

Doença inflamatória intestinal na infância

Intestinal Inflammatory disease in childhood

Maria do Carmo Barros de Melo¹, Bárbara Fonseca Gazzinelli², Ana Paula Pereira de Oliveira³, Alexandre Rodrigues Ferreira¹, Eleonora Druve Tavares Fagundes⁴, Júlio Rocha Pimenta⁵, Thais Costa Nascentes Queiroz⁶, Catharina Wagner Giannini⁷

DOI: 10.5935/2238-3182.20160021

RESUMO

A incidência da doença inflamatória intestinal (DII) tem aumentado nos países ocidentais nos últimos anos. Classicamente ela é dividida em doença de Crohn e colite ulcerativa. As manifestações clínicas mais comuns são a dor abdominal, diarreia, perda de peso e sangue nas fezes. A inflamação intestinal reduz a absorção de nutrientes. Manifestações extraintestinais podem estar presentes. Deve ser realizada a pesquisa de imunodeficiência primária em crianças com diagnóstico de DII antes dos dois anos de idade. Os exames laboratoriais devem incluir triagem de inflamação aguda e/ou crônica, avaliação de anemia e estado nutricional. Exames endoscópicos e de fezes são necessários, principalmente antes do início do tratamento. O seguimento ambulatorial e a solicitação de exames complementares devem ser criteriosos. O tratamento é difícil por se tratar de uma doença crônica, com fases de recidiva e remissão. Os medicamentos apresentam efeitos adversos, algumas vezes graves. A visão mais atual da terapia da DII baseia-se na modificação da história natural da doença, com o objetivo de alcançar cicatrização da mucosa, redução das complicações da doença e melhora da qualidade de vida do paciente. É fundamental acompanhar o crescimento linear, o desenvolvimento muscular, esquelético e puberal. O pediatra geral deve estar atento para o diagnóstico, solicitando os exames complementares e avaliando a necessidade de encaminhamento para um gastroenterologista pediatra.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Proctocolite; Crianças; Adolescentes.

ABSTRACT

The incidence of inflammatory bowel disease in the Western countries has increased in recent years. Classically it is divided into Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. The most common clinical manifestations are abdominal pain, diarrhea, weight loss and blood in the stool. The intestinal inflammation reduces the absorption of nutrients, which increases susceptibility to micronutrient deficiency. extra-intestinal manifestations may be present. Primary immunodeficiency research in children diagnosed with IBD before two years of age should be performed. Laboratory tests should include screening of acute and/or chronic, evaluation of anemia and nutritional status. Endoscopic examinations and feces are needed, especially before the start of treatment. Outpatient follow-up and complementary tests should be judicious. Treatment is difficult because it is a chronic disease with phases of relapse and remission. The drugs have adverse effects sometimes severe. The most current view of IBD therapy is based on the modification of the natural history of the disease, with the goal of achieving mucosal healing, reducing complications of the disease and improve the patient's quality of life. It is essential to monitor the linear growth, muscle development, skeletal and pubertal. The general pediatrician should be aware of the diagnosis, requesting additional examinations and evaluating the need for referral to the pediatric gastroenterologist.

Key words: Crohn Disease; Proctocolitis; Child; Adolescent.

¹ Médica Pediatra. Doutora. Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG; Membro do Grupo de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médica Pediatra. Residente de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Membro do grupo de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Médica. Gastroenterologista Pediatra. Membro do Grupo de Gastroenterologia Pediátrica, do Departamento de Pediatria e Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁴ Médica Pediatra. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, Membro do Grupo de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁵ Médica, Gastroenterologista Pediatra. Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁶ Médica Pediatra. Doutoranda em Saúde da Criança e Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG, membro do Grupo de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁷ Acadêmica do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da UFMG. Bolsista de Iniciação Científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG. UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

Instituição:
Hospital das Clínicas da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Maria do Carmo Barros de Melo
E-mail: mcbmelo@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) apresenta-se como um processo inflamatório no trato intestinal, com períodos de exacerbação e remissão. É classicamente definida como doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (RCU).^{1,3} Apesar das semelhanças, essas duas doenças podem ser diferenciadas por suas características clínicas, endoscópicas e histológicas.^{2,3} A DC tem origem desconhecida, multifatorial, com acometimento assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se em três formas: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante.⁴ A RCU é doença idiopática com episódios recorrentes de inflamação e que acomete predominantemente a camada mucosa do reto e também várias porções do cólon, em geral de forma contínua.⁵ Atualmente, é categorizado um outro subgrupo de DII: a colite indeterminada (CI), cuja definição é uma colite grave com características sobrepostas de RCU e DC.²

Nas últimas décadas houve significativo aumento na incidência nas populações ocidentais.⁶ A maioria dos dados sobre epidemiologia na infância foi publicada na Europa e Estados Unidos, com escassez de informações da Ásia, África e América do Sul.^{6,7}

Na Unidade de Gastroenterologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, é registrado aumento progressivo na casuística de DII.³ Braegger *et al.* (2011) realizaram estudo na Suíça com 1.688 pacientes pediátricos e adultos, entre novembro de 2006 e maio de 2010, sugerindo aumento global da incidência dessas doenças.⁶ Em revisão sistemática sobre tendências internacionais da DII na faixa etária pediátrica foram demonstradas taxas crescentes de DII.⁷ A DII pode estar presente em qualquer idade, sendo 5% em menores de cinco anos e apenas 15% dos adultos são maiores de 60 anos ao diagnóstico.¹ Diagnóstico na infância ou adolescência ocorre em 15 a 20% do total de pacientes.⁸ A incidência de DC em crianças e adolescentes é de aproximadamente três casos/100.000 pessoas e envolve até 20% de todos os pacientes antes dos 18 anos de idade.⁹ Wilson *et al.* (2010) relataram que a DC manifesta-se na infância ou adolescência em até 25% dos pacientes e a RCU ocorre antes dos 20 anos de idade entre 15 e 40% dos casos.¹⁰ Estudo prospectivo nacional de DII em crianças menores de 16 anos realizado no Reino Unido mostrou incidência de 5,2 casos/100.000 indivíduos por ano (60%, DC; 28%, RCU; e 12%, CI).¹ Estudo realizado na Itália (2010) mostra idade média ao diagnóstico de 10,5 anos entre crianças e

28,2 anos entre adultos.⁸ Sandhu *et al.* (2010) detectaram idade média de 11,9 anos.¹ Estudo retrospectivo (2008) realizado em Londres com 210 pacientes demonstrou predomínio do sexo masculino em crianças com DC, enquanto que na RCU houve equivalência.¹¹

QUADRO CLÍNICO

A apresentação clínica das DIIs pode ser muito variável, dependendo da localização, gravidade e cronicidade da doença. Os sintomas mais comuns são diarreia e dor abdominal, que são observadas em 50 a 90% dos pacientes com DC e RCU.¹²

O sangramento retal é o sintoma mais comum da RCU. Na DC, os sintomas mais frequentemente relatados são: dor abdominal, diarreia, anemia, febre, perda de peso e atraso do crescimento. A doença perineal (fístulas e plicomas) e a perda de peso são mais observadas na DC. No entanto, há importante sobreposição dos sintomas de apresentação de ambas as doenças, como se pode ver na Tabela 1.¹³

Tabela 1 - Principais sintomas de apresentação da DII em crianças e adolescentes

Classificação da DII (% dos pacientes)		
Sintomas de Apresentação	Doença de Crohn	Colite Ulcerativa
Geral		
- Perda de peso	55-80	31-38
- Febre	38	Não disponível
- Anorexia	2-25	6
- Atraso do crescimento	3-4	0
- Letargia	13-27	2-12
Gastrointestinal		
- Dor abdominal	67-86	43-62
- Diarreia	30-78	74-98
- Sangramento retal	22-49	83-84
- Náusea/vômitos	6	<1
- Constipação	1	0
- Doença perianal	6-15	0
- Úlceras orais	5-28	13

Adaptado de: Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053-1060.¹³

A DII na faixa etária pediátrica costuma ter fenótipo mais grave do que nos adultos. Além disso, deve-se dar atenção às importantes consequências de uma doença crônica (redução da densidade mineral óssea, impacto emocional e atraso da puberdade e

do crescimento), que acarretam grandes prejuízos ao adequado desenvolvimento das crianças.^{14,15}

As manifestações extraintestinais podem estar presentes ao diagnóstico. As mais comuns são: hepáticas (hepatite autoimune e colangite esclerosante primária), dermatológicas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), oftalmológicas (uveíte, episclerite, irite), renal (nefrolitíase), hematológicas (anemia e tromboembolismo venoso) e musculoesqueléticas (artrite, artralgia, atraso do crescimento, osteopenia, osteoporose, espondilite anquilosante).^{12,13} A inflamação intestinal reduz a absorção de nutrientes, o que aumenta a suscetibilidade à deficiência de micronutrientes, principalmente ferro, zinco, vitamina B12, folato, vitamina D e cálcio.¹²

EXAMES DIAGNÓSTICOS

Os exames laboratoriais devem incluir triagem de inflamação aguda e /ou crônica, avaliação de anemia e estado nutricional.¹⁶ A triagem inicial inclui: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), enzimas hepáticas (ALT, GGT, FA, AST) e bilirrubinas, amilase ou lipase, albumina, anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), anticorpo antineutrófilo citoplasmático perinuclear (pANCA), endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopia e exames de imagem.¹³ Além desses, as fezes devem ser coletadas para a realização de: calprotectina ou lactoferrina fecal; pesquisa de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Escherichia coli* 0157, *Clostridium difficile*, sangue oculto; exame parasitológico com Merthiolate-Iodo-Formol (MIF) em três amostras coletadas em dias alternados e pelo método de Baermann Moraes (fezes recém-emitidas).¹²

A redução dos níveis de hemoglobina, elevação de marcadores inflamatórios (VHS, PCR e plaquetas) e redução de albumina são sugestivas de DII. VHS ou PCR aumentados são mais comuns na DC do que na RCU, mas valores normais não excluem o diagnóstico de DII. Mais de 25% das crianças têm VHS normal no momento do diagnóstico, especialmente na RCU leve.^{12,17,18,19}

A calprotectina fecal é um marcador inflamatório intestinal positivo em até 95% dos pacientes com DII ao diagnóstico, sendo superior aos marcadores de inflamação sanguíneos. No entanto, não distingue entre as diferentes causas de inflamação intestinal (DII ou infecção) ou a forma da DII (RCU ou DC) ou o sítio da inflamação (intestino delgado ou cólon) e pode ainda estar positivo em crianças saudáveis.

Exerce papel importante também para o seguimento dos pacientes, avaliação da resposta ao tratamento e detecção de recidivas.²⁰ Os principais marcadores sorológicos são o ASCA e o pANCA, sendo o primeiro mais comum na DC (50-70% dos pacientes) e o segundo na RCU (60-70% dos pacientes).

A ileocoloscopia e a EDA com biópsias são ainda o padrão-ouro para o diagnóstico de DII.¹³ É recomendada a realização de biópsias durante a colonoscopia em íleo e cinco partes do cólon, incluindo o reto, sendo duas amostras de cada local. A realização da EDA é importante, mesmo na ausência de sintomas do trato gastrointestinal alto, para a pesquisa de alterações que possam sugerir DC. A apresentação clássica da RCU ao exame endoscópico é a inflamação contínua da mucosa do cólon que se inicia no reto, sem o envolvimento do intestino delgado e sem granulomas na biópsia. Pode haver lesão em mucosa ileal, chamada de ileíte de refluxo. As principais características macroscópicas são: eritema, granularidade, friabilidade, exsudato purulento e úlceras pequenas e superficiais. Ilhas de mucosa hiperplásica inflamada (pseudopólipos) podem ser vistas entre a mucosa ulcerada.

Na RCU a histologia geralmente apresenta criptite, distorção da arquitetura das criptas, abscesso de cripta e células inflamatórias em lâmina própria. A DC apresenta-se macroscopicamente como úlceras lineares ou aftosas, principalmente em cólon ou íleo, podendo envolver qualquer parte do trato gastrointestinal. São características que sugerem fortemente DC: lesões saltadas ou em trato digestivo alto, estenose de intestino delgado, inflamação de íleo sem o envolvimento colônico, aspecto de *cobblestone* (pedras de calçamento) ou úlceras serpentinadas profundas. Granulomas não caseosos podem ocorrer em linfonodos, peritônio, fígado e em todas as camadas da parede do intestino. Apesar de patognomônicos quando presentes, os granulomas podem estar ausentes em até 50% dos pacientes. Os principais achados histopatológicos da DC são: inflamação focal (não contínua) crônica (com linfócitos e plasmócitos), irregularidades de criptas focais e granulomas.²¹

O intestino delgado é o segmento do trato gastrointestinal menos acessível por estudos endoscópicos, o que torna a avaliação por métodos de imagem especialmente importante e permite ainda a detecção de complicações como fístulas, abscessos e estenoses.¹³ A ultrassonografia abdominal é útil como triagem inicial devido ao baixo custo e ampla disponibilidade.¹⁶ O trânsito intestinal ainda é muito utilizado e, apesar de menos sensível e específico, é capaz de detectar afina-

mento da parede intestinal, irregularidade, ulcerações, estenoses e fístulas.¹⁷ Exames de imagem como enterotomografia e enterorressonância, mais acessíveis atualmente, permitem análise mais detalhada da parede intestinal, identificando-se toda a sua espessura e luz. Fornecem informações sobre extensão e gravidade do acometimento intestinal, além de permitir a diferenciação de estenose por doença ativa ou fibrose. A enterotomografia e a enterorressonância são exames importantes para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento da doença de Crohn. Em comparação com o trânsito de intestino delgado, esses exames apresentam sensibilidade e especificidade superiores. A ressonância tem a vantagem de não expor a criança à radiação ionizante.

Deve ser realizada a pesquisa de imunodeficiência primária em crianças com diagnóstico de DII antes dos dois anos de idade.²¹

SEGUIMENTO DOS PACIENTES

O *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) – Tabela 2 – é um escore validado baseado em sintomas, parâmetros bioquímicos, exame clínico e crescimento.^{18,19,22} O *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index* (PUCAI) – Tabela 3 – é um escore da atividade clínica da RCU validado para a Pediatria.²³ As recomendações para periodicidade dos exames complementares no seguimento da DII e para o acompanhamento ambulatorial estão inseridas nas Tabelas 4 e 5, respectivamente.

Tabela 2 - Índice de atividade de DC em pediatria *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)

Item	Pontos
Dor abdominal	
Nenhuma	0
Leve (episódios rápidos, não interfere nas atividades diárias)	5
Moderada/grave (frequente/persistente, interfere nas atividades diárias)	10
Funcionalidade do paciente/ Bem-estar geral (última semana)	
Nenhuma limitação / bem	0
Dificuldades ocasionais em manter atividades adequadas para a idade/ Abaixo da média	5
Limitações frequentes das atividades/ muito ruim	10
Evacuações	
0-1 líquidas, sem sangue	0
2-5 líquidas ou até 2 semiformadas com pequena quantidade de sangue	5
Sangramento intenso, > 6 evacuações líquidas ou diarreia noturna	10

Continua...

... continuação

Tabela 2 - Índice de atividade de DC em pediatria *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI)

Item	Pontos
Evacuações	
0-1 líquidas, sem sangue	0
2-5 líquidas ou até 2 semiformadas com pequena quantidade de sangue	5
Sangramento intenso, > 6 evacuações líquidas ou diarreia noturna	10
Peso	
Ganho de peso ou perda de peso voluntária	0
Perda de peso involuntária 1-9%	5
Perda de peso involuntária > 10%	10
Estatura (ao diagnóstico) / velocidade de crescimento (seguimento)	
<1 canal de percentil de decréscimo/ >1 desvio-padrão	0
>1 a <2 canais de percentil de decréscimo / <-1 e >-2 desvio-padrão	5
> 2 canais de percentil de decréscimo/ ≤ -2 desvio-padrão	10
Abdome	
Sem sensibilidade abdominal, sem massa	0
Sensibilidade abdominal ou massa sem sensibilidade abdominal	5
Sensibilidade abdominal, defesa involuntária, massa de contornos definidos	10
Doença perianal	
Nenhuma, plicoma assintomático	0
1-2 fístulas indolentes, drenagem escassa, sem sensibilidade	5
Fístula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso	10
Manifestações extraintestinais (febre ≥38,5°C por 3 dias na última semana, artrite, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)	
0	0
1	5
≥2	10
Hematócrito < 10 anos 11-19 anos (menina)11-14 anos (menino) 15-19 anos (menino)	
≥33% ≥34% ≥35% ≥37%	0
28-32% 29-33% 30-34% 32-36%	2,5
<28% <29% <30% <32%	5
VHS	
≤20 mm/hr	0
20-50 mm/hr	2,5
>50 mm/hr	5
Albumina	
≥3,5 g/dL	0
3,1-3,4 g/dL	5
≤3,0 g/dL	10

Soma dos pontos do PCDAI: 0-100:
 < 10 pontos: doença sem atividade; 11-30 pontos: doença leve;
 ≥ 31 pontos: doença moderada/grave

Adaptado de: Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gribosky JD, Kibort KM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:439-447.¹⁹

Tabela 3 - Índice de atividade de colite ulcerativa na faixa etária pediátrica *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)*

Item	Pontos
Dor abdominal	
Nenhuma	0
Dor pode ser ignorada	5
Dor não pode ser ignorada	10
Sangramento retal	
Nenhum	0
Pequena quantidade (<50% das evacuações)	10
Pequena quantidade na maioria das evacuações	20
Grande quantidade (> 50% do conteúdo das evacuações)	30
Consistência da maioria das fezes	
Formadas	0
Parcialmente formadas	5
Completamente não formadas	10
Número de evacuações em 24 horas	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
Evacuações noturnas (qualquer episódio causando o despertar)	
Não	0
Sim	10
Nível de atividade	
Sem limitação da atividade	0
Limitação ocasional da atividade	5
Restrição grave da atividade	10
Soma dos pontos do PUCAI: 0-85 < 10 pontos: doença em remissão; 10-34 pontos: doença leve; 35-64 pontos: doença moderada; ≥ 65 pontos: doença grave	

Adaptado de: Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russel RK, Dignass A, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(3): 340-361.²³

TRATAMENTO

O tratamento é difícil por se tratar de uma doença crônica, com fases de recidiva e remissão. Os medicamentos apresentam efeitos adversos, algumas vezes graves. A visão mais atual da terapia da DII baseia-se na modificação da história natural da doença, com o objetivo de alcançar cicatrização da mucosa, redução das complicações da doença e melhora da qualidade de vida do paciente. É fundamental acompanhar o crescimento linear, o desenvolvimento muscular, esquelético e puberal do paciente.^{15,21,23-25}

A escolha da terapia medicamentosa é influenciada pelo tipo de doença, sua localização e gravidade. A maioria dos pacientes recebe o esquema tradicional sequencial (*step-up*), partindo de medicações menos agressivas para mais agressivas, conforme a resposta clínica de cada criança, deixando como última opção a terapia com antiTNF (infliximabe e adalimumabe) para pacientes corticodependentes, corticorresistentes, intolerantes ou com má-resposta ao tratamento com imunossupressores.²¹ Entretanto, estudos vêm mostrando que pode ser mais efetivo o uso do antiTNF na imunomodulação da doença em estágios iniciais da DII.²¹ Ultimamente vem-se discutindo as vantagens e desvantagens da inversão do esquema tradicional sequencial (*step-up*), iniciando-se com medicações mais agressivas, em uma terapia denominada descendente (*top-down*).^{21,26}

A avaliação de estado vacinal antes de iniciar o tratamento medicamentoso com imunossupressor ou biológico é fundamental. Deve-se atualizar todas as vacinas, principalmente as de vírus vivo atenuado, pelo menos três semanas antes do início do tratamento.^{21,27}

Tabela 4 - Recomendações para periodicidade dos exames complementares no seguimento da DII

Exame	Pré-tratamento	Recomendação NAS-PGHAN	Recomendação Ministério da Saúde
PCR e VHS	Sim	A critério médico como marcadores de atividade subclínica	Não especificado
Hemograma com contagem de plaquetas	Sim	- Todos os pacientes: a critério médico como marcador de atividade subclínica ¹ - Terapia imunomoduladora: inicialmente semanal e progressivamente mais espaçada até 3 meses - Terapia antiTNF: 3-6 meses	- Terapia com aminossalicilatos: a cada 4 meses em nefropatas ou que utilizem medicação nefrotóxica - Terapia imunomoduladora: semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente e quando houver mudança de dose.
Urina rotina	Sim	- Terapia com aminossalicilatos: anual	- Terapia com aminossalicilatos: a cada 4 meses em nefropatas ou que utilizem medicação nefrotóxica
Creatinina sérica	Sim	- Terapia com aminossalicilatos: semestral ou anual	- Terapia com aminossalicilatos: a cada 4 meses em nefropatas ou que utilizem medicação nefrotóxica - Terapia com metotrexato: a cada 2 meses - Terapia com ciclosporina: a cada 15 dias durante os primeiros 3 meses de uso e, após, mensalmente se o paciente estiver estável.

Continua...

... continuação

Tabela 4 - Recomendações para periodicidade dos exames complementares no seguimento da DII

Exame	Pré-tratamento	Recomendação NAS-PGHAN	Recomendação Ministério da Saúde
Enzimas hepáticas (AST, ALT, FA, GGT) e bilirrubinas	Sim	- Todos os pacientes: anual ou semestral - Terapia imunomoduladora: inicialmente semanal e progressivamente mais espaçado até 3-4 meses	- Terapia imunomoduladora: a cada 3 meses ou a cada 2 meses em caso de uso de metotrexato - Terapia antiTNF: antes de cada dose
25-OH Vitamina D		- Todos os pacientes: anual	Não especificado
Vit. B12 e ácido fólico		- Todos os pacientes: Anual	Não especificado
PPD e/ou Radiografia de tórax	Sim	Antes de iniciar terapia antiTNF; avaliar individualmente a necessidade de monitoração anual conforme o risco do paciente	Antes de iniciar terapia antiTNF
Densitometria óssea DXA	Sim	- Todos os pacientes: ao diagnóstico (preferencialmente corpo inteiro, exceto crânio). Repetir no mínimo após 6 meses em caso de alterações e/ou em casos graves e/ou em caso de uso prolongado de corticoides	Não especificado
Colonoscopia com biópsia		- Todos os pacientes: após 7 a 10 anos do diagnóstico inicial, realizar colonoscopia anualmente ou a cada dois anos	

Fontes: Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(1):93-108.12 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. Doença de Crohn: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Brasília.⁴

Tabela 5 - Recomendações para periodicidade dos exames complementares no seguimento da DII

Parâmetro	Pré-tratamento	Frequência/Intervalo	Observação
Consultas	Sim	- 4 a 12 meses para DII leve ou em tratamento com aminossalicilatos - 3 a 6 meses para pacientes em remissão em tratamento com imunossuppressores	De acordo com a avaliação clínico-laboratorial
Peso, altura e IMC	Sim	Todas as consultas	Verificar ganho de peso e crescimento
Pressão arterial	Sim	Anual	Aferir com maior frequência em pacientes recebendo medicações nefrotóxicas (aminossalicilatos, corticosteroides, imunossuppressores)
Estágio de Tanner		Frequência individualizada	De acordo com a idade, a atividade da doença e o déficit de crescimento
Avaliação oftalmológica		Coletar dados da anamnese	Realizar consulta com oftalmologista a cada 1 a 2 anos
Rastreio câncer de pele		Todas as consultas	Por meio da anamnese e do exame físico

Fonte: Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(1):93-108.¹²

A terapia para DII tem evoluído rapidamente na última década. Há muitos novos agentes biológicos sob investigação e novos alvos farmacológicos sendo testados, o que pode mudar de forma relevante as estratégias terapêuticas num futuro próximo.²⁷ O resumo das opções terapêuticas atuais encontra-se na Tabela 6.

Doença de Crohn

Terapia de indução

O consenso de 2014 da *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN)/Sociedade Europeia de Gastroenterolo-

gia, Hepatologia e Nutrição) sobre DII recomenda a nutrição enteral exclusiva (NEE) como terapia de primeira linha para induzir remissão em crianças com DC luminal ativa, mesmo nos pacientes com acometimento do cólon. Pesquisas evidenciam melhora da evolução nos pacientes em uso da NEE, ocorrendo cicatrização da mucosa, restauração da densidade mineral óssea e melhora do crescimento. No entanto, não existem dados concretos sobre a eficácia da NEE na pancolite isolada grave em pacientes com DC ou na doença oral ou perianal isoladas.¹⁵

A duração da NEE como terapia de indução é geralmente de seis a oito semanas. Tratamento alternativo deve ser considerado se não se obtiver resposta clínica em duas semanas.¹⁵ As fórmulas elementares e

as poliméricas foram igualmente efetivas na indução da remissão da criança com DC.^{15,21} A dieta deve ser administrada por via oral, com fórmulas poliméricas.

Tabela 6 - Tipos de medicamentos, doses recomendadas para o tratamento da DII na faixa etária pediátrica

Medicamento	Dose
Aminossalicilatos (5-ASA) – Indução e manutenção	
<i>Sulfassalazina</i> Comp. gastrorresistente 500 mg	40 a 70 mg/kg/dia, divididos em 2 a 3 doses (máximo 4 g/dia)
<i>Mesalazina</i> Comp. 400 mg, 800 mg, 1.200 mg Comp. liberação prolongada 500 mg Granulos de liberação prolongada 1.000 mg/g supositório 250 mg, 500 mg, 1.000 mg enema 1-3 g/100 mL	60 a 80 mg/kg/dia, divididos em 2 a 3 doses (máximo 4,8 g/dia) Retal: 25 mg/kg (até 1 g/dia) – 1 a 3 vezes ao dia
Corticoides – Indução	
<i>Prednisona / Prednisolona</i>	1 a 2 mg/kg/dia, 1 vez ao dia (máximo 40-60 mg/dia)
<i>Metilprednisolona</i>	1 a 1,5 mg/kg/dia dividido em 2 doses (máximo 40 mg/dia) Adultos: 40 a 80 mg/dia
Imunomoduladores – Indução e manutenção	
<i>Azatioprina</i> Comp. 50 mg	2,0 a 2,5 mg/kg/dia
<i>6-Mercaptopurina</i> Comp. 50 mg	1 a 1,5 mg/kg/dia
<i>Metotrexate (IM ou SC)</i>	15 mg/m ² - semanal (Dose máxima: 25 mg)
Imunossupressores – Indução	
<i>Ciclosporina (IV)</i>	4 a 6 mg/kg/dia, divididos em duas doses
<i>Tacrolimus</i>	0,2 mg/kg/dia, dividido em duas doses
Terapia biológica – Indução e manutenção	
<i>Infliximabe</i> (solução injetável 100 mg/10 mL)	Uso intravenoso Indução: 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 Manutenção: 5 mg/kg a cada 8 semanas (pode chegar até 10 mg/kg)
<i>Adalimumabe (SC)</i> (solução injetável 40 mg/0,8 mL)	Uso subcutâneo Indução: 2,4 mg/kg (até 160 mg) na semana 0 1,2 mg/kg (até 80 mg) na semana 2 Manutenção: 0,6 mg/kg (até 40 mg) a cada 2 semanas Alternativamente: pacientes abaixo de 40 Kg as doses podem ser de 80-40-20 mg e acima de 40Kg de 160-80-40 mg.
Antibióticos – Tratamento de formas fistulizantes	
<i>Metronidazol</i> Suspensão 40 mg/mL Comp 250 mg, 400 mg	10-20 mg/kg
<i>Ciprofloxacino</i> Comp 250 mg, 500 mg	20 mg/kg

Fontes: Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8:1179-1207.¹⁵ Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russel RK, Dignass A, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):340-36.²³

Dietas elementares só devem ser utilizadas quando houver indicação médica específica, como, por exemplo, na suspeita de alergia à proteína do leite de vaca. Sonda nasogástrica pode ser usada em caso de incapacidade em alcançar a ingestão oral adequada. A nutrição enteral suplementar pode ser uma opção para prevenir e otimizar o crescimento e o desenvolvimento do paciente pediátrico portador de DC.

Os corticosteroides são efetivos na indução da remissão da DC leve a grave de qualquer localização, assim como no tratamento das manifestações extraintestinais.²⁵ A dose recomendada de prednisona ou prednisolona por via oral para DC pediátrica ativa é 1 a 1,5 mg/kg (até um máximo de 40 a 60 mg/dia) uma vez por dia. Em crianças com DC ileocecal leve a moderada, a budesonida pode ser utilizada como alternativa aos corticosteroides sistêmicos para indução de remissão. Não há diretrizes baseadas em evidências para a retirada dos corticosteroides, mas na prática clínica é comum diminuir a dose em intervalos de sete a 10 dias, depois de um período inicial de indução de duas a quatro semanas.¹⁵

Aproximadamente 36% dos pacientes com DC são dependentes de corticosteroides e 20% são resistentes a eles. Além disso, o uso prolongado dessas substâncias está associado a efeitos colaterais como déficit de crescimento, osteopenia, hirsutismo, diabetes, psicose, catarata, fácies de lua cheia e obesidade. Uma estratégia para a retirada gradual dos corticosteroides é a associação com imunomodulador desde o início do tratamento, como ponte terapêutica em crianças e adolescentes com DC moderada.²¹ Dessa forma, na DC moderada a grave indica-se a introdução precoce do imunomodulador (azatioprina ou 6-mercaptopurina) como tratamento inicial junto com o corticosteroide.²⁷ As tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina) não estão indicadas como terapia de indução única.¹⁵

Antibioticoterapia, como metronidazol e/ou ciprofloxacino, está recomendada no tratamento da doença perianal, com abscesso ou fístula, juntamente com a drenagem cirúrgica.²⁵ Não há ensaios randomizados em Pediatria sobre o efeito dos antibióticos para controlar inflamação luminal em DC.¹⁵

Embora tenha sua eficácia claramente documentada no tratamento da RCU, o papel dos aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazina) em DC permanece controverso. Não existem dados baseados em evidências indicando vantagem de usar o 5-ASA como terapia de indução para DC.¹⁵

Terapia de manutenção

Os corticosteroides não devem ser usados como tratamento de manutenção, tendo em vista seu efeito deletério sobre o crescimento e a mineralização óssea.¹⁵ Os aminossalicilatos na terapia de manutenção são recomendados apenas em casos selecionados de pacientes com doença leve e devem ser usados com adjuvantes. Geralmente são bem tolerados pelos pacientes e exibem poucos efeitos colaterais.¹⁵ As drogas mais eficazes para manter a remissão são os imunomoduladores (azatioprina ou 6-mercaptopurina), mas podem demorar três a seis meses para alcançar o efeito máximo.^{15,21} A interrupção do tratamento é controversa, mas certamente não deve ocorrer durante o crescimento puberal.¹ Metotrexate é uma opção de tratamento quando os demais imunomoduladores são ineficazes ou não tolerados.^{1,21}

Segundo o novo consenso da ESPGHAN sobre DII (2014), a terapia com o anticorpo monoclonal antiTNF (infliximabe) é recomendada para a indução e manutenção em crianças com DC luminal crônica ativa, apesar da terapia prévia otimizada com imunomodulador. Além disso, há orientação para induzir a remissão em crianças com doença ativa refratária a esteroide.¹⁵

Os imunobiológicos também são recomendados como terapia de indução primária e terapia de manutenção para crianças com doença perianal ativa fistulizante, em associação com intervenção cirúrgica adequada.¹⁵ O uso do adalimumabe na faixa etária pediátrica foi aprovado em pacientes pediátricos a partir de seis anos, com DC ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional, sendo destinado para reduzir sinais e sintomas e induzir e manter a remissão clínica.²⁸

Os biossimilares são produtos bioterapêuticos similares em termos de qualidade, segurança e eficácia a um medicamento biológico de referência já licenciado. Em setembro de 2013, a *European Medicines Agency* (EMA) aprovou o uso dos biossimilares do infliximabe para o tratamento de artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, bem como para DII em adulto e pediátrica. A introdução de medicamentos biológicos similares no mercado reduz os custos dos medicamentos antiTNF, entretanto, um grupo de especialistas da ESPGHAN (*Porto Group*) advoga que são necessários ainda estudos com boa evidência científica para a utilização de biossimilar em crianças com DII.²⁴

Colite ulcerativa

Tratamento da RCU depende da atividade da doença e da extensão da colite. Como a maior parte das crianças com RCU apresenta pancolite, a terapêutica na maioria dos pacientes vai depender da gravidade da doença.²³

Terapia de indução

A administração por via oral dos aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazina) é recomendada como primeira linha de terapia de indução para RCU ativa leve a moderada e na manutenção da remissão. O uso de mesalazina tópica, na forma de supositório ou enema, ou do enema de corticosteroide é eficaz para colite leve a moderada ou doença retal isolada. A monoterapia com 5-ASA tópico pode ser efetiva em casos selecionados de proctite leve a moderada, apesar desta ser uma apresentação rara na faixa etária pediátrica. A combinação de aminossalicilatos na forma oral e tópica é mais efetiva que a terapia oral isolada. Dessa forma, sempre que tolerados, os enemas de mesalazina devem ser oferecidos juntamente com a terapia oral para a indução da remissão. Os aminossalicilatos tópicos retais são superiores aos corticosteroides retais e devem ser preferidos.

Os esteroides orais são recomendados na doença moderada com sintomas sistêmicos e pacientes selecionados com doença grave sem sintomas sistêmicos ou naqueles pacientes que não obtiveram remissão com terapia com aminossalicilatos (orais e tópicos) otimizada. Os corticosteroides são introduzidos em até 80% dos pacientes com colite ulcerativa, em geral nos primeiros três meses após o diagnóstico, com taxa de resposta a curto prazo de 50-90%.²³ São eficazes para indução da remissão na RCU, mas não na manutenção da remissão.

Deve-se considerar terapia com imunomodulador, 6-mercaptopurina ou azatioprina nos pacientes que estão recebendo alta dose de esteroide por mais de dois a três meses ou naqueles com recaídas frequentes, por causa da alta morbidade associada à terapia prolongada.²³

Crianças com colite grave devem ser internadas para receberem corticosteroide intravenoso, antibiótico-terapia de amplo espectro e serem monitoradas quanto a perfuração intestinal e megacolon tóxico.²³

Terapia de manutenção

Os aminosalicilatos são recomendados na manutenção da remissão da doença para todos os pacientes.²⁵ Os agentes imunomoduladores, azatioprina e 6-mercaptopurina são iniciados como manutenção para pacientes que não conseguiram desmame dos esteróides, mesmo com dose otimizada de aminosalicilatos, e que apresentaram recorrência em menos de seis meses ou duas ou mais recidivas por ano.²³

A terapia biológica com anticorpo monoclonal antiTNF é uma possibilidade terapêutica na RCU com atividade intensa ou quando a terapêutica convencional não é efetiva.^{23,24}

Colite indeterminada

O manuseio terapêutico dos pacientes com CI é o mesmo daqueles com RCU. O paciente deve ser reavaliado periodicamente, porque o quadro histológico e/ou a distribuição da doença pode modificar para DC ou RCU.²⁵

CONCLUSÃO

A DII é uma doença que gera significativo custo financeiro para o tratamento. O paciente é suscetível a desnutrição, atraso no crescimento e eventos adversos devido ao uso crônico de medicamentos. O pediatra geral deve estar atento para o diagnóstico precoce e encaminhar os pacientes para tratamento especializado com o gastroenterologista pediatra, quando necessário.

AGRADECIMENTOS

À FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais), por propiciar apoio financeiro por meio de bolsa de iniciação científica, o que contribuiu para a elaboração deste artigo.

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 Suppl1:1-13.
2. Sdepanian VL, Junqueira JCF, Koda YKL. Doença inflamatória intestinal. In: Sdepanian VL. *Gastroenterologia Pediátrica: manual de condutas*. São Paulo: Manole; 2010. Cap.7, p.81-93.
3. Koda YKL. Doença inflamatória intestinal. In: Porta G, Koda YKL, organizadores. *Gastroenterologia e hepatologia pediátrica*. Indianópolis -SP: Sarvier Editora de livros Médicos; 2011. Cap. 24, p.343-56.
4. Ministério da Saúde (BR). Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. Doença de Crohn: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Brasília: MS; 2014. [citado em 2016 jan. 14]. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/06/Publicacao-out2014-Doen-a-Crohn-portaria-n-966-de-02-out-2014.pdf>
5. Ministério da Saúde. (BR) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas- Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS no 861, 4 de novembro de 2002 [citado em 2016 jan. 14]. Disponível em: portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_retocolite_ulcerativa.pdf
6. 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 Aug;53(2):141-4.
7. 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.
8. Guariso G, Gasparetto M, Visonà Dalla Pozza L, D'Incà R, Zancan L, Sturniolo G, Brotto F, Facchin P. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(6):698-707.
9. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al; 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.
10. Wilson D, Thomas A, Croft N, Newby E, Akobeng A, Sawczenko A, et al. 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(suppl 1):S14-34.
11. 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.
12. Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, Szigethy E, Sathya P, Lu Y, et al. Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(1):93-108.
13. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-60.
14. Grover Z, Muir R, Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2014;49:638-45.

15. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis.* 2014;8:1179-207.
16. Chiorean L, Schreiber-Dietrich D, Braden B, Cui X, Buchhorn R, Chang J, *et al.* Ultrasonographic imaging of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5231-41.
17. Anupindi SA, Grossman AB, Nimkin K, Mamula P, Gee MS. Imaging in the Evaluation of the Young Patient With Inflammatory Bowel Disease: What the Gastroenterologist Needs to Know. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(4):429-39.
18. Greef ED, John JMM, Hoffman I, Smets F, Biervliet SV, Scaillon M, *et al.* Profile of pediatric Crohn's disease in Belgium. *J Crohn's Colitis.* 2013;7:e588-e598.
19. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:439-47.
20. Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int.* 2013;2013:542363
21. Cury DB, Moss AC. *Doenças Inflamatórias Intestinais.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2015. 476p.
22. Griffiths AM, Otley AR, Hyams J, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, *et al.* A review of activity indices and end points for clinical trials in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:185-96.
23. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russel RK, Dignass A, *et al.* Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):340-61.
24. Ridder L, Waterman M, Turner D, Bronsky J, Hauer AC, Dias JA, *et al.*; ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. Use of Biosimilars in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(4):503-8.
25. Rodrigues M, Sdepanian VL, Ferreira CT. Doença inflamatória intestinal. In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT, editoras. *Gastroenterologia e nutrição em pediatria.* São Paulo: Manole; 2012.
26. Lee YM, Kang B, Lee Y, Kim MJ, Choe YH. Infliximab "Top-Down" Strategy is Superior to "Step-Up" in Maintaining Long-Term Remission in the Treatment of Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(6):737-43.
27. Chandel S, Prakash A, Medhi B. Current scenario in inflammatory bowel disease: Drug development prospects. *Pharmacol Rep.* 2015;67(2) 224-229.
28. HUMIRA: Adalimumabe. São Paulo: AbbVie Farmacêutica LTDA, 2015. Bula de remédio. [Citado em 2016 jna 2016]. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>