mais importantes fatores de risco.<sup>45</sup>

Com relação à duração da doença, neoplasia do cólon raramente é encontrada antes dos 7 anos de colite.<sup>47</sup> De acordo com as diretrizes para triagem e vigilância do CCR em pacientes com DII assintomáticos (2002), com a Associação Americana de Gastroenterologia (2004) e com o consenso sobre rastreamento e vigilância do CCR na DII (2005), o risco de CCR se torna maior após 8 a 10 anos do início dos sintomas.<sup>42,49,50</sup> Acredita-se que como na CU, o aumento do risco de CCR na colite de Crohn ocorre após 8 a 10 anos de doença.<sup>42</sup>

Extensão anatômica é definida como medida mais distante da inflamação tanto microscopicamente quanto macroscopicamente.<sup>45</sup> Portadores de pancolite têm maior risco de desenvolver carcinoma colorretal se comparados aos pacientes com colite unilateral esquerda.<sup>45</sup> Em relação à DC, a maior incidência da neoplasia é atribuída para os pacientes com maior envolvimento do cólon, ou seja, mais de um terço do cólon acometido.<sup>42</sup>

Embora haja alguma evidência para suportar um maior risco relativo para CCR entre pacientes diagnosticados com CU em idade jovem, não há provas suficientes para apoiar triagem e vigilância antes de 8 anos de doença.<sup>42</sup> Lakatos *et al.* (2008) fazem referência ao estudo de Ekblom *et al.* (1990) os quais identificaram início da doença em idade abaixo dos 15 anos como fator de risco independente para neoplasia do cólon. O risco cumulativo para carcinoma colorretal após duração da doença de 35 anos foi de 40% se a doença teve início antes dos 15 anos, enquanto se o início foi entre 15 e 39 anos de idade a taxa de incidência foi de 25%. Em contraste, em uma análise americana, idade acima de 30 a 40 anos foi relacionada com um risco mais elevado de neoplasia, em comparação com um grupo com início da doença inferior aos 20 anos de idade.<sup>43</sup>

Recentemente, um estudo mostrou que o aumento da gravidade da inflamação, tanto por via endoscópica e histológica, correlaciona-se com elevação da frequência de displasia.<sup>42</sup>

História familiar de CCR em parentes de primeiro grau está associada com o dobro de risco relativo para desenvolvimento da neoplasia.<sup>45,48</sup>

A presença de colangite esclerosante primária concomitante confere risco significativamente aumentado de carcinoma colorretal em pacientes com CU.<sup>45</sup> A patogênese não está bem estabelecida, mas ácidos biliares podem estar envolvidos.<sup>46</sup> Ahmadi *et al.* (2009) descreveram o trabalho de Kornfeld *et al.* (1997) que evidenciou entre os portadores de CU e colangite esclerosante primária, risco cumulativo de 33% em 20 anos e 40% após 30 anos do diagnóstico da DII.<sup>45</sup> Em concordância, Eaden *et al.* (2002) relataram incidência estimada em 9% após 10 anos, 31% depois de 20 anos e 50% após 25 anos de colite.<sup>49</sup> Braden *et al.* (2011) não observaram risco aumentado de desenvolver displasia de cólon nos pacientes

com colite de Crohn e simultânea colangite esclerosante primária diferentemente do que foi demonstrado entre os portadores de CU.<sup>46</sup>

Tem-se constatado em portadores de CU e concomitante colangite esclerosante primária risco adicional para carcinoma colorretal após transplante hepático.<sup>49</sup> Então, é concebível que o desenvolvimento de neoplasia colorretal tem potencial para se tornar uma das principais causas de mortalidade em pacientes com colangite esclerosante primária.<sup>46</sup>

Displasia é geralmente reconhecida como lesão pré-maligna, mas progressão para câncer é difícil de prever.<sup>49</sup> O consenso sobre rastreamento e vigilância do câncer colorretal na DII (2005) observou que vários estudos de Connell *et al.* (1994), Ulmman *et al.* (2002) e Ulmman *et al.* (2003) sugerem taxa de progressão da displasia de baixo grau para displasia de alto grau ou câncer em 50% a 55% em 5 anos.<sup>42</sup> Consoante, Rodriguez e Eisen (2007) mencionam a análise de Ullman *et al.* (2003) em que a taxa de progressão neoplásica foi de 53% neste mesmo período.<sup>50</sup> Na sua metanálise, Thomas *et al.* (2007) evidenciaram displasia de baixo grau associada a um risco nove vezes maior para desenvolver CCR.<sup>51</sup>

Destaca-se que o desenvolvimento de carcinogênese na DII nem sempre segue uma progressão sequencial de displasia de baixo grau, displasia de alto grau e, finalmente, câncer.<sup>45</sup>

### **5.5.3 Vigilância Endoscópica**

Não existem evidências inequívocas de que colonoscopia de vigilância prolongue a sobrevida em pacientes com colite extensa.<sup>43,52</sup> Há, na verdade, constatação de que o câncer tende a ser detectado em estágio precoce em pacientes que estão sob vigilância e conseqüentemente os mesmos têm melhor prognóstico.<sup>48,52</sup>

Diante da incerteza sequencial de progressão para displasia ou câncer e a natureza mais agressiva do câncer combinado à DII do que isolado, justifica-se uma investigação e rastreamento para CCR nesta população de alto risco.<sup>45</sup> Assim, colonoscopia de vigilância é rotineiramente indicada para detectar displasia e/ou câncer.<sup>43</sup>

Colonoscopia de triagem, para determinar a extensão da colite e verificar existência de neoplasia, deve começar 8 a 10 anos após início dos sintomas em pacientes com pancolite, colite unilateral esquerda e colite de Crohn envolvendo mais de um terço do cólon.<sup>42,45,47</sup> O consenso brasileiro sobre tratamento da DII (2008) preconiza que o rastreamento na pancolite está indicado após 8 a 10 anos de evolução e na colite esquerda após 12 a 15 anos de doença.<sup>19</sup> Por sua vez, as diretrizes para triagem e vigilância do CCR em pacientes com DII assintomáticos (2002) orienta começar vigilância regular 8 a 10 anos após início dos sintomas para pancolite, mas, diferentemente do consenso brasileiro (2008), sugere para colite unilateral esquerda início do rastreio depois de 15 a 20 anos.<sup>49</sup> Portadores de DC sem envolvimento do cólon não são considerados de alto risco para desenvolver câncer colorretal, mas devem ser conduzidos de acordo com a população geral de triagem para neoplasia do cólon.<sup>42</sup>

Vigilância endoscópica deve ser realizada em remissão, uma opção é controlar inflamação antes de executar o exame a fim de minimizar as dificuldades para interpretação histológica de displasia.<sup>43,47</sup> O consenso brasileiro sobre tratamento da DII (2008) e a Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (2008-2010) recomendam que todo o cólon deve ser examinado por meio de biópsias nos 4 quadrantes de mucosa não inflamada a cada 10 cm desde o ceco até o reto associadas a biópsias de áreas suspeitas, totalizando no mínimo 33 amostras.<sup>19,47,53</sup>

Segundo a Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (2008-2010) e consenso sobre rastreio e vigilância do câncer colorretal na DII (2005), se a colonoscopia inicial é negativa para displasia, a colonoscopia de vigilância deverá ser repetida em 1 a 2 anos. Com dois exames consecutivos negativos, as colonoscopias podem ser realizadas em intervalos de 1 a 3 anos até completarem 20 anos de doença. Após 20 anos de duração da doença, os intervalos devem ser novamente reduzidos para 1 a 2 anos. Pacientes com colangite esclerosante primária devem se submeter à colonoscopia anual.<sup>42,45,47,53</sup>

Qualquer exame em que uma biópsia revele alterações de mucosa interpretadas como displasia indeterminada, displasia de baixo grau, displasia de alto grau ou adenocarcinoma, é considerado como achado anormal.<sup>42</sup> Pacientes com displasia indeterminada devem ser submetidos a um plano de vigilância rigorosa, com repetição da colonoscopia a cada 3 a 6 meses.<sup>45,47</sup> Existem

controvérsias sobre a gestão da displasia de mucosa plana unifocal, pois sua condução pode ser atrelada à colectomia ou à vigilância colonoscópica dentro de 3 a 6 meses.<sup>45,47</sup> A Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (2008-2010) advoga que os portadores de displasia de baixo grau multifocal em um único exame ou unifocal em dois exames devem ser fortemente aconselhados a realizar colectomia total.<sup>53</sup> Se o paciente recusa o procedimento cirúrgico, devem-se repetir exames de vigilância dentro de 3 a 6 meses.<sup>47</sup> Uma vez confirmada displasia de alto grau, recomenda-se proctocolectomia profilática.<sup>45</sup>

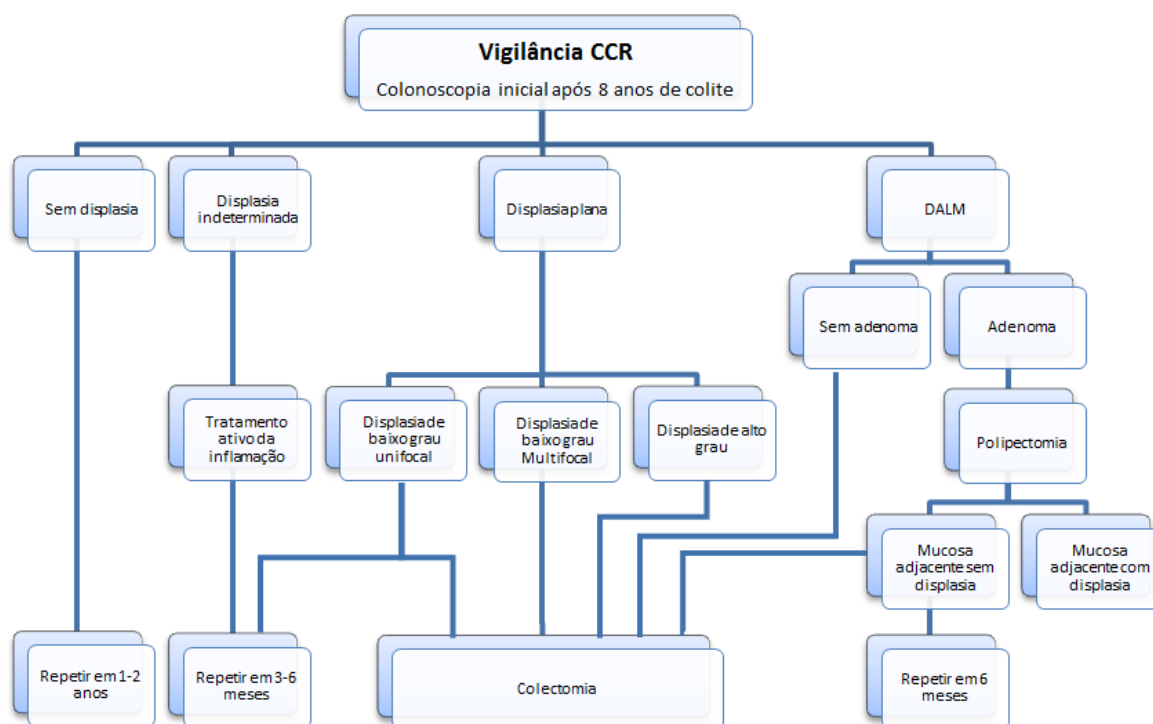
A displasia associada a lesões ou massas (DALM) pode ser dividida em lesões tipo adenoma e lesões não tipo adenoma. Estudos recentes têm demonstrado que as lesões tipo adenoma possuem baixo risco para desenvolvimento de carcinoma, enquanto que as lesões tipo não adenoma carregam um grande risco de desenvolvimento de adenocarcinoma.<sup>53</sup> Os portadores de displasia associada a lesões ou massas tipo não adenoma devem ser encaminhados para proctocolectomia total. Por sua vez, a lesão adenoma-*like* deve ser ressecada na sua totalidade com a base e ao redor da mucosa.<sup>45</sup> Se a base ou mucosa circundante contém displasia orienta-se cirurgia. No entanto, se após polipectomia não existe displasia na base ou mucosa adjacente recomenda-se repetir colonoscopia em 6 meses.<sup>45,47</sup>

A presença de estenose do cólon na DII aumenta suspeita de malignidade.<sup>48</sup> Embora, o risco de malignidade para estenose de cólon relacionado à DC não seja muito elevado desprende-se empenho para visualização do cólon proximal à estenose.<sup>45</sup> Se o endoscópio consegue ultrapassar uma estenose na colite de Crohn, deve-se repetir avaliação endoscópica em um ano. Em contrapartida, se a transposição da estenose não é possível, enema de bário ou colonografia por tomografia computadorizada devem ser cogitados para avaliar o cólon proximal. A estenose na CU é uma forte indicação de colectomia. Caso o colonoscópio pediátrico ultrapasse o estreitamento, biópsias múltiplas e escovações para citologia devem ser colhidas. Mesmo com a negatividade dos exames, pelo consenso sobre rastreio e vigilância do CCR na DII (2005) devem ser realizadas colonoscopias dentro de 3 a 4 meses e avalia-se realização de tomografia computadorizada.<sup>42</sup>

A colonoscopia de vigilância tem sérias limitações, incluindo o alto custo, erro de amostragem no momento da biópsia e discordância entre observadores na

classificação histológica da displasia.<sup>45</sup> Os pacientes precisam estar cientes de que a vigilância não pode garantir um risco reduzido de neoplasia, mas sim oferece uma chance razoável de detecção pré-maligna ou câncer assintomático.<sup>49</sup>

**Figura 1 – Fluxograma de vigilância do câncer colorretal na DII e manuseio da displasia**



Fonte: Ahmadi *et al.* Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: the search continues. *World J Gastroenterol.* 2009;15(1):61-66.

#### 5.5.4 Quimioprevenção

Elucidação completa do mecanismo de carcinogênese exigirá novas investigações, no entanto a inflamação crônica é pensada como mais importante desencadeador. Por esta teoria, o uso de terapia de manutenção com anti-inflamatórios agiria na quimioprevenção primária.<sup>43</sup>

O agente quimiopreventivo ideal seria seguro, eficaz na profilaxia da progressão neoplásica, de baixo custo e capaz de promover controle da atividade dos sintomas.<sup>43</sup> Os fármacos mais amplamente estudados na quimioprevenção são compostos 5-aminossalicilatos, incluindo mesalazina e sulfassalazina. Lakatos *et al.* (2008) e Kayton (2007) reportaram o estudo de Eaden *et al.* (2001) que mostrou

redução de 75% no risco de câncer colorretal entre os usuários de qualquer composto 5-aminossalicilato.<sup>43,48</sup>

Ácido ursodesoxicólico demonstrou ser quimiopreventivo no subgrupo de pacientes com CU e simultânea colangite esclerosante primária.<sup>42,45</sup> No cenário da CU sem colangite esclerosante primária o efeito quimioprotetor do ácido ursodesoxicólico é desconhecido.<sup>45,48</sup>

Embora, esses agentes possam revelar ação benéfica para pacientes com risco de CCR, não há provas suficientes para modificar triagem e vigilância colonoscópica em portadores de CU usuários dessas medicações.<sup>42</sup>

### **5.5.5 Avanços na Detecção da Displasia**

No contexto das DII muitas lesões displásicas são planas e multifocais determinando maior dificuldade na visualização e aumentando a chance dessas não serem detectadas.<sup>53</sup> Estudos recentes indicam que cromoendoscopia pode aumentar consideravelmente a detecção endoscópica de lesões displásicas.<sup>42</sup>

Os avanços nas técnicas de imagem podem melhorar ainda mais a capacidade de direcionar áreas anormais da mucosa do cólon, até mesmo ao nível subcelular.<sup>45</sup> Na era moderna do diagnóstico molecular, tecidos e amostras de fezes podem ser investigados por alterações moleculares.<sup>47</sup> Atualmente, as novas técnicas são limitadas e não estão incluídas nas diretrizes de vigilância.<sup>45</sup>

## 6 CONCLUSÃO

Doença inflamatória intestinal compreende três entidades nosológicas: doença de Crohn, colite ulcerativa e colite indeterminada.<sup>1,2,3,4,7</sup> A importância da abordagem do tema consiste no aumento da incidência desta patologia entre a população pediátrica e sua repercussão sobre estado nutricional, crescimento e desenvolvimento.<sup>9,11</sup>

O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme evolução clínica e monitoramento de toxicidade dos medicamentos.<sup>5</sup>

Os índices de atividade de uma determinada doença visam estabelecer avaliação da atividade geral da doença, a qual deve ser reprodutível entre diferentes observadores.<sup>25</sup> O PUCAI pode ser utilizado com confiança para diferenciar as mudanças ao longo do tempo, sem necessidade de avaliação endoscópica.<sup>24</sup> Recomenda-se que o tratamento da CU aguda grave deve incluir o monitoramento dos escores PUCAI para prever refratariedade aos esteróides e orientar terapêutica de segunda linha.<sup>28</sup> Usuários e pesquisadores da área criticam o PCDAI por dois motivos: inclusão de exames laboratoriais que necessitam de punção venosa e inclusão de itens como velocidade de crescimento, doença perianal e manifestações extra-intestinais que não mudam rapidamente durante intervenção terapêutica, limitando o seu uso como índice de evolução clínica.<sup>36</sup>

Não existem evidências inequívocas de que colonoscopia de vigilância prolongue a sobrevida em pacientes com colite extensa.<sup>42,51</sup> Há, na verdade, constatação de que o câncer tende a ser detectado em estágio precoce em pacientes que estão sob vigilância e conseqüentemente os mesmos têm melhor prognóstico.<sup>47,51</sup> Assim, colonoscopia de vigilância é rotineiramente indicada para detectar displasia e/ou câncer.<sup>42</sup>

Diante da observação ativa da dificuldade de acompanhamento dos pacientes pediátricos com DII nos ambulatórios de Gastroenterologia Pediátrica e ausência de padronização do atendimento entre os profissionais da área, o presente estudo se propôs estabelecer um protocolo, ainda a ser discutido, de seguimento clínico-

laboratorial das crianças e adolescentes atendidos nos ambulatórios de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Elaborou-se ficha de acompanhamento clínico e laboratorial (anexo).

Portanto, o seguimento da DII envolve o acompanhamento clínico, a atividade da doença, monitoramento laboratorial, rastreamento do câncer colorretal e vigilância endoscópica.

## REFERÊNCIAS

1. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H; on Behalf of the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:S1-S13.
2. Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A, Tamai H. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2372-7.
3. Sdepanian VL, Junqueira JCF, Koda YKL. Doença inflamatória intestinal. In: Sdepanian VL. *Gastroenterologia Pediátrica: manual de condutas.* 2010;7:81-93.
4. Koda YKL. Doença inflamatória intestinal. In: Porta G, Koda YKL. *Gastroenterologia e Hepatologia.* 2011;24:343-56.
5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn. Portaria SAS/MS nº 711, 17 de dezembro de 2010.  
[portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_doenca\\_de\\_crohn.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_doenca_de_crohn.pdf)
6. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS no 861, 4 de novembro de 2002.  
[portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_retocolite ulcerativa.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_retocolite_ulcerativa.pdf)
7. Romano C, Famiani A, Gallizzi R, Comito D, Ferrau' V, Rossi P. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics.* 2008;122(6):1278-81.
8. Braegger CP, Ballabeni P, Rogler D, Vavricka SR, Friedt M, Pittet V; Swiss IBD Cohort Study Group. Epidemiology of inflammatory bowel disease: is there a shift towards onset at a younger age? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):141-4.
9. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):423-39.
10. Guariso G, Gasparetto M, VisonàDallaPozza L, D'Inca R, Zancan L, Sturniolo G, Brotto F, FacchinP. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2010;51(6):698-707.

11. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
12. Wilson D, Thomas A, Croft N, Newby E, Akobeng A, Sawczenko A, Fell J, Murphy M, Beattie R, Sandhu B, Mitton S; and the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:S14-34.
13. Newby EA, Croft NM, Green M, Hassan K, Heuschkel RB, Jenkins H, Casson DH. Natural history of paediatric inflammatory bowel diseases over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(5):539-45.
14. Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3204-12.
15. Hill RJ, Brookes DS, Lewindon PJ, Withers GD, Ee LC, Connor FL, Cleghorn GJ, Davies PS. Bone health in children with inflammatory bowel disease: adjusting for bone age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(5):538-43.
16. Shamir R. Nutritional aspects in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:S86-8.
17. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):63-101.
18. Carvalho R, Hyams JS. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16(3):164-71.
19. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease/ Consenso brasileiro sobre a doença inflamatória intestinal. *Arq. Gastroenterol*. 2010;47(3): 313-25.
20. Thomas DW, Sinatra FR. Screening laboratory tests for Crohn's disease. *West J Med*. 1989;150(2):163-4.
21. Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P, Dito L, Buena de Mesquita M, Falconieri P et al. Contrast enhanced magnetic imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut*. 2003;52(3):393-7.

22. Seidman EG, Sant'Anna AM, Dirks MH. Potential applications of wireless capsule endoscopy in the pediatric age group. *Gastrointest Clin N Am*. 2004; 14(1):207-17.
23. Sdepanian VL, Rodrigues M. Doença Inflamatória Intestinal na Infância - Manuseio Medicamentoso . *Guia Prático Doença Inflamatória Intestinal*. 2011;17:146-55.
24. Rothbaum R, Wyllie R, delRosario JF, Keljo D, Lerer T, Hyams J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113-9.
25. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH, Griffiths AM. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133(2):423-32.
26. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):440-9.
27. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C, McLernon RA, Walters TD, Swales J, Steinhart AH, Griffiths AM. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut*. 2008;57(3):331-8.
28. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, Day AS, Crandall W, Silverberg MS, Markowitz J, Otley AR, Keljo D, Mamula P, Kugathasan S, Hyams J, Griffiths AM. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2282-91.
29. Turner D. Severe acute ulcerative colitis: the pediatric perspective. *Dig Dis*. 2009;27(3):322-6.
30. Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Kay M, Crandall W, Keljo D, Otley AR, Kugathasan S, Carvalho R, Oliva-Hemker M, Langton C, Mamula P, Bousvaros A, LeLeiko N, Griffiths AM; Pediatric IBD CollaborativeResearchGroup. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis*.2009;15(8):1218-23.
31. Turner D, Griffiths AM, Steinhart AH, Otley AR, Beaton DE. Mathematical weighting of a clinimetric index (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) was superior to the judgmental approach. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(7):738-44.

32. Tiemi J, Komati S, Sdepanian VL. Effectiveness of infliximab in Brazilian children and adolescents with Crohn disease and ulcerative colitis according to clinical manifestations, activity indices of inflammatory bowel disease, and corticosteroid use. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(6):628-33.
33. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, Ruemmele FM, Levine A, Benchimol EI, Dubinsky M, Alex G, Baldassano RN, Langer JC, Shamberger R, Hyams JS, Cucchiara S, Bousvaros A, Escher JC, Markowitz J, Wilson DC, van Assche G, Russell RK; European Crohn's and Colitis Organization; Porto IBD Working Group, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):574-88.
34. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, Kugathasan S, Pfefferkorn M, Tolia V, Evans J, Treem W, Wyllie R, Rothbaum R, delRosario J, Katz A, Mezoff A, Oliva-Hemker M, Lerer T, Griffiths A; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(4):416-21.
35. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):439-47.
36. Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derkx HH. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(1):90-5.
37. Griffiths AM, Otley AR, Hyams J, Quiros AR, Grand RJ, Bousvaros A, Feagan BG, Ferry GR. A review of activity indices and end points for clinical trials in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(2):185-96.
38. Kundhal PS, Critch JN, Zachos M, Otley AR, Stephens D, Griffiths AM. Pediatric Crohn Disease Activity Index: responsive to short-term change. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Jan;36(1):83-9.
39. Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, de Ridder L, Taminiau JA, Rings EH. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(9):831-6.
40. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, Goulet O, Ruemmele FM. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1332-9.

41. Melo MCB, Guerra PVP, Mota JAC, Torres MRF. Parasitoses Intestinais. In: Leão E,Correa EJ, Mota JAC, Viana MB. *Pediatria Ambulatorial*. 2005.
42. Itzkowitz SH, Present DH; Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(3):314-21.
43. Lakatos PL, Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies. *World J Gastroenterol*. 2008;14(25):3937-47.
44. Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, Cohen RD, Hanauer SB. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc*. 2007;65(7):998-1004.
45. Ahmadi A, Polyak S, Draganov PV. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: the search continues. *World J Gastroenterol*. 2009;15(1):61-6.
46. Braden B, Halliday J, Aryasingha S, Sharifi Y, Checchin D, Warren BF, Kitiyakara T, Travis SP, Chapman RW. Risk for Colorectal Neoplasia in Patients with Colonic Crohn's Disease and Concomitant Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):303-8.
47. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(3):378-89.
48. Kayton ML. Cancer and pediatric inflammatory bowel disease. *Semin Pediatr Surg*. 2007;16(3):205-13.
49. Eaden JA, Mayberry JF; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2002;51 Suppl 5:V10-12.
50. Rodriguez SA, Eisen GM. Surveillance and management of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(5):1070.
51. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Metaanalysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(6):657-68.
52. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):1-17.

53. Flores C. Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva gestão 2008-2010. Doenças Inflamatórias Intestinais: Acompanhamento Endoscópico.

## ANEXOS

### ANEXO A - Ficha de seguimento clínico-laboratorial - Colite ulcerativa

#### I. Primeira Consulta:

##### 1. Dados do paciente

Nome: \_\_\_\_\_

Registro HC/UFMG: \_\_\_\_\_

Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Nome do cuidador: \_\_\_\_\_

Sexo:  Masculino  Feminino

DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade de admissão: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg      Altura: \_\_\_\_\_ cm

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: ( \_\_\_ ) \_\_\_\_\_

Médico assistente: \_\_\_\_\_

Imunização: Atualizada?  Sim  Não

História prévia de Varicela?  Sim  Não

##### 2. Avaliação Farmacoterapêutica

2.1– Idade ao diagnóstico: \_\_\_\_\_

2.2– Faz uso de bebidas alcoólicas?  Sim  Não

2.3– Possui outras doenças diagnosticadas?  Sim  Não

Quais? \_\_\_\_\_

2.4- Faz uso de outros medicamentos?  Sim  Não

Quais? \_\_\_\_\_

### 3. Atividade da Doença

PUCAI	
ITEM	PONTOS
<b>1. Dor abdominal</b>	
Ausência de dor	0
Presença de dor que pode ser ignorada	5
Presença de dor que não pode ser ignorada	10
<b>2. Sangramento retal</b>	
Ausente	0
Pequeno volume, em menos de 50% das fezes	10
Pequena quantidade na maioria das fezes	20
Grande quantidade (> 50% do conteúdo das fezes)	30
<b>3. Consistência da maioria das fezes</b>	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente não formadas	10
<b>4. Número de evacuações em 24 horas</b>	
0 – 2	0
3 – 5	5
6 – 8	10
> 8	15
<b>5. Evacuações noturnas (qualquer episódio causando o despertar)</b>	
Não	0
Sim	10
<b>6. Nível de atividade</b>	
Sem limitação da atividade	0
Limitação ocasional da atividade	5
Intensa restrição da atividade	10
<b>Soma do PUCAI (0 – 85)</b>	

Fonte: Turner *et al.* Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study *Gastroenterology*. 2007;133(2):423-432.

#### 4. Exames Iniciais

<b>Exames</b>	<b>Datas</b>	<b>Resultados</b>
Hemograma completo		
PCR		
VHS		
Albumina sérica		
Função hepática		
p-ANCA		
EPF		
Coprocultura de fezes		
Endoscopia digestiva alta com biópsias		
Colonoscopia com biópsias		
Exame contrastado		
Outros		

## II. Seguimento Clínico-laboratorial

### 1. Exames Laboratoriais\*

Exames	Datas						
	Inicial						
Hemoglobina							
Plaquetas							
Leucócitos							
AST							
ALT							
FA							
Amilase							
Uréia							
Creatinina							
Sódio							
Potássio							
Magnésio							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídeos							
Ácido úrico							
Ciclosporina sérica							
Urina rotina							
EPF (a cada 3 meses)							
Rastreamento de osteoporose**							
Outros							

\* Os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento

\*\* Para os pacientes em uso de corticosteróides

## 2. Monitoramento Clínico, Nutricional e da Atividade da Doença

	Datas				
	Inicial	Dia 3*	Dia 5**	Dia 7***	Dia 15****
PUCAI					

\* Triagem para os pacientes não respondedores à corticoterapia

\*\* Introdução de terapia de segunda linha

\*\*\* Avaliar sucesso dos inibidores de calcineurina (ciclosporina)

\*\*\*\* Avaliar resposta à terapia com infliximabe

	Datas				
	Inicial	6 <sup>o</sup> mês	12 <sup>o</sup> mês	18 <sup>o</sup> mês	24 <sup>o</sup> mês
PUCAI					
Peso					
Altura					
Pressão arterial*					
Avaliação oftalmológica*					
Outro					

\*Para os pacientes em uso de corticosteróides

## 3. Exames a Longo Prazo

**3.1– Colonoscopia:** (Após 8 a 10 anos ou anualmente para pacientes que apresentem concomitantemente colangite esclerosante primária)

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

## 4. Acompanhamento da Terapia

### 4.1 – Medicamento em Uso

Medicamentos/Dose	Datas		
Aminossalicilatos _____			
Corticosteróides			
Azatioprina			
Outro _____			
Outro _____			

### 4.2. Eventos Adversos

Apresentou eventos adversos?  Sim  Não

Quais? \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Data? \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## ANEXO B - Ficha de seguimento clínico-laboratorial - Doença de Crohn

### I. Primeira Consulta

#### 1. Dados do paciente

Nome: \_\_\_\_\_

Registro HC/UFGM: \_\_\_\_\_

Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Nome do cuidador: \_\_\_\_\_

Sexo:  Masculino  Feminino

DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade de admissão: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg      Altura: \_\_\_\_\_ cm

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: ( \_\_\_ ) \_\_\_\_\_

Médico assistente: \_\_\_\_\_

Imunização: Atualizada?  Sim  Não

História prévia de Varicela?  Sim  Não

#### 2. Avaliação Farmacoterapêutica

2.1– Idade ao diagnóstico: \_\_\_\_\_

2.2– Faz uso de bebidas alcoólicas?  Sim  Não

2.3– Possui outras doenças diagnosticadas?  Sim  Não

Quais? \_\_\_\_\_

2.4- Faz uso de outros medicamentos?  Sim  Não

Quais? \_\_\_\_\_

### 3. Atividade da Doença

PCDAI		
ITEM		PONTOS
<b>1.</b>	<b>Dor abdominal</b>	
	Ausência de dor	0
	Leve; Não há interferência nas atividades diárias	5
	Moderada / grave; diária, noturna, interfere nas atividades diárias	10
<b>2.</b>	<b>Evacuações / dia</b>	
	0 – 1 líquido, sem sangue	0
	≤ 2 semi-formado + pouco sangue ou 2 – 5 líquido	5
	≥ 6 evacuações líquidas, muito sangue, ou diarreia noturna	10
<b>3.</b>	<b>Estado Geral</b>	
	Bem, sem limitações de atividades	0
	Médio, dificuldade ocasional nas atividades	5
	Muito pobre, limitação frequente nas atividades	10

#### EXAME

<b>4.</b>	<b>Peso</b>	
	Ganho de peso	0
	Perda de peso < 10%	5
	Perda de peso ≥ 10%	10
<b>5.</b>	<b>Altura (ao diagnóstico)</b>	
	< 1 diminuição do canal do percentil anterior	0
	1 a < 2 diminuição do canal do percentil anterior	5
	≥ 2 diminuição do canal do percentil anterior	10
Ou		
<b>6.</b>	<b>Velocidade de crescimento</b>	
	≤ -1 desvio padrão do normal	0
	-1 a < -2 desvio padrão do normal	5
	≥ -2 desvio padrão do normal	10
<b>7.</b>	<b>Abdome</b>	
	Sem sensibilidade ou massa	0
	Sensibilidade, ou massa sem sensibilidade	5
	Sensibilidade, preservado involuntário, massa definida	10
<b>8.</b>	<b>Doença perianal</b>	
	Nenhuma, assintomática	0
	1 – 2 fístula indolente, drenagem escassa, sem sensibilidade	5
	Fístula ativa, drenagem, sensibilidade, ou abscesso	10
<b>9.</b>	<b>Manifestações extra-intestinais</b>	
	Nenhuma	0
	1 manifestação	5
	≥ 2 manifestações	10

**LABORATÓRIO**

<b>10. Hematócrito (%) (M = Masculino / F = Feminino)</b>	
M / F 6 – 10 anos: $\geq 33$	0
M 11 – 14 anos: $\geq 35$	0
F 11 – 19 anos: $\geq 34$	0
M 15 – 19 anos: $\geq 37$	0
M / F 6 – 10 anos: 28 - 32	2,5
M 11 – 14 anos: 30 – 34	2,5
F 11 – 19 anos: 29 – 33	2,5
M 15 – 19 anos: 32 – 36	2,5
M / F 6 – 10 anos: $< 28$	5
M 11 – 14 anos: $< 30$	5
F 11 – 19 anos: $< 29$	5
M 15 – 19 anos: $< 32$	5
<b>11. VHS (mm / h)</b>	
$< 20$	0
20 – 50	2,5
$> 50$	5
<b>12. Albumina (g / L)</b>	
$\geq 35$	0
31 – 34	5
$\leq 30$	10
<b>Soma do PCDAI (0 – 110)</b>	

Fonte: Hyamset *al.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J PediatrGastroenterolNutr.* 1991;12(4):439-447.

#### 4. Exames iniciais

<b>Exames</b>	<b>Datas</b>	<b>Resultados</b>
Hemograma completo		
PCR		
VHS		
Albumina sérica		
Função hepática		
ASCA		
EPF		
Coprocultura de fezes		
Endoscopia digestiva alta com biópsias		
Colonoscopia com biópsias		
Exame contrastado		
Outros		

## II. Seguimento Clínico-laboratorial

### 1. Exames Laboratoriais\*

Exames	Datas						
	Inicial						
Hemoglobina							
Plaquetas							
Leucócitos							
AST							
ALT							
FA							
Amilase							
Uréia							
Creatinina							
Sódio							
Potássio							
Magnésio							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídeos							
Ácido úrico							
Ciclosporina sérica							
Urina rotina							
EPF (a cada 3 meses)							
Rastreamento de osteoporose**							
Outros							

\* Os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento

\*\* Para os pacientes em uso de corticosteróides

## 2. Monitoramento Clínico, Nutricional e da Atividade da Doença

	Datas				
	Inicial	6 <sup>o</sup> mês	12 <sup>o</sup> mês	18 <sup>o</sup> mês	24 <sup>o</sup> mês
PCDAI					
Peso					
Altura					
Pressão arterial*					
Avaliação oftalmológica*					
Outro					

\*Para os pacientes em uso de corticosteróides

## 3. Exames a Longo Prazo

**3.2– Colonoscopia:**(Após 8 a 10 anos ou anualmente para pacientes que apresentem concomitantemente colangite esclerosante primária)

---



---



---



---



---



---



---



---



---

## 4. Acompanhamento da Terapia

### 4.1 – Medicamento em Uso

5. Medicamentos/Dose	Datas		
Aminossalicilatos _____			
Corticosteróides			
Azatioprina			
Infliximabe			
Outro _____			
Outro _____			

### 4.2. Eventos Adversos

Apresentou eventos adversos?  Sim  Não

Quais? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data? \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_