

BÁRBARA FONSECA GAZZINELLI

**DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: ABORDAGEM E TRATAMENTO DAS
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Belo Horizonte

2016

BÁRBARA FONSECA GAZZINELLI

**DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: ABORDAGEM E TRATAMENTO DAS
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

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

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Ado Jório de Vasconcelos

Faculdade de Medicina

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Humberto José Alves

Centro de Pós-Graduação

Coordenador: Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenador: Prof. Edson Samesima Tatsuo

Departamento de Pediatria

Chefe: Profa. Maria do Carmo Barros de Melo

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Juliana Gurgel

Profa. Maria Cândiada Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli

Monografia intitulada “Doença Inflamatória Intestinal: Abordagem e tratamento das crianças e adolescentes”, de autoria da aluna Bárbara Fonseca Gazzinelli, como requisito para conclusão do Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, apresentada para a banca examinadora composta pelos seguintes mestres:

Profa. Dra. Maria do Carmo Barros de Melo

Dra. Simone Diniz Carvalho

Dra. Paula Valladares Guerra Resende

Belo Horizonte, ___/___/___

Agradecimentos

À minha orientadora, Cacau, que acompanha meu crescimento científico desde o início da faculdade, sou muito grata pelo incentivo e oportunidades, fundamentais na minha formação.

À equipe de gastroenterologia de adultos, Lurdinha, Chiquinho e Julia, pelos ricos ensinamentos no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais.

Ao Professor Alexandre, pelo exemplo profissional e competência, e pelos conselhos.

À Thais e à Priscila, pela nobre missão de transmitir o que aprenderam, com tanta dedicação e entusiasmo.

Aos demais professores do grupo de Gastroenterologia Pediátrica, pelo acolhimento e aprendizado.

À equipe de gastroenterologia pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-USP), que contribuíram de forma importante na minha experiência com a doença inflamatória intestinal.

Aos colegas, José Ricardo e Flavia, pela convivência diária com muito humor e pela troca de conhecimentos.

Aos meus pais, pela educação, e por preencherem meu dia a dia com muito amor, tornando tudo mais fácil.

Ao Bê, pelo carinho constante.

A Deus, por todas as todas as bênçãos na minha trajetória.

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) apresentam-se como um processo inflamatório crônico no trato gastrointestinal e compreendem a Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. A patogênese da DII ainda não está completamente elucidada, mas provavelmente envolve um mecanismo multifatorial, com componentes de predisposição genética e fatores ambientais. A DII na faixa etária pediátrica costuma ter um fenótipo mais grave do que nos adultos. 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. O tratamento é difícil por ser uma doença crônica, com fases de recidiva e remissão. 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. As principais questões que surgem com o uso do infliximabe, e dos outros imunobiológicos, é o momento da sua introdução, bem como o papel de imunomoduladores concomitantes. O manejo clínico da DII requer um tratamento a longo prazo, baseado em uma combinação de medicamentos para controlar a doença. É importante valorizar as possíveis interações entre os medicamentos e seus efeitos colaterais. É fundamental acompanhar o crescimento linear e o desenvolvimento puberal, bem como a saúde óssea. O seguimento ambulatorial e a solicitação de exames complementares durante o tratamento devem ser criteriosos e individualizados.

PALAVRAS-CHAVE: crianças, adolescentes, pediatria, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, colite ulcerativa, tratamento

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic relapsing inflammatory disorder of the gastrointestinal tract, comprising ulcerative colitis and Crohn's disease. The cause(s) of these disorders remain unknown but likely involves some interplay between genetic vulnerability and environmental factors. Children and adolescents with IBD present often with a more complicated disease course compared to adult patients. The most common clinical manifestations are abdominal pain, diarrhea, weight loss and blood in the stool. The intestinal inflammation reduces the absorption of nutrients. Extra-intestinal manifestations may be present. Treatment is difficult because it is a chronic disease with phases of relapse and remission. 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. The main issues that arise with the use of infliximab, and other immunobiologicals, is the time of its introduction, as well as the role of concomitant immunomodulators. Clinical management of IBD requires long-term treatment based on a combination of drugs to control the disease. It is important to value the possible interactions between the drugs and their side effects. It is essential to monitor the linear growth, pubertal development, and bone health. Outpatient follow-up and complementary tests should be judicious and individualized.

KEYWORDS: children, adolescents, pediatric, inflammatory bowel disease, crohn's disease, ulcerative colitis, treatment

Lista de tabelas

- Tabela 1** Classificação de Paris para Doença de Crohn
- Tabela 2** Classificação de Paris para Colite Ulcerativa
- Tabela 3** Índice de atividade de Colite Ulcerativa em pediatria (PUCAI)
- Tabela 4** Índice de atividade de Doença de Crohn em pediatria (PCDAI)
- Tabela 5** Principais sintomas de apresentação da DII em crianças e adolescentes
- Tabela 6** Características macroscópicas e microscópicas da Doença de Crohn pediátrica não-tratada
- Tabela 7** Tipos de medicamentos e doses recomendadas para o tratamento da DII pediátrica
- Tabela 8** Índice de *Harvey-Bradshaw*
- Tabela 9** Recomendações para periodicidade dos exames complementares no seguimento da DII

Lista de abreviaturas

DII	Doença Inflamatória Intestinal
DC	Doença de Crohn
CU	Colite Ulcerativa
CNE	Colite Não Especificada
PCDAI	<i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>
PUCAI	<i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i>
CEP	Colangite Esclerosante Primária
P-ANCA	Anticorpo Antineutrofílico Plasmático
DCP	Doença de Crohn Perianal
eRNM	Enterografia por Ressonância Magnética
ASCA	Anticorpo anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
PCR	Proteína C Reativa
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
CF	Calprotectina Fecal
NEE	Nutrição Enteral Exclusiva
5-ASA	Aminossalicilatos
AZA	Azatioprina
6-MP	6-mercaptopurina
MTX	Metotrexato
Anti-TNF	Anti - Fator de Necrose Tumoral
IFX	Infliximabe
ADA	Adalimumabe
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ECCO	<i>Paediatric European Crohn's and Colitis Organisation</i>
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
LMP	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
HSTCL	Linfoma de Célula T Hepatoesplênica

SUMÁRIO

1	Introdução	11
2	Justificativa	11
3	Objetivo	11
4	Metodologia	11
5	Resultados	12
5.1	Conceitos	12
	5.1.1 Classificação	12
5.2	Epidemiologia	17
5.3	Fisiopatologia	18
5.4	Quadro clínico	19
	5.4.1 Manifestações extraintestinais	21
	5.4.2 Doença de Crohn perianal	24
	5.4.3 Crescimento e estado nutricional	25
5.5	Diagnóstico	26
	5.5.1 Colite ulcerativa	27
	5.5.2 Doença de Crohn	28
5.6	Propedêutica complementar	31
	5.6.1 Exames laboratoriais	31
	5.6.2 Exames de imagem	33
5.7	Tratamento.....	34
	5.7.1 Doença de Crohn	37
	5.7.1.1 Terapia de indução.....	37
	5.7.1.2 Terapia de manutenção.....	39
	5.7.1.3 Doença perianal	47
	5.7.1.4 Tratamento cirúrgico	47
	5.7.2 Colite Ulcerativa	48
	5.7.2.1 Terapia de indução.....	48
	5.7.2.2 Terapia de manutenção.....	50
	5.7.1.3 Tratamento cirúrgico	52
	5.7.3 Colite Não Especificada	53
	5.7.4 Reposição de vitaminas e minerais	53
	5.7.5 Probióticos	54

5.8	Efeitos colaterais do tratamento	55
	5.8.1 Corticoides	55
	5.8.2 Aminossalicilatos	55
	5.8.3 Tiopurinas	55
	5.8.4 Metotrexato	57
	5.8.5 Imunobiológicos	57
	5.8.6 Outros medicamentos	59
5.9	Seguimento ambulatorial.....	59
6	Conclusão	65
7	Considerações finais	65
	Referencias bibliográficas	67

1 Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) compreendem duas formas principais de apresentação: a Colite Ulcerativa (CU) e a Doença de Crohn (DC). Representam um importante problema de saúde pública, já que comprometem crianças e jovens e tem evolução crônica e recidivante, com alteração importante na qualidade de vida.

2 Justificativa

A 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.

É uma patologia complexa, que gera muitas vezes angústia e dificuldade de acompanhamento dos pacientes pediátricos com DII nos ambulatórios de Gastroenterologia.

3 Objetivo

Apresentar uma revisão da literatura sobre a abordagem da DII em crianças e adolescentes, com ênfase no tratamento e seguimento clínico-laboratorial. O presente trabalho também visa propor um roteiro de acompanhamento do tratamento 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 tratamento cirúrgico nem a vigilância do câncer colorretal.

4 Metodologia

O conteúdo do presente trabalho origina-se de pesquisas realizadas nos Periódicos CAPES, Pubmed e Medline, no período de 2000 a 2016, a partir das seguintes palavras-chave: crianças (children), pediatria (pediatrics), doença inflamatória intestinal (inflammatory bowel disease), doença de Crohn (crohn's disease), colite ulcerativa (ulcerative colitis), tratamento (treatment). Foram também incluídos capítulos de livros e protocolos considerados essenciais para a abordagem do tema.

5 Resultados

5.1 Conceitos

A doença inflamatória intestinal (DII) apresenta-se como um processo inflamatório no trato gastrointestinal, com períodos de exacerbação e remissão. Engloba duas enfermidades distintas, mas relacionadas, de etiologia ainda desconhecida.

A Doença de Crohn (DC) é uma doença crônica, idiopática, com inflamação transmural de acometimento assimétrico que pode acometer um ou vários segmentos do trato digestivo, da boca ao ânus.

A Colite Ulcerativa (CU) é uma inflamação crônica idiopática recorrente que acomete predominantemente a camada mucosa do reto, estendendo continuamente ao longo de um comprimento variável do cólon a partir da extremidade distal para a extremidade proximal.

O termo colite não-especificada (antigamente chamada de colite indeterminada) é reservado para casos de colite para os quais dados são insuficientes para permitir a diferenciação entre DC e CU.¹

5.1.1 Classificação

A DC pode ser classificada de acordo com sua localização e seu comportamento. A CU sempre acomete o reto e também variáveis porções proximais do cólon, sendo quase sempre de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas. A extensão da doença é mais bem avaliada por meio da colonoscopia, permitindo classificar os pacientes de acordo com a localização da doença.²

É importante o estadiamento inicial e durante o acompanhamento da evolução da doença, utilizando a classificação de Paris, que contempla a DC e CU, detalhada nas Tabelas 1 e 2.²

A colite não-especificada (CNE) não é uma forma separada de DII que requer classificação independente, mas é uma fase de DC ou CU indefinida fenotipicamente.³

Tabela 1- Classificação de Paris para doença de Crohn

Idade diagnóstico	A1a: 0 < 10 anos A1b: 10-17 anos A2: 17-40 anos A3: > 40 anos
Localização	L1: terço distal do íleo ± limitado ao ceco L2: colônica L3: ileocolônica L4a: TGI alto proximal ao ângulo de Treitz L4b: TGI alto distal ao ângulo de Treitz e proximal ao terço distal do íleo
Comportamento	B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: ambos, penetrante e estenosante* p: modificador doença perianal, acrescentado a B1-B3, se doença perianal concomitante
Crescimento	G0: sem evidência de déficit de crescimento G1: com evidência de déficit de crescimento

TGI: trato gastrointestinal

Fonte: adaptada de Levine *et al.* (2011) ²**Tabela 2-** Classificação de Paris para colite ulcerativa

Extensão	E1: proctite ulcerativa E2: colite ulcerativa do lado esquerdo (distal à flexura esplênica) E3: extensa (distal à flexura hepática) E4: pancolite
Gravidade*	S0: nunca grave S1: grave

* Definida por PUCAI \geq 65Fonte: adaptada de Levine *et al.* (2011) ²

Foram desenvolvidos alguns índices de atividade de DII que permitiram a classificação em graus de gravidade no diagnóstico e na evolução da doença, úteis na decisão terapêutica e avaliação da resposta ao tratamento.

Em 2007, Turner *et al.* desenvolveram um escore da atividade clínica da CU validado para a pediatria que possibilita classificar a doença de acordo com a gravidade, conforme exposto na Tabela 3. Os autores estabeleceram o índice de atividade da colite ulcerativa em pediatria (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*- PUCAI) em um escore numérico que varia de 0 a 85 pontos:⁴

- Sem atividade (doença em remissão): < 10 pontos
- Atividade leve: 10 a 34 pontos
- Atividade moderada: 35 a 64 pontos
- Atividade grave: \geq 65 pontos

O índice de atividade da doença de Crohn em pediatria (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index* - PCDAI) foi elaborado em 1990 por um grupo de gastroenterologistas pediátricos, e posteriormente validado em um estudo multicêntrico da América do Norte.⁵ Este escore numérico varia de 0 a 100 pontos como visto na Tabela 4.

- Doença inativa: < 10 pontos
- Atividade leve: 11 a 30 pontos
- Atividade moderada a grave: \geq 31 pontos

O uso de classificações endoscópicas é útil para o estadiamento e evolução, assim como nos protocolos de pesquisa. Atualmente, os índices mais utilizados para os adultos são: SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) para DC, e escore de Mayo para CU. Entretanto, esses escores ainda não são validados para a faixa etária pediátrica.⁶

Tabela 3 – Índice de atividade de Colite Ulcerativa em pediatria (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

Adaptado de: Turner *et al.* (2007) ⁴

Tabela 4 – Índice de atividade de Doença de Crohn em pediatria (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 semi formadas com pequena quantidade de sangue	5			
- Sangramento grande, > 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 fistulas indolentes, drenagem escassa, sem sensibilidade	5			
- fistula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso	10			
Manifestações extraintestinais (febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ 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)	
$\geq 33\%$	$\geq 34\%$	$\geq 35\%$	$\geq 37\%$	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				
- $\geq 3,5$ g/dL				0
- 3,1 – 3,4 g/dL				5
- $\leq 3,0$ g/dL				10

Adaptado de: Hyams *et al.* (1991)⁷

5.2 Epidemiologia

As DII acometem indivíduos de diferentes partes do mundo e diversas faixas etárias, e tem sido aceitas como doenças heterogêneas, com uma larga variedade de apresentações clínicas e diferentes manifestações.⁸

Em revisão sistemática publicada por Benchimol *et al.* (2011), foi avaliado na literatura as tendências internacionais da DII, demonstrando taxas crescentes de DII entre crianças, principalmente DC. Nas últimas décadas houve significativo aumento na incidência nas populações ocidentais. 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.⁹

As taxas de incidência de DC pediátrica relatadas internacionalmente variam de 0,1 a 13,9/100.000 pessoas.¹⁰

No Canadá, um número crescente de casos novos tem sido observado em crianças nascidas de pais imigrantes, provenientes de áreas onde a DII é mais rara (Américas do Sul e Central, Caribe, África, Espanha, Portugal e Oriente Médio), mostrando a influência do meio na manifestação da doença.⁸

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.⁸

Braegger *et al.* (2011) realizaram estudo na Suíça com 1.688 pacientes pediátricos e adultos, entre novembro de 2006 e maio de 2010, e sugerem aumento global da incidência destas patologias.¹¹

No maior registo populacional denominado EPIMAD, observou-se um aumento da incidência anual de DC pediátrica em 71% (de 6,5 para 11,1/100.000 habitantes) no Norte da França de 1988 a 2007.¹²

Segundo Guariso *et al.* (2010), estudos epidemiológicos mostram que a DII pode desenvolver em qualquer idade, sendo o pico de incidência da DC no fim da adolescência ou no início da idade adulta, e da CU entre 10 a 18 anos de idade.³ Em aproximadamente 25% dos pacientes, a DII apresenta-se antes dos 20 anos de idade, e 20 a 30% das crianças com DII tem algum parente acometido.^{9,13,14}

Entre crianças com DII, 4% apresentam-se antes dos cinco anos de idade e 18% antes dos dez anos de idade, com pico na adolescência. Nos Estados Unidos e Canadá, a prevalência da DII pediátrica é de 100 a 200/100.000 crianças e a incidência é de aproximadamente 10/100.000 crianças e tem sido registrado aumento da casuística.¹³

A DC de início antes da puberdade afeta mais jovens do sexo masculino, enquanto na faixa etária adulta as mulheres são mais comumente acometidas.⁹

Em estudo na população britânica também observou-se uma tendência de predomínio do sexo masculino em crianças com DC, enquanto que na CU há equivalência. Em países desenvolvidos, essa tendência é confirmada em outros estudos. Dentro da população adulta, um aumento da relação masculino/feminino é visto para CU, enquanto a DC é mais comum em mulheres.¹⁵

5.3 Fisiopatologia

A patogênese da DII ainda não está completamente elucidada, mas a hipótese geral mais aceita atualmente considera um mecanismo multifatorial, envolvendo componentes de predisposição genética, elementos ambientais, microbioma e resposta imunitária. Esses mecanismos convergem e resultam em uma resposta imune desregulada da mucosa contra a microbiota intestinal comensal. Avanços tecnológicos recentes levaram a uma explosão de descoberta das influências genéticas e microbianas na DII. Estudos do genoma identificaram variantes comuns em mais de 150 genes que conferem risco para DII.¹³

Existem vários elementos ambientais e epidemiológicos que parecem estar ligados a uma maior susceptibilidade à DII. Entre eles estão os hábitos alimentares, o tabagismo, a amamentação e o desmame precoce, o uso de anticoncepcionais orais, a permeabilidade e a microflora intestinal, fatores familiares e genéticos, e agentes infecciosos.⁸

Estudos realizados com gêmeos demonstram que fatores de risco genéticos herdados por si só desempenham um papel pequeno na patogênese da DII (16 a 36% de concordância em gêmeos monozigóticos e 4% de concordância em gêmeos dizigóticos) e, portanto, apontam fortes influências ambientais. O estilo de vida ocidental tem sido identificado como um potencial aspecto no desencadeamento e evolução da DII. A comparação mundial do risco de incidência em migrantes pode ajudar a elucidar os gatilhos ambientais.⁹

Outras observações importantes salientam a importância do ambiente no desenvolvimento da DII. A crescente incidência de DII nos últimos 60 anos é muito rápida para ser explicada por mudanças na nossa constituição genética. Além disso, a DII é menos comum nos países em desenvolvimento, mas, à medida que os países se tornam mais desenvolvidos, a incidência de DII também aumenta.^{13,14}

5.4 Quadro clínico

A apresentação clínica da DII pode ser muito variável, dependendo da localização, gravidade e cronicidade da doença. É importante estar atento as apresentações atípicas, pois 22% das crianças apresentam-se com déficit de crescimento, anemia, doença perianal, ou outras manifestações extraintestinais como as únicas características iniciais.¹³

O sangramento retal é o sintoma mais comum na CU, mas, embora atípica, a ausência de sangramento retal não impede o diagnóstico de CU porque 5 a 15% de adultos e crianças com essa doença podem apresentar-se com diarreia não sanguinolenta. Os pacientes com DC podem apresentar dor abdominal, diarreia, anemia, febre, perda de peso ou atraso do crescimento. A clássica "tríade" de dor abdominal, diarreia e perda de peso ocorre em apenas 25% dos pacientes com DC. A doença perineal (fístulas e plicomas) e a perda de peso são mais observadas na DC.¹⁶ No entanto, há importante sobreposição dos sintomas de apresentação em ambas as doenças, como pode ser observado na Tabela 5.

A DII na faixa etária pediátrica costuma ter um fenótipo mais grave do que nos adultos. Guariso *et al.* (2010) estudaram a existência de diferenças fenotípicas nos pacientes que desenvolveram DII na infância ou na faixa etária adulta, e foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos em termos de sinais, sintomas e complicações. No início da doença, os sintomas clássicos da DII (dor abdominal intensa, diarreia) foram observados com maior frequência nos pacientes com início na idade adulta do que nos casos de início pediátrico, e mais adultos necessitaram cirurgia na apresentação da doença. A doença perianal, as manifestações extraintestinais e as doenças associadas foram mais frequentes no grupo de DII com início na infância.³

Pacientes mais jovens com DC frequentemente apresentam doença na região ileocólica e no trato digestivo superior e tendem a desenvolver doença perianal e manifestações extraintestinais com maior frequência durante o acompanhamento. Em relação a localização da doença em pacientes com CU, a pancolite é mais frequente quando a doença se desenvolve na infância, em vez do acometimento em reto-sigmóide que é típico em adultos.³

A CU de início na infância é extensa em 60 a 80% de todos os casos, duas vezes mais que em adultos. Como a extensão da doença está associada à gravidade da doença, nas crianças, a evolução é pior, com taxa de 30 a 40% de colectomia aos 10 anos, em comparação com 20% em adultos.¹⁷

Em estudo retrospectivo com 210 crianças britânicas, Newby *et al.* (2008) documentaram que grandes cirurgias abdominais podem ser necessárias em aproximadamente

15% dos pacientes com CU ou DC nos primeiros dois anos após o diagnóstico, e que a maioria daqueles diagnosticados inicialmente com CNE serão reclassificados como DC ou CU dentro de 2 anos.¹⁵

Uma mudança de diagnóstico de CU para DC também é mais observada entre os casos de início na faixa etária pediátrica do que naqueles que desenvolvem a doença na vida adulta.

O megacólon tóxico é uma complicação relativamente rara da colite que ameaça a vida e requer tratamento médico agressivo, devendo se recorrer à intervenção cirúrgica de urgência se não há resposta dentro de 24 horas. Se caracteriza pela dilatação do cólon, vista na radiografia simples de abdômen, e é mais comum na CU que na DC.⁸

Tabela 5- Principais sintomas de apresentação da DII em crianças e adolescentes

Sintomas de apresentação	Classificação da DII (% dos pacientes)	
	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 *et al.* (2015)¹³

5.4.1 Manifestações extraintestinais

Os pacientes com DII apresentam distúrbios autoimunes que envolvem primeiramente o intestino, mas outros órgãos e sistemas também podem ser afetados. As manifestações extraintestinais são descritas em pacientes com DII em uma frequência que pode chegar a 40%, sendo mais comuns em indivíduos com doença colônica, seja CU ou DC envolvendo o cólon.¹⁸ As manifestações extraintestinais da DII podem apresentar-se antes do aparecimento de sintomas gastrointestinais, durante o curso natural da doença, e outras podem apresentar uma evolução independente da DII.¹⁹

Podem ser divididas em algumas categorias:¹⁹

- Relacionadas com a colite (pele, olhos, articulações e boca), que ocorrem em paralelo com a atividade da doença.
- Hepatobiliares
- Relacionadas com a desaceleração do crescimento
- Secundárias às complicações da doença ou extensão direta da doença intestinal (nefrolitíase, uropatia obstrutiva, colelitíase e pancreatite). Mais comuns na DC que na CU.
- Outras manifestações, não incluídas nas anteriores (amiloidose, tumores, pulmonares, cardíacas e neurológicas).

As manifestações extraintestinais podem apresentar-se em 6% a 23% das crianças com DII, sendo mais frequentes na faixa etária maior de 6 anos. No EUROKIDS, um grande registro prospectivo europeu de DII pediátrica (em 17 países e Israel), as manifestações extraintestinais estavam presentes em 20% dos 1.178 casos de DC.¹⁶

Nos pacientes pediátricos com CU, as manifestações extraintestinais ocorrem em até 30% dos casos, envolvendo potencialmente a pele, articulações, sistema hepatobiliar e olhos, e são mais propensas a ocorrer em pacientes com colite extensa. Alguns estão claramente relacionadas com a atividade da doença intestinal (eritema nodoso, artrite periférica), ao passo que outros ocorrem de forma independente (pioderma gangrenoso, uveíte, espondilite anquilosante e colangite esclerosante primária). Dados a partir de dois registros pediátricos dos Estados Unidos e Europa indicam que mais de uma manifestação extraintestinal está presente no diagnóstico em 6% a 17% de doentes pediátricos com CU, especialmente em crianças com idade superior a 5 anos, com um aumento de quase 50% com a evolução da doença.¹⁷

O envolvimento cutâneo foi descrito em 10 a 15% dos pacientes com DII. As duas manifestações cutâneas mais comumente encontradas são eritema nodoso e pioderma gangrenoso, e geralmente tem resolução associada ao tratamento da própria DII. Relatado ser mais comum em DC que CU, o eritema nodoso geralmente reflete atividade da doença intestinal. O pioderma gangrenoso é relatado em 0,5 a 5% dos pacientes com DII.¹⁹

As lesões oculares mais comuns associadas a DII são episclerite e uveíte. A episclerite é caracterizada por hiperemia indolor da esclera e da conjuntiva, sem perda de visão. A uveíte manifesta-se como uma dor ocular aguda ou subaguda, com borramento visual, fotofobia, cefaleia. A acuidade visual não é afetada a menos que a retina ou as estruturas da úvea posterior sejam envolvidas. Complicações oculares também podem ocorrer em DII devido ao uso crônico de corticoide. O aumento da pressão intraocular é relatado em 22% dos pacientes pediátricos expostos a doses variadas deste medicamento. O risco de glaucoma e de catarata associada aos corticoides leva a necessidade de avaliação oftalmológica cuidadosa, pelo menos uma vez ao ano, em pacientes com uso crônico dessa classe de medicamentos.¹⁹

A doença articular em DII pode ser axial (sacroileíte ou espondilite anquilosante), causando dor lombar, ou artrite periférica (tipo 1: pauciarticular, nas articulações grandes como joelhos ou cotovelos; ou tipo 2: poliarticular, afetando particularmente articulações metacarpofalangeanas). Em crianças, assim como em adultos, artrite periférica é mais comum do que a artrite axial, e é geralmente aguda e autolimitada, soronegativa, e não provoca deformidades. O risco de desenvolvimento de artropatia periférica parece aumentar com a extensão da doença, e também em associação com outras complicações e manifestações extraintestinais. A artropatia axial é relatada em 3 a 25% dos pacientes (adultos e crianças) e não está relacionada com a atividade da doença intestinal. Em crianças, a prevalência da artrite parece ser duas vezes maior que em adultos, com uma nítida predominância feminina.^{19,20} É necessário ter cautela na prescrição de anti-inflamatórios não esteroidais, devido ao risco de agravamento da doença intestinal com seu uso. No entanto, o risco parece ser baixo quando receitado para um curso de curta duração e em doses baixas.¹⁷

Os pacientes com DC que se submetem a ressecção do íleo terminal estão em maior risco de comprometimento da absorção de ácidos biliares. Estes ácidos biliares não absorvidos se ligam aos ácidos graxos livres, e subsequentemente ao cálcio luminal, resultando em uma liberação do oxalato livre e excesso deste dentro do lúmen intestinal, e é absorvido no cólon. Em última análise, o aumento da depuração renal do oxalato pode acarretar no desenvolvimento de pedras oxalato de cálcio nos rins.²¹

Complicações hepatobiliares da DII são bem conhecidas e podem contribuir para a

morbidade, mortalidade, e escolha do tratamento desses pacientes. Elevação das enzimas hepáticas em pacientes com DII deve ser avaliada cuidadosamente, uma vez que eles podem representar doença hepática significativa ou toxicidade relacionada ao tratamento. O aumento de enzimas hepáticas é um achado comum em crianças com DII, ocorrendo em mais de 40% dos pacientes no estudo de Pusateri *et al.* (2015) com 514 crianças e adolescentes nos Estados Unidos. No entanto, a grande maioria dos episódios (87%) são transitórios e sem identificação de uma etiologia.²²

A complicação hepatobiliar mais comum entre pacientes pediátricos é a colangite esclerosante primária (CEP), um alteração inflamatória nos ductos biliares tanto intra-hepáticos quanto extra-hepáticos.¹⁹ De maneira geral, considera-se que 5% dos pacientes portadores de CU tem evidências de CEP.⁸

A CEP está fortemente associada DII, com alta prevalência de DII nos pacientes com CEP (aproximadamente 60 a 80%), mais comumente CU (86 a 88%). A relação temporal entre as duas condições pode ser variável, embora é mais comum que a DII preceda o diagnóstico de CEP.^{23,24} Outro autor afirma que CEP é três vezes mais provável de ocorrer em CU em comparação com DC, e pode preceder o aparecimento de sintomas de DII por anos, mas também podem desenvolver em pacientes com CU após colectomia. Relatou-se a incidência cumulativa de CEP em DII pediátrica de 1,6% em dez anos após o diagnóstico.¹⁷ Embora as manifestações extraintestinais estejam geralmente associadas a um curso mais grave da doença, o mesmo não é verdade para CEP. Doentes com colite geralmente apresentam sintomas leves podem ser até assintomáticos.²³

O diagnóstico de CEP deve ser suspeitado quando há aumento das enzimas hepáticas, principalmente as canaliculares. A primeira opção de exame para diagnóstico de CEP é a colangiorressonancia magnética, que pode mostrar uma característica padrão de ductos biliares irregulares, com zonas de estreitamento e dilatação. A biopsia hepática revela tipicamente um infiltrado inflamatório ductular e portal, proliferação ductal, fibrose periductal e graus variáveis de fibrose porto-portal.¹⁹

O anticorpo antineutrofílico plasmático (P-ANCA) está aumentado na maioria dos pacientes com CEP e CU. Doenças autoimunes são mais frequentes em pacientes com CEP do que em pacientes com DII sem doença hepática; 25% dos pacientes com CEP tem pelo menos uma doença autoimune em outras regiões que não fígado e cólon.^{19 24}

A CEP pode progredir para cirrose e eventualmente necessitar transplante hepático. Os pacientes com CEP e CU tem um maior risco, em relação aos pacientes com DII isolada, de doenças malignas como o câncer colorretal e colangiocarcinoma.¹⁷ Quando comparados a

população geral, os pacientes com CEP e DII coexistentes tem um risco dez vezes maior de desenvolver câncer colorretal.²⁴

Crianças com CEP em geral apresentam melhorias significativas na bioquímica hepática quando tratados com ácido ursodesoxicólico, mas o curso da doença permanece inalterado.¹⁹

5.4.2 Doença de Crohn perianal

A Doença de Crohn Perianal (DCP) é definida como inflamação no ânus ou perto dele, incluindo plicomas, fissuras, fístulas, abscessos ou estenose. Os sintomas de DCP incluem dor, prurido, sangramento, secreção purulenta e incontinência fecal.

A incidência de DCP na faixa etária pediátrica foi estimada entre 13,6 e 62%, mas os dados em pediatria são limitados.²⁵ Em uma grande série norte-americana, 10% dos pacientes pediátricos recém-diagnosticados com DC apresentavam fístulas e/ou abscessos no diagnóstico.¹⁶

As manifestações de DCP dividem-se em três categorias distintas: a destruição de tecidos, que inclui fissuras anais, plicomas e úlceras profundas revestidas com tecido de granulação exuberante; fístulas e abscessos, que muitas vezes são múltiplos e complexos e estão frequentemente relacionados; e estenose retal, que é resultado da inflamação prolongada circunferencial do reto relacionada com a DC. Como sua evolução é geralmente muito lenta, os pacientes podem acostumar-se ao estreitamento relativo do reto, e a eliminação das fezes ser considerada normal, apesar de haver uma estenose retal.¹⁶

O espectro de DCP é variável, uma vez que alguns podem ter uma doença relativamente leve, enquanto outros podem ter um curso severo, destrutivo e debilitante, levando à constipação, incontinência fecal, infecções recorrentes e sepse, comprometimento da função sexual, diminuição significativa qualidade de vida e, em alguns casos, necessitando de colostomia ou ileostomia. Mesmo na sua forma mais grave, a DCP pode ser surpreendentemente indolor. Crianças e adolescentes muitas vezes são reticentes a fornecer informações voluntárias sobre hábitos intestinais, drenagem ou prurido anal. Por isso, é extremamente importante fazer perguntas diretas sobre esses sintomas. Fissuras podem causar sangramento, mas, apesar da sua profundidade ou gravidade, nem sempre causam dor evacuatória. Os plicomas, indícios clássicos da DC, podem causar desconforto estético, mas não são frequentemente associadas com a dor, exceto se inflamados.²⁵

No entanto, embora as crianças com DCP possam não queixar de dor, as deficiências funcionais (constipação, incontinência, drenagem espontânea) e as implicações sociais são

muitas vezes significativas.

Os plicomas em geral não resolvem completamente com o tratamento, mas permanecem presentes e são benignos. As fissuras muitas vezes curam completamente com terapia médica habitual. A doença fistulizante simples, quando superficial e confinada ao canal anal, cura espontaneamente em 50% dos casos. Em contraste, as fístulas retovaginais e complexas raramente cicatrizam sem terapia. Uma fístula simples é aquela localizada em região interesfincintérica baixa ou transsfinctérica, com uma abertura interna mais perto da borda anal e abertura externa perto da borda anal sem abscesso. Uma fístula complexa envolve o músculo esfíncter/anel anorretal, fístulas múltiplas, com ou sem abscesso; uma abertura interna do trato fistuloso está acima dos músculos do esfíncter, com a abertura externa mais longe da abertura anal.²⁵

A avaliação da região anal deve ser feita em todo paciente com DC. Se a ectoscopia e toque retal evidenciam provável DCP, idealmente deve-se solicitar uma ressonância magnética de pelve.

5.4.3 Crescimento e estado nutricional

Deve-se dar atenção às importantes consequências de uma doença crônica (desnutrição, redução da densidade mineral óssea, impacto emocional, atraso da puberdade e do crescimento) que acarretam grandes prejuízos ao adequado desenvolvimento das crianças.^{1,26}

A avaliação das curvas de crescimento é fundamental. Embora alguns pacientes possam apresentar perda de peso aguda, outros apresentarão uma retificação crônica e insidiosa de suas curvas de peso e altura. Inversamente, a possibilidade de DII em pacientes com obesidade não deve ser descartada, pois esta pode estar presente em 25% das crianças com DII.¹³

A desnutrição crônica é considerada o principal fator na patogênese do atraso do crescimento. A diminuição da ingestão oral (às vezes simplesmente por medo de exacerbação dos sintomas gastrointestinais), má absorção de nutrientes ou enteropatia perdedora de proteínas podem contribuir para o agravamento das deficiências nutricionais.¹⁹

Desnutrição e, particularmente, o atraso de crescimento são menos comuns em crianças com CU em comparação aos pacientes com DC, mas as deficiências nutricionais podem desenvolver rapidamente durante os períodos de doença ativa.¹⁷ Os pacientes com CU são muito menos propensos a densidade óssea diminuída quando comparados com pacientes com DC. Osteopenia grave foi observada em 3 a 6% no CU em comparação com 12 a 18% em

DC.¹⁷

A fisiopatologia da perda óssea em DII pediátrica é complexa, sendo relatado inibição da modelação óssea, remodelação e crescimento linear. Crianças com DII, especialmente DC, frequentemente já tem déficit de crescimento no momento do diagnóstico e a baixa estatura pode se tornar permanente. O processo inflamatório ativo pode ser o mecanismo central responsável por alterações do metabolismo normal do osso.²⁶

Os corticoides (comumente usados no tratamento de indução de remissão da DII) são conhecidos por causar disfunção celular de osteoblastos e apoptose precoce, absorção intestinal deficiente do cálcio, e um aumento da excreção urinária de cálcio. Embora o tempo mínimo de uso de corticoide que causa danos a arquitetura dos ossos ou dificulta o acúmulo de massa óssea em crianças não é conhecido, vários estudos mostram que a puberdade é o período mais vulnerável durante o qual a exposição aos corticoides pode levar a perda óssea não reversível.²⁶

A inflamação intestinal reduz a absorção de nutrientes, o que aumenta a susceptibilidade à deficiência de micronutrientes, principalmente ferro, zinco, vitamina B12, folato, vitamina D e cálcio.²⁷

A deficiência de vitamina D (nível de 25-hidroxi-vitamina D (25-OHD) <15 ng/mL) ocorre em 35% das crianças com DII, e 60% exibem níveis insuficientes (25-OHD <30 ng/mL).¹³

5.5 Diagnóstico

A suspeita clínica da DII na criança e no adolescente baseia-se na história de dor abdominal, diarreia, perda de peso e anemia, destacando-se a perda de peso, a anorexia e o déficit de crescimento na DC e sangramento retal na CU.¹⁸ O diagnóstico assertivo da DII pediátrica depende não apenas de um índice de suspeita e escolha da propedêutica, mas também da interpretação apropriada dos resultados dos exames.

Em 2013, um grupo de especialistas do *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) publicou uma revisão dos critérios de Porto para o diagnóstico e classificação de DII pediátrica (idade menor ou igual a 17 anos). Estes critérios foram revistos com base na classificação de Paris e os critérios originais de Porto de 2005, incorporando novos dados, como biomarcadores séricos e fecais. Os critérios revistos se afastam dos critérios pré-existentes ao definir duas categorias de colite ulcerativa (típica e atípica); os fenótipos atípicos da CU devem ser tratados como os típicos.¹⁶

O diagnóstico preciso da DII deve basear-se numa combinação de anamnese, exame físico, endoscopia digestiva alta (EDA) e ileocolonosopia com histologia, e avaliação radiológica do intestino delgado. Além disso, é imprescindível a exclusão de infecções entéricas.¹⁶

A investigação microbiológica deve incluir uma coprocultura para excluir *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, e toxinas de *Clostridium difficile*. A pesquisa de vírus entéricos raramente é útil. Em populações de alto risco ou regiões endêmicas, é recomendado pesquisar infecção por *Giardia lamblia*. A identificação de um agente patogênico não exclui necessariamente o diagnóstico de DII.¹⁶

Recomenda-se a realização de imagens de intestino delgado em todos os casos suspeitos de DII ao diagnóstico (exceto nos casos de CU típica após colonoscopia e histologia). Isto é particularmente importante na suspeita de DC, em pacientes com CU com apresentações atípicas, e em pacientes com CNE.¹⁶

A ileocolonosopia completa é a parte mais essencial do diagnóstico na DII pediátrica. Devem ser obtidas biópsias múltiplas de todas as seções do trato gastrointestinal visualizadas na avaliação endoscópica, mesmo na ausência de lesões macroscópicas. Segundo as recomendações da *Paediatric European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), para um diagnóstico confiável, durante a colonoscopia devem ser realizadas biópsias 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.²⁸

A avaliação da imunodeficiência primária deve ser considerada em todos os casos de DII com diagnóstico antes dos dois anos de idade.¹⁶ Outros autores recomendam uma triagem genética nos pacientes abaixo de seis anos de idade, em especial naqueles que cursam com doença perianal.^{29,30}

5.5.1 Colite ulcerativa

O diagnóstico da CU baseia-se na identificação de um fenótipo típico de inflamação crônica do cólon por colonoscopia e biópsias de cólon, e a exclusão de DC e causas infecciosas. O aspecto mais importante da CU típica é a inflamação contínua da mucosa do cólon, começando distalmente do reto, sem envolvimento do intestino delgado (além da ileíte de refluxo), e sem granulomas em biópsia.¹⁶ As características macroscópicas típicas incluem eritema, granularidade, friabilidade, exsudatos purulentos e úlceras que geralmente aparecem

como pequenas úlceras superficiais.

Histologicamente, a alteração arquitetural das criptas e plasmocitose basal focal ou difusa são características. São sinais de cronicidade e, portanto, são bons preditores de DII ocorrendo em 70% dos doentes adultos com DII e menos que 5% dos doentes com colite infecciosa. A inflamação crônica é muitas vezes acompanhada por criptite ou abscessos da cripta.¹⁶

A presença de mucosa normal entre segmentos acometidos fala contra o diagnóstico de CU, com a exceção da colite esquerda com inflamação cecal.¹⁶

A CU de início na faixa etária pediátrica pode apresentar fenótipos atípicos como: áreas de reto macroscopicamente poupadas, úlceras gástricas não-serpiginosas isoladas, arquitetura de cripta normal, ausência de cronicidade nas biópsias ou inflamação cecal isolada (colite esquerda). Pacientes com colite grave aguda podem ter inflamação transmural. Estes fenótipos individuais, se isolados, não devem levar à reclassificação para DC.¹⁶ Inflamação periapendice cecal sem inflamação significativa do ceco pode ser observada em casos de CU pediátrica, e deve ser feito diagnóstico diferencial com apendicite aguda.¹⁸

As alterações histológicas mais características da ileíte de refluxo consistem em áreas irregulares de criptite neutrofílica sem ulceração superficial, mas, em até um terço dos casos, podem surgir úlceras superficiais pequenas, um grau leve de atrofia das vilosidades e infiltração linfocítica da lâmina própria. A gravidade da ileíte de refluxo está relacionada com o grau de inflamação do cólon direito, dessa forma, uma inflamação ileal importante com colite leve fala contra o diagnóstico de CU.¹⁶

Algumas pequenas erosões no trato gastrointestinal alto ou no intestino delgado (encontrado na cápsula endoscópica) não excluem o diagnóstico de CU, porque esses achados podem estar presentes numa proporção indivíduos saudáveis, e também porque algum grau de inflamação alta pode ocorrer.¹⁶

5.5.2 Doença de Crohn

O diagnóstico de DC pode ser mais difícil em casos de início muito precoce (0 a 2 anos) e em casos de DC colônica, que pode ser confundida com CU ou CNE. Em termos da diferenciação de DC colônica de CNE ou CU, as principais características que apontam apenas para o diagnóstico de DC estão na Tabela 6. Esses aspectos-chave incluem a presença de lesões salteadas; presença de granulomas não caseosos bem formados distante das criptas rompidas em qualquer parte do intestino; a presença de lesões macroscópicas do trato

intestinal superior, em particular úlceras serpinginosas e lesões em paralelepípedo (“*cobblestones*”); estenose/estreitamento intestinal (radiológico ou cirúrgico); espessamento de parede com estreitamento luminal; úlceras lineares no íleo, ou inflamação ileal com ceco normal.¹⁶

A DC é geralmente caracterizada histologicamente por inflamação focal crônica, com ou sem granulomas. O reconhecimento da inflamação granulomatosa é fundamental no seu diagnóstico. Os granulomas não caseosos são observados em até 60% dos pacientes pediátricos com DC, e, no contexto clínico correto, pode distinguir entre DC e CU. A DC envolvendo apenas o cólon é mais comum em crianças do que nos adultos, o que torna mais difícil a distinção entre as duas em alguns pacientes.^{13,16}

A presença de granulomas na biópsia de uma área do trato gastrointestinal sem macroscopia sugestiva de DC é suficiente para definir o diagnóstico de DC em um caso que, de outra forma, poderia ser rotulado como CU ou CNE. Isto é, uma vez que os granulomas são encontrados, tanto as alterações microscópicas e macroscópicas podem definir localizações de DC. Os granulomas são mais comuns na colite de Crohn de início na infância do que no adulto, e tendem a regredir, sendo frequentemente ausentes nas biópsias de peças cirúrgicas se essa abordagem é necessária posteriormente.¹⁶

As ulcerações aftosas são típicas da DC e podem ser raramente vistas na CU, no entanto, úlceras serpinginosas profundas e aspecto de paralelepípedo em qualquer parte do trato gastrointestinal caracterizam DC.

Tabela 6- Características macroscópicas e microscópicas da Doença de Crohn (DC) pediátrica não-tratada

Achados macroscópicos típicos de DC	Achados macroscópicos típicos de DC
Úlceras aftosas na mucosa	Granuloma não-caseoso: deve ser distante de uma ruptura de cripta
Ulcerações lineares ou serpinginosas	Inflamação focal crônica, infiltrado inflamatório transmural, fibrose na submucosa
Lesões em paralelepípedo (“ <i>cobblestoning</i> ”)	
Estenose/estreitamento do intestino com dilatação a montante	
<p>Espessamento da parede intestinal com estreitamento luminal (achado radiológico ou cirúrgico)</p> <p>Lesões perianais: fístulas, abscessos, estenose anal, úlceras anais, plicomas</p> <p>Lesões salteadas</p> <p>Úlceras jejunais ou ileais</p>	
Achados macroscópicos não específicos de DC	Achados microscópicos não específicos de DC
Edema	Granuloma adjacente a uma ruptura de cripta
Eritema	Infiltrado inflamatório leve e inespecífico na lamina própria
Friabilidade	Ulceração/erosão de mucosa
Granularidade	Sinais de cronicidade (alteração na arquitetura das criptas, metaplasia das células de Paneth e depleção de mucina)

Fonte: Adaptada de Levine *et al.* (2014)¹⁶

5.6 Propedêutica complementar

5.6.1 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais devem avaliar atividade inflamatória, avaliação de anemia e estado nutricional. A triagem inicial inclui: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), bioquímica hepática (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gamaglutamil transferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas), amilase e lipase, albumina, P-ANCA, anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).²¹

Além destes, as fezes devem ser coletadas para a realização de: calprotectina ou lactoferrina fecal; pesquisa de *Salmonella*, *Shigella*, *Campilobacter*, *Yersinia*, *Eschericia coli* 0157, *Clostridium difficile*; exame parasitológico de fezes com MIF (Merthiolate-Iodo-Formol) em três amostras coletadas em dias alternados e pelo método de Baermann Moraes (fezes recém emitidas).²¹

Algumas alterações laboratoriais são comuns em crianças com DII no diagnóstico, e incluem anemia, trombocitose, hipoalbuminemia e níveis elevados de marcadores inflamatórios. No entanto, exames de sangue normais não excluem o diagnóstico de DII. Dados de registros de DII pediátricos mostraram que no momento do diagnóstico 54% das crianças com CU leve e 21% das crianças com DC leve tinham resultados normais para hemograma, albumina, VHS e PCR. Uma albumina sérica baixa pode indicar enteropatia perdedora de proteína, e geralmente reflete a atividade e gravidade da doença, e não apenas o estado nutricional.¹⁶

Embora os resultados sejam frequentemente negativos, o rastreamento dos marcadores sorológicos de DII (por exemplo, ASCA, P-ANCA) podem aumentar a possibilidade de DII em casos atípicos. Nenhum padrão de sorologia pode definir com precisão a classificação da DII nos seus subtipos. A presença de sorologia positiva sugestiva de Crohn (por exemplo, ASCA positivo/P-ANCA negativo) não necessariamente impedem o diagnóstico de CU, mas reduzem a sua probabilidade. ASCA é encontrado mais frequentemente em DC (50 a 70%) do que em CU (10 a 15%) e controles saudáveis (< 5%). Estes anticorpos aumentam com idade e estão associados a um curso de doença mais grave em DC. A positividade de ASCA não está tipicamente presente em colite isolada. P-ANCA é mais comum em CU (60 a 70%) do que em DC (20 a 25%). A presença de sorologias P-ANCA positivo/ASCA negativo em pacientes com colite isolada não é útil para o diagnóstico diferencial dos fenótipos da DII.¹⁶

Marcadores fecais de inflamação (como calprotectina ou lactoferrina) são muito sensíveis na detecção de inflamação, mas não são específicos para DII; a calprotectina fecal (CF) é uma ferramenta mais sensível que os marcadores inflamatórios séricos (VHS e PCR) para diagnóstico recente de DII. De acordo com Degraeuwe *et al.* (2015), em uma meta-análise com coortes pediátricas (9 estudos, 853 pacientes), a CF tem uma alta sensibilidade geral de 97% e uma especificidade de 70% para o diagnóstico de DII.³¹ Valores normais de CF tornam menos provável a doença ativa no intestino delgado ou grosso.

A dosagem de CF no diagnóstico de DII pediátrica é superior aos marcadores inflamatórios séricos como um marcador de inflamação intestinal no diagnóstico, e discrimina a DII de outras condições inflamatórias extraintestinais, assim como quadros intestinais não inflamatórios. No entanto, a elevação de CF não distingue entre as diferentes causas de inflamação intestinal (DII ou infecção), a forma da DII (CU ou DC) ou o sítio da inflamação (intestino delgado ou cólon) e pode ainda estar positivo em crianças saudáveis. Alguns pacientes com enteropatias como doença celíaca ou enteropatia alérgica pode ter CF levemente elevada.^{16,31}

Os marcadores fecais podem ser particularmente úteis em crianças com sintomas ou sinais inespecíficos para indicar ou evitar o tratamento endoscópico. Heida *et al.* (2016) sugeriu que o rastreio com o teste de CF pode reduzir o número de crianças que são desnecessariamente expostas a endoscopia, uma vez que parece não haver nenhum benefício em expor crianças à procedimentos endoscópicos quando os níveis de calprotectina nas fezes são <50 mg/g.³² Podem também ser úteis em doentes com manifestações extraintestinais sem sintomas gastrointestinais nos quais o PCR ou VHS são inúteis para discriminar entre uma desordem extraintestinal primária (por exemplo, artrite, eritema nodoso nas doenças reumatológicas) e os mesmos sintomas associados a atividade de DII. Nesse cenário, a elevação dos marcadores fecais deve levar a um estudo do trato gastrointestinal. A dosagem da CF tem um papel importante também para o seguimento dos pacientes, avaliação da resposta ao tratamento e detecção de recidivas. Outros testes fecais (como sangue oculto nas fezes ou alfa-1-antitripsina fecal) não são recomendados de rotina no diagnóstico inicial.¹⁶

Testes adicionais podem ser necessários quando manifestações como pancreatite, uveíte, artrite ou CEP estão presentes ou suspeitas.

5.6.2 Exames de imagem

É importante a realização de exames de imagem para avaliação do intestino delgado e pesquisa de complicações como fístulas, abscessos e estenoses.¹³ Embora o exame de imagem de intestino delgado seja encorajado em todos os pacientes com suspeita de DII, é essencial em pacientes pediátricos com DC, CNE, ou CU atípica.¹⁶

A enterografia por ressonância magnética (eRNM), também chamada de enterorressonância, é o método de imagem de escolha na DII pediátrica no momento do diagnóstico. Pode detectar acometimento do intestino delgado, alterações inflamatórias na parede intestinal e identificar complicações da doença. A eRNM é preferida em relação à tomografia computadorizada e à fluoroscopia devido sua precisão diagnóstica, e tem a vantagem de não expor a criança a radiação ionizante. Nenhum sistema de pontuação é validado para esta modalidade em pacientes pediátricos. Algumas variáveis de inflamação da mucosa têm sido propostas, principalmente espessamento da parede intestinal, intensificação do sinal no intestino, ingurgitamento de vasos mesentéricos (“sinal do pente”), linfonodomegalia e infiltração gordurosa do mesentério. A presença de espessamento de parede e redução do diâmetro da luz do intestino pode indicar doença estenótica, especialmente quando há dilatação a montante. A detecção de uma estenose com espessamento da parede intestinal hipointensa e sem contraste significativo sugere uma estenose fibrótica de longa duração, que não se beneficiaria com tratamento medicamentoso.¹⁶

O *Magnetic resonance index of activity (MaRIA)* é o sistema de escore inflamatório mais amplamente utilizado para eRNM em adultos, inclui a avaliação da espessura da parede, realce pelo contraste, edema e ulcerações. A pontuação global pode ser determinada pela soma das pontuações do reto, sigmóide, cólon descendente, transverso, ascendente, e íleo. Se correlaciona bem com escore endoscópico, pontuação *Harvey-Bradshaw*, e PCR na coorte de adultos estudados. Um estudo para desenvolver um escore para eRNM pediátrica está em andamento (*Paediatric Inflammatory Crohn's MRE Index*, denominado PICMI).⁶

A ultrassonografia abdominal é um método não invasivo, de baixo custo e ampla disponibilidade, e apesar de ser examinador dependente, é uma ferramenta útil para a imagem de DII, especialmente para rastreamento de DC. O trânsito intestinal ainda é muito utilizado, e apesar de menos sensível e específico, é capaz de detectar a presença de afinamento da parede intestinal, irregularidade, ulcerações, estenoses e fístulas.³³

A cápsula endoscópica é uma alternativa útil para identificar lesões mucosas do intestino delgado em crianças com suspeita de DC, em que as ferramentas convencionais de

endoscopia e imagem não foram diagnósticas. As principais limitações são a incapacidade de detectar complicações, o risco de retenção da cápsula, a incapacidade de controlar o movimento da cápsula, alta taxa de achados incidentais (menor especificidade), e a necessidade de avaliar a permeabilidade intestinal antes do teste. Contra-indicações incluem estenoses intestinais, cirurgia abdominal prévia (relativa), doença grave com acometimento sistêmico e crianças menores de 1 ano.¹⁶

5.7 Tratamento

Os objetivos do tratamento da DII nas crianças mudaram muito nos últimos 15 anos. Quando as opções de tratamento eram mais limitadas, o objetivo primário era a redução dos sintomas. A visão mais atual da terapia da DII baseia-se na modificação da história natural da doença, com o objetivo de se 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 esquelético e puberal.¹³ A escolha da terapia medicamentosa é influenciada pelo tipo de doença, sua localização e gravidade.¹⁸

Algumas terapias são efetivas apenas para a indução da remissão da doença, enquanto outras são indicadas tanto para a indução quanto para a manutenção da remissão. Resposta clínica é definida na maioria dos estudos como uma melhora nos escores específicos de atividade da doença. Algumas respostas são parciais e não atingem o desfecho ótimo que é a remissão livre de esteróide e a cicatrização de mucosa.³⁴

A expressão “terapia biológica” refere-se ao uso de anticorpos monoclonais produzidos contra um alvo molecular específico como estratégia terapêutica. O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina potente que tem vários efeitos pró-inflamatórios em portadores de DII. Ele é produzido por macrófagos e células T e induz a migração de neutrófilos para os locais de inflamação e prejudica a integridade da mucosa. Dessa forma, os fármacos que inibem esses efeitos ligando-se ao TNF melhoram a inflamação e os sintomas clínicos.³⁵

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 anti-TNF (infliximabe e adalimumabe) para pacientes corticodependentes, corticorresistentes, intolerantes ou com resposta insuficiente aos imunossupressores.¹⁸ Entretanto, estudos vem mostrando que pode ser mais efetivo o uso do anti-TNF na imunomodulação da doença em estágios iniciais da DII.

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*).^{36,37}

O pediatra deve estar atento a avaliação do estado vacinal da criança e do adolescente antes de iniciar o tratamento medicamentoso com imunossupressor ou biológico. Deve-se atualizar todas as vacinas, principalmente as de vírus vivo atenuado, pelo menos três semanas antes do início do tratamento. As demais vacinas (que não sejam vírus vivo atenuado) poderão ser administradas a qualquer momento, sem risco para o paciente.¹⁸ É importante pesquisar história de varicela ou imunização prévia. Se história negativa, orienta-se prescrever imunização para varicela antes de iniciar o tratamento. Se o paciente não é imunizado, aconselha-se administrar imunoglobulina pós-exposição.¹ É mandatório a avaliação cuidadosa da possibilidade de tuberculose latente antes de iniciar o tratamento com anti-TNF, sendo necessária a realização de radiografia de tórax e/ou teste tuberculínico.³⁸

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

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. Apesar disso, 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.³⁹

É necessário compartilhar com os pais da criança e os adolescentes o plano terapêutico, discutindo os riscos e benefícios de cada medicação, antes de colocar em prática a estratégia terapêutica. A interrupção do tratamento é controversa, mas certamente não deve ocorrer durante o crescimento puberal. Resumidamente, o tratamento das DII pode ser esquematizado como visto na Tabela 7.

Tabela 7 – Tipos de medicamentos e doses recomendadas para o tratamento da DII pediátrica

Medicamento	Dose
Aminossalicilatos (5-ASA) - Indução e manutenção	
Sulfassalazina (uso oral) Comprimido gastrorresistente 500mg	50 a 70 mg/kg/dia, divididos em duas a três doses (máximo 4 g/dia)
Mesalazina (uso oral ou tópico) Comprimido 400mg, 800mg, 1200mg Comprimido liberação prolongada 500mg Granulos de liberação prolongada 1000mg/g Supositório 250mg, 500mg, 1000mg Enema 1- 3g/100ml	60 a 80 mg/kg/dia, divididos em duas a três doses (máximo 4,8 g/dia) Retal: 25 mg/kg (até 1g/dia) uma a três vezes/dia
Corticoides - Indução	
Prednisona / Prednisolona (uso oral) Comprimido 5mg, 20mg Solução oral 3mg/ml ou 1mg/ml	1 a 2 mg/kg/dia, uma vez ao dia (máximo 40 - 60 mg/dia)
Metilprednisolona (uso intravenoso) Solução injetável 40mg/ml (Frasco-ampola 2ml)	1 a 1,5 mg/kg/dia dividido em 2 doses (máximo 40 mg/dia)
Budesonida (uso oral) Cápsula de liberação controlada ileal 3mg	0,45mg/kg/dia (máximo 9mg/dia)
Imunomoduladores - Manutenção*	
Azatioprina (uso oral) Comprimido 50mg	2,0 a 2,5 mg/kg/dia
6-Mercaptopurina (uso oral) Comprimido 50mg	1 a 1,5 mg/kg/dia
Metotrexato (uso subcutâneo ou intramuscular) Solução injetável 25mg/ml (Frasco-ampola 2ml)	15mg/m ² - semanal (Dose máxima: 25mg)
Outros imunossupressores - Indução	
Ciclosporina (uso intravenoso) Solução injetável 50mg/ml	4 a 6 mg/kg/dia, divididos em duas doses
Tacrolimo (uso oral) Cápsula 0,5mg; 1mg; 5mg	0,2 mg/kg/dia, dividido em duas doses
Terapia biológica - Indução e manutenção	
Infliximabe (Uso intravenoso) Solução injetável 100mg/10ml	Indução: 5 mg/Kg nas semanas 0, 2 e 6 Manutenção: 5 mg/Kg a cada 8 semanas (pode chegar até 10mg/kg e até 4/4 semanas)
Adalimumabe (Uso subcutâneo) Solução injetável 40mg/0,8ml	Indução semana 0: Se <40kg, 2,4 mg/kg ou 80mg; se > 40kg, 160mg Indução semana 2: Se <40kg, 1,2 mg/kg ou 40mg; se > 40kg, 80 mg Manutenção a cada 2 semanas: Se <40kg, 0,6 mg/kg ou 20mg; se > 40kg, 40 mg
Antibióticos - Tratamento de formas fistulizantes	
Metronidazol (uso oral) Suspensão 40mg/ml Comprimido 250mg, 400mg	10-20 mg/kg
Ciprofloxacino (uso oral) Comprimido 250mg, 500mg	20 mg/kg

* Utilizados na manutenção, mas podem ser introduzidos no início da indução, pois efeito terapêutico é mais tardio

Fontes: Adaptado a partir de Ruemmele *et al.* (2014)⁴⁰ e Turner *et al.* (2012)¹⁷

5.7.1 Doença de Crohn

5.7.1.1 Terapia de Indução

De acordo com o novo consenso da ESPGHAN sobre DII (2014), a nutrição enteral exclusiva (NEE) é recomendada com terapia de primeira linha para induzir remissão em crianças com DC luminal ativa. Nutrição enteral parcial não deve ser utilizada para indução da remissão.⁴⁰ Estudos realizados com crianças e adolescentes mostraram que o uso da NEE é uma modalidade de tratamento eficaz para indução.⁴¹ Esta opção terapêutica promove a cicatrização da mucosa, restaura a densidade mineral óssea e melhora o crescimento, por isso seu uso é preferível aos corticoides para todas as crianças com doença luminal, incluindo o envolvimento do cólon. No entanto, não existem dados concretos sobre a eficácia da NEE na pancolite isolada grave da DC, e não existem dados para apoiar o seu uso na doença oral ou perianal isoladas.⁴⁰ A duração da NEE como terapia de indução é geralmente seis a oito semanas. Se não houver indução da resposta clínica dentro de duas semanas, um tratamento alternativo deve ser considerado.⁴⁰

As fórmulas hidrolisadas e as poliméricas foram igualmente efetivas na indução da remissão da criança com DC.⁴⁰ A dieta deve ser administrado por via oral, com fórmulas poliméricas. Dietas elementares só devem ser utilizadas quando há indicação médica específica (por exemplo: alergia a proteína do leite de vaca). Sonda nasogástrica pode ser usada em caso de incapacidade de alcançar a ingestão oral adequada, mas a qualidade de vida e imagem corporal devem ser ponderadas individualmente, e a decisão deve ser tomada em conjunto com a família e o paciente.

Nos estudos apresentados parece não haver diferenças significativas entre a eficácia da NEE e dos corticoides na indução do tratamento da DC ativa na criança. A escolha da terapia de primeira linha recai sobre a NEE, devido a melhora no crescimento e no estado nutricional, além da ausência de efeitos colaterais.⁴⁰ A inflamação intestinal e os sintomas geralmente retornam com a descontinuação da NEE, dessa forma, deve ser frequentemente combinada com uma medicação de manutenção da remissão.¹³

Os corticoides são efetivos na indução da remissão da DC leve a grave de qualquer localização, assim como no tratamento das manifestações extraintestinais.¹ A dose recomendada de prednisona/prednisolona (ou equivalente) 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.⁴⁰ Em crianças com DC íleo-cecal leve a moderada, a budesonida pode ser utilizada como alternativa para indução

de remissão, na dose de 0,45mg/kg/dia (dose máxima de 9 mg/dia). A budesonida oral é um corticoide recoberto com uma camada de proteção para ser liberada no íleo e no ceco, com consequente eficácia limitada ao íleo e ao cólon ascendente. Seu efeito sistêmico é menor, em razão do alto metabolismo na primeira passagem pelo fígado. Alguns estudos realizados em crianças apontam menor eficácia da budesonida em relação a prednisona, porém com a vantagem de apresentar menor efeito colateral.^{1,21} A dose a ser administrada deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal. Não há diretrizes baseadas em evidências para a retirada dos corticoides, mas é prática comum diminuir a dose em intervalos de 7 a 10 dias, depois de um período inicial de indução de duas a quatro semanas.⁴⁰ Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (2014), recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até suspender o tratamento.⁴² Quando os corticoides orais falharem, a administração intravenosa pode ser eficaz em alguns pacientes.

Cerca de 36% dos pacientes com DC são dependentes de corticoides, e 20% são resistentes a eles; além disso, o uso prolongado dessas substâncias está associado a efeitos colaterais, detalhados no item 5.8.1. Uma estratégia para a retirada gradual é a associação com imunomodulador desde o início do tratamento, como ponte terapêutica em crianças e adolescentes com DC moderada.¹⁸ Desta forma, na DC moderada a grave indica-se a introdução precoce do imunomodulador (azatioprina ou 6-mercaptopurina) como tratamento inicial junto ao corticoide. As tiopurinas não estão indicadas como terapia de indução única.⁴⁰

Antibioticoterapia, com metronidazol e/ou ciprofloxacino, está recomendada no tratamento da doença perianal, com abscesso ou fístula, juntamente com a drenagem cirúrgica.⁸ Não há ensaios randomizados em pediatria sobre o efeito dos antibióticos para controlar inflamação luminal em DC.⁴⁰

Embora tenha sua eficácia claramente documentada no tratamento da CU, o papel dos aminossalicilatos (5-ASA), sulfassalazina e mesalazina, em DC permanece controverso.¹³ Os 5-ASA podem ser ponderados em casos de inflamação colônica leve, mas não há evidência que eles induzem cicatrização de mucosa, e devem ser vistos como terapia adjuvante. Não existem dados baseados em evidências indicando benefício em usar o 5-ASA como terapia de indução para DC.⁴⁰

5.7.1.2 Terapia de Manutenção

O tratamento da DC em crianças tende a ser mais agressivo com imunomoduladores, como a azatioprina, em fases mais precoces, evitando-se o emprego prolongado de corticoides⁴², que não devem ser usados como tratamento de manutenção, tendo em vista seu efeito deletério sobre o crescimento e a mineralização óssea.⁴⁰

A nutrição enteral suplementar consiste na administração de nutrição enteral, em conjunto com a alimentação de rotina, de forma a prevenir e otimizar o crescimento e o desenvolvimento do paciente pediátrico portador de DC. Nutrição enteral parcial não é eficaz para induzir remissão. No entanto, pode ser considerado como um tratamento de manutenção em pacientes selecionados com doença muito leve ou baixo risco de recaída.⁴⁰

Os fármacos tiopurínicos 6-mercaptopurina (6-MP) e azatioprina (AZA) são convertidos no fígado em nucleotídeos 6-tioguaninas, com inibição da proliferação dos linfócitos mediante diminuição da síntese de DNA. Esses imunomoduladores são muito eficazes para manter a remissão, mas podem demorar de três a seis meses para alcançar o efeito máximo, por isso são úteis na manutenção da remissão, e não na indução.^{1,43}

Markowitz *et al.* (2000) demonstraram que a adição de 6-MP ao tratamento com corticoide diminuiu significativamente a necessidade de prednisona e melhora a manutenção da remissão. Nesse estudo pediátrico prospectivo, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, 55 crianças recém-diagnosticados com DC moderada a grave foram alocados aleatoriamente para receber ou prednisona com 6-MP ou prednisona com placebo para induzir a remissão. Não houve diferenças entre os dois grupos na avaliação em um mês e três meses (remissão foi de 89% em ambos os grupos); mas com 18 meses de seguimento, 91% das crianças que receberam 6-MP continuaram em remissão, contra apenas 53% que receberam placebo.⁴⁴

Aproximadamente 9% dos pacientes com DII não responde às tiopurinas. O metotrexato (MTX) é uma opção de tratamento quando as tiopurinas são ineficazes ou não toleradas.^{40,45} O MTX é frequentemente utilizado como uma segunda linha, tem um início de ação mais rápido do que tiopurinas e pode ser administrado em injeções semanais, intramusculares ou subcutâneas, na dose de 15mg/m². Embora ainda não existam ensaios randomizados, controlado por placebo, para o tratamento de DC pediátrica com MTX, o seu uso nesta população de doentes está aumentando, e mais estudos retrospectivos observacionais estão surgindo, mostrando boas taxas de remissão em pacientes que falharam ou foram intolerantes

as tipurinas.^{43,46,47} Os dados relativos a pacientes adultos com DC sugerem eficácia do MTX para a indução e manutenção da remissão.⁴⁵

Outra classe de medicamentos utilizada na indução e manutenção do tratamento da DC é a dos imunobiológicos, sendo os anticorpos monoclonais anti - fator de necrose tumoral (anti-TNF), infliximabe (IFX) e adalimumabe (ADA), atualmente disponibilizados para a população pediátrica acima de seis anos. O IFX foi o primeiro agente anti-TNF aprovado pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de DC em 1998.

Segundo o novo consenso da ESPGHAN sobre DII (2014), a terapia com o anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF (IFX) é recomendada para a indução e manutenção remissão em crianças com DC luminal crônica ativa apesar da terapia prévia otimizada com imunomodulador. Além disso, há recomendação para induzir a remissão em crianças com doença ativa refratária a corticoide.⁴⁰

O projeto REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*) foi um estudo pioneiro multicêntrico, de seleção aleatória, aberto, com o objetivo de analisar a segurança e a eficácia do IFX em 112 crianças com DC moderada a grave, selecionadas para averiguar a indução e a manutenção da remissão em portadores de DC refratária com mais de 7 anos de idade. A resposta clínica foi definida como diminuição do PCDAI ≥ 15 pontos com escore total de ≤ 30 pontos, e a remissão clínica definida quando PCDAI ≤ 10 . Esse estudo mostrou resposta clínica em 88,4% dos pacientes na décima semana, e 58,9% atingiram remissão clínica.⁴⁸ Os respondedores do estudo REACH na semana 10, foram randomizados para receber a manutenção com IFX, a cada 8 ou 12 semanas na dose de 5mg/kg/dose, e foram avaliados na semana 54. Nesse momento, 63,5% dos pacientes do grupo randomizado a receber IFX a cada 8 semanas apresentaram resposta clínica, e 56%, remissão clínica, dados estatisticamente significantes em relação ao grupo que recebeu IFX a cada 12 semanas. Além disso, não necessitaram mudança na dose do IFX e foram capazes de diminuir a dose do corticoide, com melhora na estatura e qualidade de vida em relação ao período pré-tratamento. No entanto, cerca de 31% dos pacientes necessitaram de aumento da dose ou diminuição do intervalo de administração do IFX por perda da resposta clínica, com sucesso em 75% dos casos (24/32 pacientes). Assim, esse estudo mostrou que a terapia com o IFX foi mais efetiva na manutenção da resposta clínica e na remissão da DC pediátrica quando administrado a cada oito semanas. O estudo REACH mostrou que a perda de resposta ao IFX em crianças com doença luminal foi de 36,5% após um ano de tratamento, necessitando o escalonamento da dose.⁴⁸

Aproximadamente um terço dos pacientes com DII recebendo agentes anti-TNF não

respondem (falha primária) e uma proporção até maior vivenciam perda de resposta ao longo do tempo (falha secundária) ou desenvolvem intolerância. A falha primária e secundária em crianças é especialmente problemática, considerando que esta população terá mais tempo de doença a frente, com maior potencial de complicações da doença. A otimização do tratamento pode ser feita com aumento da dose do IFX (previsto em bula até 10mg/kg/dose), redução do intervalo entre as infusões (de 8/8 semanas para a cada 6 ou 4 semanas), associação com imunomoduladores ou substituição por outro biológico, como o adalimumabe.^{49,50}

Existe uma correlação positiva entre o nível sérico adequado do IFX e o sucesso do tratamento. A perda de resposta está relacionada à aquisição de anticorpos anti-IFX.¹⁰ A monitorização terapêutica da droga vem emergindo como uma importante ferramenta para maximizar a eficácia inicial e a durabilidade da resposta subsequente. Essa monitorização (determinação no nível sérico da droga e dosagem dos anticorpos anti-droga) foi introduzida com a terapia do IFX, inicialmente como um meio de identificar a causa da manutenção dos sintomas a despeito do tratamento. Se os níveis de fármaco medidos no momento da avaliação da não-resposta forem indetectáveis e o anticorpo contra IFX idealmente negativo ou presente em título muito baixo, o aumento de dose e/ou o encurtamento de intervalos provavelmente beneficiarão o doente com DII ativa. Entretanto, se o nível sérico do fármaco for indetectável, associado a título elevado de anticorpo contra IFX, provavelmente será necessária mudança de classe para outro agente anti-TNF. Um nível sérico de IFX mínimo desejado precisa ser suficientemente alto para otimizar a eficácia, mas o nível acima do qual nenhum benefício adicional é obtido também deve ser identificado. No tratamento da DII pediátrica, esta "janela terapêutica ótima" ainda precisa de ser definida e refinada, levando em consideração o objetivo clínico (ou seja, o controle dos sintomas versus a cicatrização da mucosa).³⁴

Na nossa realidade, entretanto, o alto custo para determinar o nível sérico do IFX e detectar a presença de anticorpo anti-IFX é uma barreira significativa para seu uso rotineiro na prática clínica.

Shapiro *et al.* (2016) demonstrou que a extensão e gravidade da doença estão relacionados com a durabilidade do tratamento com IFX. Em um grupo de 98 pacientes pediátricos com DII, aqueles que apresentavam envolvimento da mucosa moderado a extenso, e iniciaram o tratamento com 5mg/kg/dose de IFX, tiveram que ter sua dose otimizada em um tempo mais curto que aqueles com doença limitada. Além disso, nos pacientes com doença de acometimento extenso que iniciaram com a dose de 10mg/kg/dose, observou-se uma durabilidade maior do tratamento.⁴⁹

O Adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante (anti-TNF) contendo apenas sequências humanas de peptídeos. Foi aprovado pelo FDA para uso em DC em adultos em 2007 e DC pediátrica (maiores de 6 anos) em 2014. O uso pediátrico foi aprovado pela ANVISA em 2015.⁵¹ Este agente biológico teve sua eficácia clínica demonstrada para DC pediátrica no IMAGINE (2012), um estudo de fase III multicêntrico com 192 pacientes de 6 a 17 anos com DC. Este ensaio randomizado controlado avaliou a segurança e eficácia do adalimumabe em dois regimes duplo-cegos de dosagem de manutenção após indução aberta do tratamento em pacientes pediátricos com DC moderada a grave (definido por PCDAI > 30). Este ensaio representa o maior estudo duplo-cego realizado até o momento com um agente anti-TNF em crianças com DC.^{10,12,40}

Não existem estudos que confrontem diretamente a eficácia dos diferentes anti-TNF, portanto, só podemos inferir comparações entre estudos publicados. No entanto, as comparações entre os resultados de diferentes ensaios devem ser interpretados com cautela por causa das diferenças metodológicas. Entre as crianças que receberam o ADA sem ter recebido IFX prévio, os resultados observados no IMAGINE são semelhantes aos resultados relatados no estudo aberto randomizado de IFX em crianças com DC moderada a grave, o REACH (2007), que incluiu apenas pacientes sem uso prévio de anti-TNF. A porcentagem de doentes que responderam à indução foi semelhante em ambos os ensaios, como foi a porcentagem de pacientes sem exposição prévia a biológicos que mantiveram remissão e resposta clínica entre aqueles que responderam à indução.¹⁰

Em resumo, o estudo IMAGINE concluiu que a maioria (>80%) de doentes pediátricos com DC moderada a grave respondeu a terapia de indução com ADA dentro de 4 semanas. O ADA foi eficaz na manutenção da remissão em 26 semanas em 38,7% e 28,4% de todos os pacientes e 56,9% e 35,2% dos pacientes sem uso prévio de IFX que receberam a dose mais elevada e no grupo de baixa dose, respectivamente. Ambas as doses foram bem toleradas. Em crianças com DC moderada a grave, apesar do tratamento convencional, o tratamento com ADA em doentes que não receberam IFX previamente resultou em taxas de resposta e de remissão similares aos observados com tratamento com IFX.¹⁰

A dose de ADA recomendada para pacientes pediátricos portadores de DC com seis anos ou mais é ^{40,51}:

- Pacientes com peso < 40 kg: a dose inicial (dia 01) é 80 mg por via subcutânea (duas injeções de 40 mg), seguidas por 40 mg após duas semanas (dia 15). A dose de manutenção inicia-se após duas semanas (dia 29), 20 mg por via subcutânea, a cada 14 dias.

- Pacientes com peso ≥ 40 kg: a dose inicial (dia 01) é 160 mg por via subcutânea (quatro injeções de 40 mg em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos), seguidas por 80 mg após duas semanas (dia 15). A dose de manutenção inicia-se após duas semanas (dia 29) conforme demonstrado a seguir: 40 mg por via subcutânea, a cada 14 dias.
- Alternativamente, pode-se prescrever a indução com 2,4 mg/kg (até 160 mg) na semana 0, 1.2 mg/kg (até 80 mg) na semana 2; e manutenção: 0,6 mg/kg (até 40 mg) a cada duas semanas.

Alguns pacientes podem beneficiar-se com um aumento na frequência da dose de manutenção de ADA para uma dose por semana se houver um agravamento da doença ou para pacientes que obtiveram uma resposta inadequada durante a dose de manutenção.⁵²

Os agentes anti-TNF são superiores a tiopurinas para induzir a cicatrização da mucosa completa do intestino e são a única classe de drogas com demonstrada capacidade para curar completamente fístulas perianais na DC.²⁵ Além disso, o IFX tem demonstrado melhorar o crescimento linear de crianças com deficit de crescimento associado.²⁶ Por estes motivos, agentes anti-TNF podem ser prescritos como terapia de primeira linha para DC em crianças com ulcerações graves e profundas de mucosas, fístulas perianais, e/ou falha de crescimento significativo.^{13,53}

De acordo com o novo consenso da ESPGHAN sobre DII (2014), recomenda-se que a indução precoce com IFX seja considerada para aqueles com alto risco de pior prognóstico e resposta, como ulcerações colônicas profundas em endoscopia, doença grave persistente apesar da terapia de indução adequada, doença extensa, retardo de crescimento acentuado, osteoporose grave, doença penetrante no início da apresentação e doença perianal grave.⁴⁰

A estratégia do uso “*top-down*” do IFX na DC vem sendo amplamente estudada. Discute-se a identificação de fenótipos mais graves para a escolha mais agressiva com esse tratamento.³⁷

O estudo de Choe *et al.* (2015) avaliou 20 crianças resistentes ao tratamento convencional (grupo “*step-up*”) e 31 crianças com doença moderada a grave (PCDAI ≥ 30) sem tratamento anterior (grupo “*top-down*”), ambos os grupos receberam terapia de indução e manutenção com IFX durante um ano. Apesar das limitações no estudo, mais pacientes do grupo “*top-down*” estavam em remissão profunda após indução e após 1 ano da manutenção. Além disso, a estratégia “*top-down*” mostrou-se mais eficaz que a “*step-up*” em manter a remissão sem recaídas em um período de três anos, concluindo que a introdução precoce do IFX em pacientes com DC moderada a grave é recomendada.³⁶

No estudo SONIC, a terapia combinada com tiopurinas e IFX foi mais eficaz do que a monoterapia com IFX no tratamento de doentes com DC ativa, e a incidência global de eventos adversos foi semelhante entre a terapêutica combinada e o grupo de monoterapia. Na DC, foi demonstrado que uma combinação de IFX com AZA é significativamente superior a qualquer uma dessas medicações isoladas, com 56,8% dos doentes em terapia combinada conseguindo remissão clínica livre de corticoides na semana 26, em comparação com 44,4% recebendo apenas IFX e 30,0% recebendo apenas AZA. A diferença foi significativa na semana 26 e continuou a ser significativa durante a semana 52 do estudo. O principal mecanismo que provavelmente explica a superioridade da comboterapia em relação à monoterapia com IFX é o impacto do uso concomitante do imunomodulador na imunogenicidade (produção de anticorpos anti-IFX e a consequente diminuição dos níveis séricos do IFX).⁵⁴

Um outro mecanismo possível por trás do efeito benéfico de uma terapia combinada é uma elevação transitória dos níveis de metabólitos de tiopurina (6-tioguanina) quando o IFX é adicionado à terapia de manutenção de tiopurinas. Os níveis de 6-tioguanina estão significativamente correlacionados com a resposta clínica às tiopurinas na DII. No entanto, nenhum efeito nos níveis de 6-tioguanina foi demonstrado na combinação de ADA com uma tiopurina.⁵⁵

A terapia combinada com IFX e AZA demonstrou ser superior a qualquer tratamento isolado na DC. No entanto, o benefício de combinar ADA com um imunomodulador permanece controverso. A eficácia da ADA em monoterapia versus uma combinação de ADA com um imunomodulador nunca foi examinada num ensaio clínico controlado e randomizado. Em uma revisão sistemática e meta-análise publicadas por Kopylov *et al.* (2014), a terapia combinada com ADA e imunomodulador foi ligeiramente superior à monoterapia com ADA para indução de remissão em DC. A taxa de remissão em um ano e a necessidade de escalonamento da dose foram semelhantes em ambos os grupos. Dessa forma, não sugerem que haja um benefício em combinar ADA com um imunomodulador além da fase inicial de indução. Um risco potencialmente aumentado de complicações infecciosas e malignas (linfoma em particular) com a terapia combinada deve ser levado em consideração sempre que tal tratamento é sugerido. Esses achados devem ser interpretados com cautela em vista de possíveis fatores de confusão e devem ser validados por outros estudos e ensaios clínicos randomizados.⁵⁵

Se comprovadamente eficazes, os imunossuppressores e agentes anti-TNF devem ser continuados durante um período prolongado, por pelo menos por vários anos. A

descontinuação das drogas, a fim de reduzir custos e efeitos colaterais, pode ser considerada em alguns pacientes que estão em remissão completa sustentada sem corticoide por vários anos, após uma discussão com a família sobre o risco-benefício individual, mas não antes que o crescimento e a puberdade estejam completos. O risco de recorrência é menor naqueles sem evidência de inflamação das mucosas. Portanto, antes de descalonar o tratamento, a cicatrização completa da mucosa deve ser verificada por endoscopia, calprotectina fecal e/ou eRNM. Devemos assegurar também que o hemograma, VHS e PCR estão normais. O descalonamento da terapêutica combinada de anti-TNF com tiopurinas ou MTX para monoterapia anti-TNF é recomendado após 6 meses de tratamento, após assegurar a remissão com cicatrização mucosa. Se a opção for suspender o anti-TNF, deve-se manter uma tiopurina ou MTX. Parar todos os tratamentos geralmente não é aconselhável em crianças, com exceção de uma pequena minoria de pacientes com doença muito leve e limitada que entraram em remissão profunda por um longo período de tempo.⁴⁰

Os biossimilares são produtos bioterapêuticos que são similares em termos de qualidade, segurança, e eficácia a um medicamento biológico de referência já licenciado. Em setembro de 2013, a EMA (*European Medicines Agency*) aprovou o uso dos biossimilares do IFX para o tratamento de artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, bem como para DII adulto e pediátrica. A introdução de medicamentos biológicos similares no mercado provavelmente diminuirá os custos dos medicamentos anti-TNF, reduzindo assim o limiar da utilização na DII destas drogas altamente eficazes, mas dispendiosas. Entretanto, o grupo de especialistas da ESPGHAN (*Porto Group*) advogam que são necessários estudos de seguimento a longo prazo para embasar essa decisão e que não se deve trocar o medicamento de uma criança em remissão por um biossimilar até que haja embasamento científico que sustente a troca.⁵⁶

Em outubro de 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o primeiro medicamento biológico pela via de desenvolvimento por comparabilidade. O Remsima (similar do infliximabe) foi aprovado para as seguintes indicações terapêuticas: Artrite reumatoide; Espondilite anquilosante; Psoríase; Artrite psoriásica; Doença de Crohn em adultos; Doença de Crohn pediátrica; Colite ulcerativa.⁵⁷

Em relação aos outros biológicos existentes, seu uso na pediatria é mais experimental e *off-label*, mas as pesquisas em adultos estão cada vez mais avançadas e com novas opções promissoras.

Ustekinumab é um anticorpo humano monoclonal que bloqueia a atividade de interleucinas 12 e 23. A via IL12 / IL23 está implicada na DC. Ustekinumab está atualmente

aprovado para o tratamento da psoríase adulta e está em fase de teste para DC no adulto. Bishop *et al.* (2016) descreveram o uso off-label deste biológico em 4 adolescentes (de 12 a 17 anos) com DC, acompanhados no centro de DII do *Seattle Children's Hospital*, sendo observada resposta clínica em 2 pacientes.⁵⁸

Natalizumabe é um anticorpo monoclonal humano anti-integrina que inibe a migração de linfócitos e prescritos para pacientes com DC nos quais a terapia com anti-TNF falhou. Por causa do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em pacientes com o vírus John Cunningham (JCV) positivo, o natalizumabe não é amplamente utilizado na prática clínica. Os dados sobre a segurança e eficácia do natalizumabe na população pediátrica com DII é limitada a dois estudos. Hyams *et al.* (2007) descreveu pela primeira vez o uso de natalizumabe em 38 adolescentes com DC em atividade moderada a grave, com 32 semanas de seguimento. A resposta clínica e remissão foi observada em 55% e 29% da amostra, respectivamente. Este estudo foi realizado antes de surgirem os primeiros casos de LMP relatados nos adultos. O natalizumabe foi geralmente bem tolerado e sem eventos adversos graves relacionados ao seu uso. Singh *et al.* (2016) estudaram o uso em nove adolescentes com DC, sendo quatro com vírus JVC positivo, que receberam o natalizumabe após a já terem recebido pelo menos um agente anti-TNF. Na semana 10, 50% pacientes estavam em remissão (considerado índice de *Harvey-Bradshaw* menor que 5). Não houveram eventos adversos graves, incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva.⁵⁹

Vedolizumabe é um medicamento biológico anti-integrina, seletivo para o intestino, mais recentemente aprovado para adultos com DC e CU. Foi aprovado pela ANVISA em 2016 para uso em adultos, mas ainda não tem aprovação para uso na faixa etária pediátrica. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliaries (T helper) alojados no intestino; por isso não interfere na imunidade do sistema nervoso central e, portanto, não parece estar associado com um risco aumentado de LMP. Além disso, não houve aumento na taxa de outras infecções graves em pacientes tratados com vedolizumabe, em comparação com o placebo. O estudo GEMINI, multicentrico, de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou a segurança e eficácia do vedolizumabe para indução e manutenção do tratamento de DC.⁵⁹⁻⁶¹ Vedolizumab, com o seu perfil de segurança favorável e mecanismo de sobreposição de ação direcionada para o trato gastrointestinal, será o medicamento preferido nesta classe de anti-integrinas.⁵⁹

Não existem dados na faixa etária pediátrica sobre o uso de certolizumabe pegol.⁴³

5.7.1.3 Doença perianal

Antes do surgimento das terapias atuais, o objetivo do tratamento das fístulas e abscessos perianais era diminuir sua drenagem. Atualmente, o que se deseja é a resolução do abscesso e fechamento do trajeto fistuloso.²⁵ As modalidades de tratamento atuais baseiam-se numa combinação de cirurgia, antibióticos, imunossuppressores e agente biológicos. Nenhum estudo demonstrou benefício da sulfasalazina ou mesalazina no tratamento da DCP.²⁵

Apesar da falta de evidência forte, os antibióticos permanecem a terapia de primeira linha, especialmente na fístula simples ou abscesso. Não há estudos controlados na faixa etária pediátrica com uso de antibióticos. Extrapola-se da faixa etária adulta o uso de ciprofloxacino.

Uma revisão retrospectiva de um registro pediátrico de DII mostrou que 70% dos pacientes tratados com IFX no prazo de três meses após o diagnóstico tiveram resolução das fístulas.²⁵ Mais recentemente, um estudo pediátrico que avaliou a estratégia "top down" versus "step up" observou uma melhora significativa nas fístulas no grupo "top down" (58% de fechamento completo versus 17% no grupo de "step up") com 8 semanas e 50% (3/6) no grupo "step up" comparado com 100% (12/12) no grupo "top-down" com fechamento completo da fístula em um ano.⁶² 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.⁴⁰

Em resumo, as recomendações atuais para a terapia medicamentosa das fístulas incluem antibióticos, imunomoduladores e IFX. Os abscessos são geralmente tratados com drenagem cirúrgica seguida de antibióticos, e no caso de abscessos profundos, tratamento da doença intestinal com IFX.²⁵

5.7.1.4 Tratamento cirúrgico

Devido à natureza transmural da inflamação na DC, complicações como fístulas, abscessos intra-abdominais, e estenoses intestinais podem requerer tratamento cirúrgico. A cirurgia também pode ser indicada na DC quando a doença é refratária ao tratamento clínico. Entre as crianças com DC, 14% necessitam de abordagem cirúrgica no prazo de 5 anos após o diagnóstico.¹³

Ao contrário da CU, o procedimento cirúrgico na DC não é curativo, pois pode haver recidiva em outro local, em todo o trato gastrointestinal. Recorrência clínica e endoscópica

após resecção cirúrgica é vista em 20 a 25% e 65 a 90%, respectivamente, dentro de um ano. As tiopurinas são o tratamento de manutenção no pós operatório de primeira escolha em doentes com doença extensa e com risco de recidiva, independentemente de terem sido administradas tiopurinas antes da cirurgia ou não.⁴⁰

Na presença de inflamação ativa, a cirurgia, seja para fístula ou abscesso, deve ser limitada, se possível, a drenagem abscessos e alívio dos sintomas agudos. Uma vez que a inflamação tenha resolvido, a cirurgia pode ser planejada eletivamente para lidar com estenoses e fístulas crônicas.²⁵

5.7.2 Colite Ulcerativa

Tratamento da CU depende da atividade da doença e da extensão da colite. Como a maior parte das crianças apresenta pancolite, a terapêutica na maioria dos pacientes vai depender da gravidade da doença.⁸

5.7.2.1 Terapia de Indução

A administração por via oral dos 5-ASA (sulfassalazina e mesalazina) é recomendada como primeira linha na terapia de indução para CU ativa leve a moderada, e na manutenção da remissão. O uso de mesalazina tópica, na forma de supositório ou enema, ou o uso do enema de corticoide, são eficazes 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 5-ASA tópicos retais são superiores aos corticoides retais e devem ser preferidos.¹⁷ Um grande estudo observacional mostrou que 30% das crianças com CU mantêm remissão com a administração de 5-ASA como monoterapia.¹³

Não existe nenhuma evidência concreta para embasar a superioridade da sulfasalazina sobre a mesalazina. A sulfasalazina tem um custo menor, e pode ser particularmente útil nos pacientes com artropatia associada, por outro lado, está associada com maior chance de efeitos colaterais.¹⁷

Na falta de resposta clínica após duas semanas do início da mesalazina oral, recomenda-se associar tratamento tópico (se ainda não tiver sido iniciado) ou iniciar terapia com

corticoides orais.¹⁷ Estes são recomendados na doença moderada com sintomas sistêmicos e pacientes selecionados com doença grave sem sintomas sistêmicos, ou naqueles pacientes que não atingiram remissão com terapia com aminossalicilatos (orais e tópicos) otimizada. Os corticoides são introduzidos em até 80% dos pacientes com colite ulcerativa, em geral nos primeiros 3 meses após o diagnóstico, com uma taxa de resposta a curto prazo de 50 a 90%. São eficazes para indução da remissão na CU, mas não na manutenção da remissão. Os medicamentos de escolha são a prednisona (ou prednisolona), e nos casos muito graves, metilprednisolona venosa. A budesonida oral não é recomendada para tratamento da CU.¹⁷

A maioria dos pacientes adultos com CU responde aos corticoides dentro de duas a três semanas. Em crianças, é particularmente importante avaliar a resposta o mais cedo possível para iniciar a retirada oportuna, e reduzir a dose e duração do tratamento. Isto é imperativo para evitar a exposição desnecessária, minimizar retardo de crescimento e outros efeitos adversos relacionados.¹⁷

A corticodependência é definida como remissão com corticoides, mas recorrência dos sintomas quando a dose é reduzida ou no prazo de três meses após retirada completa, ou se não podem ser interrompidos dentro de 14 a 16 semanas. Isso foi observado em 45% das crianças, que necessitaram de corticoide ao diagnóstico, avaliadas num estudo de seguimento durante um ano. Essa situação deve ser evitada por uma intensificação da terapia de manutenção existente (com imunomoduladores ou IFX) ou acrescentando terapia tópica. Colectomia deve ser considerada quando as estratégias médicas não resolvem a corticodependência.¹⁷

Deve-se considerar terapia com imunomodulador, 6-MP ou AZA, nos doentes que estão recebendo alta dose de corticoide por mais de dois a três meses ou naqueles que recaem frequentemente, por causa da alta morbidade associada à terapia prolongada.¹⁷

Crianças com colite grave devem ser internadas para receber tratamento intravenoso, antibioticoterapia de amplo espectro e serem monitoradas quanto à ocorrência de perfuração intestinal e megacólon tóxico.⁸

O uso de dieta enteral exclusiva, dietas especiais ou suplementações alimentares não são eficazes para induzir ou manter a remissão em CU pediátrica. Não há nenhuma abordagem dietética comprovada para reduzir o risco tanto de desenvolvimento ou prevenção de recaída da CU.¹⁷

5.7.2.2 Terapia de manutenção

Os 5-ASA são recomendados na manutenção da remissão da doença para todos os pacientes.⁸ Estes medicamentos devem ser mantidos indefinidamente, se tolerados, devido sua alta eficácia e excelente perfil de segurança.¹⁷ Em uma meta-análise, Romkens *et al.* (2012) mostraram que a cicatrização de mucosa foi alcançada em 37% de 3.977 pacientes usando 5-ASA oral, e 50% de 2.513 pacientes usando 5-ASA retal. Não houve diferença na taxa de cicatrização de mucosa entre os vários agentes do grupo dos aminossalicilatos.⁶³

A sulfassalazina pode inibir competitivamente a absorção intestinal do folato, desta forma, recomenda-se reposição simultânea de ácido fólico (1mg/dia ou 5mg uma vez por semana).¹⁸

Em relação a mesalazina tópica, as diferentes formas de apresentação (clister em espuma, gel, enemas líquidos) parecem alcançar resultados semelhantes em termos de remissão, tolerância, e segurança em adultos, embora observou-se que os enemas líquidos conseguem cobrir uma maior parte do intestino.¹⁷

Ao contrário dos adultos, apenas aproximadamente 5% das crianças apresentam-se com proctite isolada, e apesar de taxas mais elevadas já terem sido relatados, o risco de progredir para um fenótipo mais extenso é maior do que em adultos. Portanto, a monoterapia tópica retal é adequada para poucos pacientes pediátricos e, em geral, deve ser utilizada em combinação com uma medicação oral. Uma série de estudos indicam que a terapia dupla com 5-ASA (oral e retal) é superior a qualquer uma delas isoladamente em pacientes com CU leve a moderada.¹⁷ Para a terapia tópica ser bem sucedida, as crianças e seus pais precisam de orientação e apoio extra, e segurança para aliviar as preocupações e assegurar a adesão ao tratamento.

Os agentes imunomoduladores, AZA e 6-MP, são recomendados para manutenção da remissão em crianças que: não conseguiram desmame dos corticoides mesmo com dose otimizada de 5-ASA; são intolerantes aos 5-ASA; e que apresentaram recorrência em menos de seis meses, ou duas ou mais recidivas por ano. As tiopurinas são ineficazes na indução da remissão, e seu efeito terapêutico é atingido somente após 10 a 14 semanas do início do uso. Esses agentes também são recomendados para o tratamento de manutenção após a indução de remissão com corticoides durante colite aguda grave, porque a probabilidade de um curso mais agressivo da doença é mais elevada.¹⁷ A continuação de 5-ASA após a introdução de

tiopurinas pode ter algumas vantagens, mas não há provas suficientes a recomendá-lo firmemente.

Ciclosporina, quando iniciada durante um episódio de colite aguda grave, deve ser suspensa após quatro meses, e substituída por uma tiopurina. O tacrolimus oral parece atingir uma taxa sucesso a curto prazo de 60 a 80% em colite pediátrica aguda grave (ou seja, evitar a colectomia), e é tipicamente utilizado como uma ponte para o tratamento com tiopurina devido ao seu rápido início de ação, e deve ser interrompido após três a cinco meses para minimizar os efeitos adversos.⁶⁴

A evidência atualmente disponível é insuficiente para recomendar o uso de MTX em CU pediátrica. Portanto, deve ser considerado apenas nos raros pacientes com CU que não respondem ou que são intolerantes de tiopurinas, quando outras alternativas não estão disponíveis.¹⁷

A terapia biológica com anticorpo monoclonal anti-TNF é uma possibilidade terapêutica quando a terapêutica convencional (5-ASA, corticoides e tiopurinas) não é efetiva ou não tolerada. Em estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo de Hyams *et al.* (2012), o IFX se mostrou seguro e eficaz na indução de remissão na semana 8, em 73,3% dos pacientes pediátricos com CU ativa moderada a grave que não responderam à terapia convencional. Recomenda-se terapia de indução (5mg/Kg por via endovenosa às semanas 0, 2 e 6) seguida por manutenção (5mg/Kg por via endovenosa de 8 em 8 semanas) durante, pelo menos, um ano nos respondedores à terapia de indução. No doente que perdeu resposta ao IFX admite-se escalada terapêutica para 10mg/Kg ou antecipação para esquemas de a cada quatro ou seis semanas.⁶⁵

O IFX pode ser considerado para doença refratária ao corticoide (oral ou intravenoso). Se o IFX for iniciado durante um episódio agudo em um paciente que ainda não usou tiopurina, pode ser usado como uma ponte. Nesse caso, o IFX pode ser interrompido depois cerca de quatro a oito meses do início, e tentada manutenção com AZA ou 6-MP.¹⁷

Em revisão sistemática, Turner *et al.* (2011) mostrou que a taxa de sucesso a longo prazo do IFX reunidas em 6 séries, incluindo 126 crianças com colite aguda grave, foi de 64%.⁶⁴

Não há nenhuma evidência adequada para apoiar o uso combinando do IFX com tiopurinas em crianças com CU que apresentaram falha no tratamento com tiopurinas. Hyams *et al.* (2010) concluiu que a taxa de colectomia a longo prazo não foi diferente entre o uso de monoterapia ou terapia combinada em 52 crianças com CU tratados com IFX.⁶⁶

Não se sabe se os 5-ASA oferecem vantagem em combinação com agentes biológicos, mas dado o potencial benefício (incluindo a possibilidade de quimioprevenção do câncer) e a alta segurança, é razoável recomendar a terapia combinada.¹⁷

Pelo consenso da ECCO e ESPGHAN sobre manejo da colite ulcerativa pediátrica (2012), o ADA só deve ser utilizado em pacientes que perderam resposta ou eram intolerantes ao IFX. O ADA em CU pediátrica tem sido apresentado principalmente em relatos de casos.¹⁷ Entretanto, este biológico ainda não foi liberado pela ANVISA para uso em CU pediátrica, apenas em adultos, e não está disponível pelo Sistema Único de Saúde. Segundo a sua bula, o ADA é destinado ao tratamento da CU ativa moderada a grave em pacientes adultos, que apresentaram uma resposta inadequada à terapia convencional incluindo corticoides e/ou 6-MP ou AZA, ou em pacientes que são intolerantes ou contraindicados para estas terapias. O ADA induz e mantém a cicatrização da mucosa nestes pacientes.⁵¹

A aférese de granulócitos/monócitos é uma estratégia de tratamento controversa e não pode ser recomendada rotineiramente. Pode ser uma opção remota de tratamento para a indução e manutenção da remissão em crianças com CU ativa leve a moderada, quando não existem outras opções terapêuticas.¹⁷

5.7.2.3 Tratamento cirúrgico

Na CU, as indicações de urgência cirúrgica são megacólon tóxico, perfuração intestinal e hemorragia maciça. Como a atividade da doença está limitada ao cólon, a colectomia é curativa.⁸

Colectomia eletiva pode ser indicada em crianças com CU corticodependente ou ativa, a despeito do tratamento máximo com 5-ASA, tiopurinas, e terapia anti-TNF, ou diante do achado de displasia do cólon.¹⁷

A colectomia total com anastomose ileoanal e presença de bolsa ileal é indicada em crianças com CU refratária ao tratamento clínico. Neste procedimento, o cólon é ressecado e um reservatório de bolsa é construído a partir do íleo distal e anastomosados a um curto punho do restante reto para preservar a continuidade e evitar uma ileostomia permanente. As crianças têm excelentes resultados a longo prazo após este procedimento.¹³

A bolsite, uma inflamação idiopática do reservatório ileal, é a complicação mais comum desta cirurgia, ocorrendo pelo menos uma vez em 30 a 75% dos pacientes em estudos pediátricos. Os sintomas clínicos da bolsite incluem diarreia com ou sem sangue, cólicas

abdominais, tenesmo, urgência, desconforto abdominal, e raramente febre. Quando a bolsite é suspeitada pela primeira vez, a endoscopia com biópsias da mucosa devem ser realizados para confirmar o diagnóstico. O tratamento com antibióticos por 14 dias é considerado o tratamento de primeira linha para bolsite. O metronidazol está associado com uma resposta rápida, mas o ciprofloxacino pode ser mais eficaz, com menos eventos adversos. Antibioticoterapia combinada é uma opção para bolsite crônica. Os probióticos podem ser utilizados para a manutenção da remissão em bolsite recorrente.¹⁷

Inflamação residual da bainha da mucosa retal (*cuffitis*) pode causar sintomas semelhantes aos da bolsite, principalmente sangramento nas fezes. A mesalazina tópica é um tratamento eficaz para essa complicação pós operatória.¹⁷

Quando o quadro de sintomas da bolsite é crônico (maior que 4 semanas) ou refratário, outros diagnósticos devem ser procuradas, incluindo *cuffitis*, DC não diagnosticada, úlcera anastomótica, síndrome bolsa irritável, bolsite infecciosa e estenose da anastomose.¹⁷

5.7.3 Colite Não Especificada

O manuseio terapêutico dos pacientes com CNE 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.

5.7.4 Reposição de vitaminas e minerais

As crianças com baixos níveis de vitamina D (25-OHD) são mais propensas a terem recorrência da doença e a manutenção de níveis séricos de vitamina D superiores a 30 ng/mL aumenta a probabilidade de manter a remissão clínica.⁶⁷

Na falta de ensaios clínicos de eficácia de qualquer regime de tratamento de hipovitaminose D em crianças com DII, propõe-se a utilização de doses cumulativas de, pelo menos, 400.000 UI se o nível de 25-OHD é menor que 20 ng/ml e, pelo menos, 250.000 UI se o nível de 25-OHD é maior que 20 ng/ml, mas menor que 32 ng/mL. Se possível, é recomendado dar preferência a dose semanal pela maior aderência.²⁶

No guideline sobre saúde do esqueleto em crianças e adolescentes com DII, Pappa *et al.* (2011) recomendam, como manutenção, a ingestão diária de 800 a 1.000 UI de vitamina D para pacientes com DII, e a ingestão diária de 1.000 a 1.600 mg de cálcio elementar em crianças (maiores que 4 anos de idade) e adolescentes com DII.²⁶

5.7.5 Probióticos

Evidências recentes sugerem que a DII pode resultar de uma resposta imunológica inadequada para as bactérias intestinais e uma perturbação no equilíbrio da microflora gastrointestinal em indivíduos geneticamente susceptíveis. Prebióticos, simbióticos, e probióticos vem sendo estudados com crescente interesse como adjuntos às terapias padrão para DII. Em geral, os probióticos demonstraram ser bem tolerados, com poucos efeitos colaterais.³⁹

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde do hospedeiro quando ingeridos. Os prebióticos são substâncias não digeríveis atuam como um substrato nutritivo para estimular o crescimento e metabolismo das bactérias entéricas de proteção endógena. Os simbióticos são uma combinação de prebióticos e probióticos. Acredita-se que contribuem para o funcionamento normal da microbiota intestinal comensal, além de deslocar micróbios patogênicos, melhorar a função barreira da mucosa, e modular a função imune inata do hospedeiro.⁶⁸

Ghouri *et al.* (2014) publicaram uma revisão sistemática com 14 estudos em pacientes com DC, 21 estudos em pacientes com CU, e cinco estudos em pacientes com bolsite. Estes foram randomizados controlados, incluindo uso de probióticos, prebióticos e/ou simbióticos. Em pacientes com DC, vários estudos comparando probióticos e placebo não mostraram nenhuma diferença significativa nos resultados clínicos. A adição de um probiótico ao tratamento convencional melhorou a taxa de indução de remissão em pacientes com CU. Houve também um benefício semelhante na manutenção da remissão em CU. Os probióticos também têm mostrado alguma eficácia no tratamento da bolsite após a remissão induzida por antibiótico.⁶⁹

No consenso da ECCO e ESPGHAN sobre manejo da colite ulcerativa pediátrica (2012), os autores concordam que não há evidência suficiente para recomendar rotineiramente o uso de antibióticos ou probióticos para pacientes pediátricos ambulatoriais com CU para indução ou manutenção da remissão. Os probióticos, no entanto, pode ser considerados em crianças com CU leve intolerantes a 5-ASA, ou como uma terapia adjuvante naqueles com atividade residual leve apesar da terapia padrão estabelecida.¹⁷

A eficácia dos probióticos em ensaios com CU na faixa etária pediátrica e adulta tem sido demonstrada para o VSL # 3 e *Escherichia coli* Nissle. Os probióticos devem ser usados com precaução em pacientes severamente imunocomprometidos ou aqueles com cateteres

intravenosos, uma vez que há relato de sepse. Distensão abdominal, flatulência, e náusea pode ser associados com uso de VSL # 3.^{17,70}

Finalmente, dados recentes sugerem que uma nova abordagem para alterar a microbiota intestinal por transplante de microbiota fecal ganhou popularidade no tratamento de infecção por *Clostridium difficile*, e pode ser uma opção promissora no tratamento de DII.⁷¹

5.8 Efeitos colaterais do tratamento

5.8.1 Corticoides

Os efeitos adversos estão relacionados com a dose e a duração do tratamento, mas a sensibilidade entre os indivíduos pode variar muito.⁴⁰ Na faixa etária pediátrica, devem-se considerar os prejuízos relacionados ao uso prolongado dos corticoides, principalmente o déficit de crescimento e atraso puberal. Outros efeitos colaterais que merecem atenção incluem osteopenia, hirsutismo, acne, hiperglicemia, elevação de pressão arterial, catarata, fâscies cushingoide, obesidade e aumento do risco de infecção oportunista.⁸

5.8.2 Aminossalicilatos

Embora os aminossalicilatos sejam considerados seguros, alguns relatos de casos pediátricos descreveram efeitos adversos raros, como nefrite intersticial, pneumonite, e pericardite (devido hipersensibilidade). A nefrite intersticial é uma complicação rara, mas grave.^{13,17}

Um aumento gradual da dose da sulfassalazina em uma a duas semanas pode reduzir a chance de efeitos dose-dependentes como cefaleias e desconforto abdominal.¹⁷ Pode-se utilizar mesalazina em caso de intolerância a sulfassalazina pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave.⁴²

5.8.3 Tiopurinas

Os efeitos adversos relacionados ao uso das tiopurinas são relatados em 15 a 46% dos pacientes.⁴⁰ Toxicidade dose-dependente pode manifestar-se semanas a anos após o início da terapia e incluem mielossupressão (leucopenia e trombocitopenia) e hepatotoxicidade

(aumento das transaminases). Na dosagem convencional, a mielotoxicidade ocorre em 1,8 a 13,7% dos pacientes.⁴⁰ O seu uso deve ser interrompido se houver mielossupressão clinicamente significativa ou pancreatite. A reintrodução de tiopurinas após leucopenia pode ser considerada com uma dose mais baixa depois de avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios.¹⁷

A determinação da atividade da enzima tiopurina metiltransferase (TPMT), se disponível, é recomendada para identificar pacientes com maior risco de apresentar mielossupressão profunda com uso de tiopurinas. Cerca de 10% dos pacientes apresentam genótipo caracterizado por diminuição da atividade da enzima TPMT e metabolizam as tiopurinas lentamente, necessitando dessa forma menores doses da medicação (por exemplo 0,5mg/kg/dia de 6-MP). Aproximadamente 1 em 300 pacientes não tem atividade da TPMT e não metaboliza essa medicação, correndo o risco de desenvolver pancitopenia, não devendo, portanto, receber tiopurinas.¹⁸

O risco de infecção é aproximadamente 8%, mas nos estudos recentes DEVELOP (pediátrico) e TREAT (adulto), os imunomoduladores não foram associados a risco aumentado de infecção, enquanto os biológicos mais que dobraram o risco.⁴⁰

Toxicidades dose-independentes geralmente aparecem nas primeiras semanas de tratamento. Pancreatite pode ocorrer em 3 a 4% dos pacientes após a introdução das tiopurinas, geralmente como efeito colateral precoce (dentro das seis primeiras semanas), e é dose-independente e normalmente requer descontinuação da droga. É necessário uma avaliação cautelosa pra diferenciar uma toxidade verdadeira da tiopurina de uma pancreatite como manifestação extraintestinal da DII.⁴⁰

Outras reações adversas dose-independentes incluem intolerância gastrointestinal (5 a 8%), febre, sintomas gripais, mialgia, artralgia e *rash* cutâneo (9%). Uma mudança para a 6-MP pode ser bem sucedida em 50% dos pacientes intolerantes a AZA, especialmente nos casos de mialgia ou artralgia, mas pode ser efetivo também na hepatotoxicidade, intolerância gastrointestinal, sintomas gripais ou *rash*.^{17,40}

O risco relativo de linfoma aumenta em torno de quatro vezes em pacientes com DII em uso de tiopurinas, especialmente do sexo masculino.¹⁷ Esse aumento no risco de linfoma foi observado associado ao uso das tiopurinas, com um risco absoluto de 4,5/10.000 pacientes-ano em crianças recebendo tiopurinas comparado 0,6/10.000 pacientes-ano na população pediátrica geral. Uma forma rara e particularmente letal de linfoma de célula T hepatoesplênica (HSTCL) foi relatada em doentes tratados com medicamentos anti-TNF e tiopurinas. De 1996 a 2010, 36 casos de HSTCL foram relatados em pacientes com DII, sendo

a maioria do sexo masculino, e 50% deles menores que 20 anos na ocasião do desenvolvimento da neoplasia. Aproximadamente metade dos pacientes foram tratados com tiopurinas isoladamente, e a outra metade tendo recebido terapia combinada de tiopurina com anti-TNF, e nenhum recebeu drogas anti-TNF isolado.^{13,40}

5.8.4 Metotrexato

O efeito colateral mais frequentemente observado com uso de MTX é a náusea, sintoma presente em até 25% dos pacientes em tratamento. Tal efeito pode ser controlado com uso concomitante de anti-eméticos como ondansetrona antes da aplicação de MTX. Outros efeitos colaterais significativos podem incluir hepatotoxicidade, supressão medular, pneumonite, toxicidade gastrointestinal e complicações infecciosas decorrentes da imunossupressão. O aumento de enzimas hepáticas pode ser observado em 3 a 33% dos pacientes com DII tratados com MTX, e pode ser necessário descontinuação do tratamento em 6 a 8% dos casos. Em contraste a terapia com as tiopurinas e agentes anti-TNF, até o momento não há relato de aumento da incidência de câncer ou linfoma com uso de MTX.⁴⁶

A administração concomitante de ácido fólico reduz a incidência de citopenias, estomatites e outros sintomas digestivos sem comprometer sua eficácia.⁴²

5.8.5 Imunobiológicos

A terapia com anti-TNF pode acarretar numerosos efeitos colaterais, incluindo reações infusionais ou no local da injeção, infecções oportunistas, condições dermatológicas e malignidade.

Podem ocorrer reações a infusão de IFX em até 15% dos pacientes, mas geralmente são leves e transitórias. Em muitos casos estão relacionadas com a velocidade de infusão e podem ser evitadas com a desaceleração da taxa de infusão. Apenas pacientes com grave anafilaxia, ou broncoespasmo, devem ter o tratamento suspenso.³⁵

As infecções oportunistas são incomuns, mas podem ocorrer. A infecção mais preocupante em crianças que recebem agente biológico é a reativação de *Mycobacterium spp.* latente, além do vírus do herpes-zoster. Todos os pacientes devem ser rastreados para tuberculose latente antes do início da terapia anti-TNF.^{13,48} É recomendável também que os pacientes sejam testados para hepatite B latente ou soronegatividade (HBsAg negativo) porque o tratamento com anti-TNF pode resultar na reativação do vírus da hepatite B.²¹

Os pacientes devem ser monitorizados e orientados a procurar atendimento na eventualidade de surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza.⁴²

Há relato de psoríase induzida pelo IFX em crianças com DII de ambos os sexos, em 8% dos casos de casuística com 73 crianças, principalmente na região da face.⁷²

O risco de linfoma relacionado com a terapia anti-TNF isolada tem sido difícil de discernir, porque, em adultos, agentes anti-TNF são comumente prescritos em conjunto com tiopurinas ou em pacientes com exposição prévia a tiopurinas.⁷³ Dulai *et al.* (2014) concluíram que o risco de linfoma foi menor entre as crianças com DII que receberam terapia anti-TNF do que as tratadas com tiopurinas ou adultos tratados com agentes anti-TNF. Foram identificados 2 casos de linfoma em 9.516 pacientes-ano de seguimento. Este risco de 2,1/10.000 pacientes-ano nos doentes tratados com medicamentos anti-TNF foi estatisticamente semelhante aos 0,6/10.000 pacientes-ano na população pediátrica geral. A taxa de infecção grave foi significativamente menor entre os pacientes pediátricos com DII tratados com agentes anti-TNF do que aqueles tratados com corticoide ou adultos com DII que receberam terapia anti-TNF.⁷⁴

Diante do relato de casos de HSTCL, descritos no item 5.8.7.3, os riscos da terapia combinada com um medicamento anti-TNF e tiopurina, especialmente em homens jovens, devem ser cuidadosamente ponderados contra os benefícios conhecidos.¹³

Um estudo recente que analisou os dados de segurança relacionados com malignidade a partir de uma análise agrupada de dados de 1.594 pacientes com DC que participaram em ensaios clínicos de adalimumabe (CLASSIC I e II, CHARM, GAIN, EXTEND e estudos ADHERE, 3.050 paciente-anos de exposição) relatou um risco aumentado de malignidade em pacientes em terapia combinada.⁷⁵

O risco de câncer de pele não-melanoma em pacientes imunossuprimidos está bem estabelecido, principalmente nos pós-transplantados. Existe também um risco potencial de câncer de pele não-melanoma, geralmente das células basais ou das escamosas, em pacientes em uso de terapia anti-TNF.²¹

São contra-indicações absolutas ao uso de imunobiológicos: hipersensibilidade conhecida ao medicamento, infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico, infecção fúngica ameaçadora da vida, infecção por herpes-zoster ativa, hepatites B e C agudas, doença linfroliferativa nos últimos cinco anos, insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV, doença neurológica desmielinizante.³⁵

5.8.6 Outros medicamentos

A terapia prolongada com metronidazol pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia periférica, que, se presente, indica a suspensão imediata do fármaco.⁴²

5.9 Seguimento ambulatorial

O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme evolução clínica e monitoramento da toxicidade dos medicamentos. 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.

O acompanhamento do tratamento do paciente com DII compreende: evolução clínica da atividade da doença, monitoramento laboratorial, vigilância endoscópica e rastreamento do câncer colorretal.

O PUCAI (Tabela 3, pág. 15) é um escore não invasivo da atividade clínica da CU validado para a pediatria, 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. O PUCAI produz uma faixa de pontuação contínua, quantificando o grau de gravidade e permitindo o monitoramento do progresso da doença durante o tratamento. 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 queda na pontuação ≥ 20 pontos e melhora importante a redução de 35 pontos ou mais no escore.⁴ A correlação entre inflamação intestinal e índices de atividade clínica da doença é mais forte em CU que em DC. O PUCAI pode ser usado com confiança e precisão a curto, médio e longo prazo, dada a sua alta capacidade de resposta à mudança.⁶

O PCDAI (Tabela 4, pág. 16) é um escore validado baseado em sintomas, parâmetros bioquímicos, exame clínico e crescimento. Diminuição de 12,5 pontos no PCDAI reflete uma resposta clínica positiva (melhora da doença moderada a grave para doença leve a inativa).⁵ O PCDAI foi modificado ou simplificado em outras versões menos conhecidas e pouco utilizadas.⁷⁶

O Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas sobre Doença de Crohn do Ministério da Saúde do Brasil (2014), que utiliza para seguimento da atividade da doença em adultos o

índice de *Harvey-Bradshaw*, como visto na Tabela 8, 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. Considera remissão clínica escore ≤ 4 pontos, escore entre 5 a 7 pontos, doença leve a moderada e escore ≥ 8 pontos, doença grave.⁴²

Tabela 8 - Índice de *Harvey-Bradshaw*

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: - Artralgia - Uveíte - Eritema nodoso - Úlceras aftosas - Pioderma gangrenoso - Fissura anal - Nova fistula - Abscesso

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. Doença de Crohn: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Brasília⁴²

Antes do início da administração dos 5-ASA, e a cada quatro meses durante o seu uso, devem-se realizar hemograma, exame de urina rotina e dosagem de creatinina sérica. Recomenda-se também dosagem de folato sérico anualmente.^{17,42}

Para pacientes que utilizarem corticoides, recomendam-se dosagens de potássio, sódio e glicemia de jejum, repetindo-se periodicamente conforme critério médico. Deve-se também aferir periodicamente a pressão arterial e realizar avaliação oftalmológica e rastreamento de osteoporose.⁴²

Monitorização periódica de hemograma completo e enzimas hepáticas é mandatória durante o primeiro mês de tratamento com tiopurinas, inicialmente a cada uma a duas semanas, com redução posterior da frequência para trimestral em todos os pacientes em uso contínuo dessas drogas.⁴⁰ 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 (2014) do Ministério da Saúde do Brasil recomendam, durante o período de uso de AZA, realizar hemograma completo semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente e quando houver mudança de dose.⁴² Em doentes que permanecem clinicamente e bioquimicamente estáveis por algum tempo, a frequência dos exames laboratoriais de controle pode ser estendida para a cada três a quatro meses; entretanto, é importante lembrar que até mesmo os pacientes que apresentaram controle laboratorial estável por longos períodos podem eventualmente desenvolver leucopenia durante o tratamento com tiopurina. As enzimas hepáticas devem ser dosadas a cada três meses.²¹

No período de uso de metotrexato, recomendam-se realização de hemograma completo mensalmente^{1,42} e dosagem dos níveis séricos de transaminases, fosfatase alcalina e creatinina sérica a cada dois meses, ou conforme necessidade clínica.⁴² Vigilância com biópsia hepática não se justifica⁴⁶, mas o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas sobre Doença de Crohn do Ministério da Saúde do Brasil (2014) pondera considerar a realização de biópsia hepática para os pacientes que utilizarem dose cumulativa entre 1.000 mg e 1.500 mg.⁴²

Durante a infusão de infliximabe, os pacientes devem ser monitorizados em ambiente equipado para tratamento de reações anafiláticas. Provas de função hepática devem ser realizadas antes de cada dose, e o medicamento suspenso se as aminotransferases estiverem mais de cinco vezes acima do limite superior da normalidade.⁴²

Antes do tratamento com biológicos, recomenda-se a realização de radiografia de tórax e teste tuberculínico, que deverá ser negativa ou com área de endurecimento inferior a cinco milímetros. Caso haja reação positiva (superior a 5mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia dessa doença.^{38,42}

Recomenda-se a avaliação do estado de saúde óssea em crianças com DII que recebem seis meses ou mais de corticoides sistêmicos, a qualquer momento durante a sua doença, especialmente se eles estão no início ou em meados de puberdade.²⁶

Densitometria óssea é a ferramenta de rastreamento preferencial para crianças e adolescentes com DII e valores de referência pediátricos devem ser utilizados para relatar densidade mineral óssea de uma criança ou adolescente com DII, em comparação com seus pares saudáveis da mesma idade e sexo utilizando escore z.²⁶

Tem sido sugerido que a densitometria óssea deve ser realizada em todas as crianças recém-diagnosticadas com DII e repetida em casos de doença com curso grave, incluindo atraso na velocidade de crescimento, desnutrição prolongada, amenorréia, atraso de puberdade e tratamentos longos ou repetidos com corticoides.^{17,21}

Déficit de crescimento linear, atraso puberal e irregularidade menstrual representam fatores de risco para a saúde óssea em crianças. Portanto, é importante monitorar o crescimento, a progressão da puberdade e o estado menstrual em crianças e adolescentes.

No guideline sobre saúde do esqueleto em crianças e adolescentes com DII, Pappa *et al.* (2011) recomendam que o nível de corte de 32ng/mL seja considerado o mínimo para suficiência de vitamina D para crianças e adolescentes com DII. A recomendação deste grupo de autores é que a monitorização seja no mínimo anual, de preferência após a estação do inverno.²⁶

Em outro estudo, Samson *et al.* (2012) recomendaram que os doentes com DII tivessem o seu nível sérico de 25-OHD medido a cada seis meses, dada a sua conhecida variação sazonal. Se o nível de 25-OHD fosse menor que 30 ng/mL, recomendou-se que os pacientes comessem a tomar ergocalciferol 50.000U (8000U para crianças menores que 20 kg) semanalmente durante seis a oito semanas, e depois dosar novamente a 25-OHD. Uma vez que alcançado um nível de 25-OHD maior que 30 ng/mL, foi recomendado que os pacientes fossem mantidos em doses mensais de ergocalciferol.⁶⁷

Recentemente, foi publicado uma recomendação pelo comitê de especialistas do ECCO para determinar os desfechos primários ideais em estudos de tratamento de DII pediátrica. Mesmo que o alívio dos sintomas de um paciente seja sempre desejável, a eficácia de medicamentos deve ser medida pelo seu potencial para controlar a inflamação, ou seja, cicatrização da mucosa e remissão profunda da atividade da doença. Não existe padrão-ouro para refletir o conceito de "atividade da doença", que é avaliada com base no conjunto: sinais e sintomas, aparência radiográfica, presença e severidade de inflamação (achados microscópicos e macroscópicos) e biomarcadores. De todas estas medidas, a aparência

macroscópica da mucosa intestinal é atualmente considerada o método de avaliação mais direto da inflamação intestinal. A endoscopia facilita a avaliação direta da mucosa, mas pode ser mais difícil de executar repetidamente em crianças. Devido ao seu padrão transmural e pan-intestinal, a inflamação na DC tem que ser controlada não apenas na mucosa visível durante a endoscopia, mas também em todas as camadas da parede do intestino. Nesse contexto, a eRNM parece muito promissora.⁶

Devido à inflamação crônica, os pacientes com CU e DC envolvendo o cólon têm um risco aumentado de câncer de cólon. A incidência cumulativa de cancer de cólon em doentes com CU de estudos populacionais é de 13/1.000 doentes. O risco aumenta com o tempo de diagnóstico, e os grupos de maior risco incluem aqueles mais jovens no momento do diagnóstico, com pancolite, ou com CEP associada. Portanto, a partir de sete a dez anos após o diagnóstico, as crianças com CU e colite de Crohn devem ser submetidas a colonoscopia com biópsia de vigilância a cada um ou dois anos. Para os pacientes com CEP associada, essa vigilância deve ser iniciada no momento do diagnóstico.^{13,21}

As recomendações para periodicidade dos exames complementares no seguimento da DII estão descritas na Tabela 9.

Tabela 9 - Recomendações para periodicidade dos exames complementares no seguimento da DII

Medicamento em uso	Exame complementar	Periodicidade
Aminossalicilatos	Hemograma	A cada 4 meses
	Creatinina sérica	A cada 4 meses
	Bioquímica hepática	A cada 4 meses
	EAS	A cada 4 meses em nefropatas ou que utilizem medicação nefrotóxica / Anual em todos
Corticoide	Glicemia jejum	A critério médico
	Íons (sódio e potássio séricos)	
	Exame oftalmológico	
AZA ou 6-MP	Hemograma	Após uma semana do início do tratamento, quinzenal no primeiro mês e depois trimestral
	Bioquímica hepática	Após uma semana do início do tratamento, e depois trimestral
	Amilase e Lipase	Após uma semana do início do tratamento, e depois a critério médico
MTX	Hemograma	Mensal
	Creatinina sérica	A cada 2 meses
	Bioquímica hepática	A cada 2 meses
Imunobiológico	Hemograma	Trimestral
	Bioquímica hepática	Antes de cada dose de IFX
Para todos os pacientes, independente do tratamento	Dosagem de vitamina D, vitamina B12 e ácido fólico	Anual
	Hemograma, VHS e PCR	A critério médico
	Bioquímica e função hepática	Anual

Fonte: Adaptado de Rufo *et al.* (2012) ²¹

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. Doença de Crohn: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Brasília ⁴²

6 Conclusão

O manejo da DII por gastroenterologistas pediátricos vem se modificando recentemente, visando além do controle sintomático, a cicatrização da mucosa e remissão profunda com o uso de agentes biológicos específicos. É amplamente aceito que a DII pediátrica muitas vezes exibe um fenótipo agressivo com complicações graves, como a desnutrição, o atraso de crescimento e grave comprometimento da qualidade de vida. Além disso, de acordo com relatórios epidemiológicos, a progressão da doença pediátrica para um curso complicado é mais rápida e frequente do que se pensava.

Está crescendo a consciência de que a utilização precoce de agentes modificadores da doença, tais como agentes biológicos, podem alterar o curso da DII e limitar a sua progressão através de uma profunda inibição do processo inflamatório.^{37,77} A questão mais premente no manejo da DII pediátrica será a identificação de pacientes com um potencial de evolução mais complicada (ou seja, aqueles que são candidatos a uma terapia agressiva precoce), adaptando as decisões terapêuticas para a condição específica de cada paciente. Provavelmente, estamos nos aproximando de uma fase em que os pacientes com DII serão exaustivamente avaliados para investigar sua origem genética, marcadores sorológicos, características endoscópicas e de imagem, e até o perfil das citocinas na mucosa do intestino. Esta abordagem personalizada irá definir um perfil de paciente, que poderia prever o curso da doença e ajudar a selecionar a terapia correta.

7 Considerações Finais

O tratamento é difícil e gera angústia nos profissionais envolvidos no cuidado com pacientes com DII, por se tratar de uma doença crônica, com fases de recidiva e potencial para graves complicações. Apesar disso, a terapia para DII tem evoluído rapidamente, com novas opções já respaldadas, e que podem ser mais utilizadas, como a nutrição enteral exclusiva. O seguimento dos pacientes deve ser individualizado, mas é pertinente padronizar a assistência a essa complexa patologia em centros de referência. Nos casos de resposta inadequada, devemos avaliar possíveis causas não inflamatórias e não adesão ao tratamento. É importante evitar decisões de mudanças na terapêutica baseadas apenas nos sintomas, e verificar o entendimento dos pacientes e dos seus responsáveis sobre o tratamento

Diante de taxas crescentes de DII entre as crianças, da observação ativa da dificuldade de acompanhamento dos pacientes pediátricos com DII nos ambulatórios de gastroenterologia pediátrica e da ausência de padronização no atendimento entre os profissionais da área, é oportuno o estabelecimento um protocolo de seguimento clínico-laboratorial das crianças e adolescentes com diagnóstico de DII atendidos no setor de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, e dessa forma, facilitar coleta de dados neste grupo e publicações futuras sobre o tema.

Referências bibliográficas

1. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H. **Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2010 Feb;50(Suppl 1):S1–S13.
2. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. **Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease.** Inflammatory Bowel Diseases. 2011 Jun;17(6):1314–21.
3. Guariso G, Gasparetto M, Visonà Dalla Pozza L, D'Inca R, Zancan L, Sturniolo G, et al. **Inflammatory Bowel Disease Developing in Paediatric and Adult Age.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2010 Dec;51(6):698–707.
4. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. **Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study.** YGAST. 2007 Aug;133(2):423–32.
5. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. **Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2005 Oct;41(4):416–21.
6. Ruemmele FM, Hyams JS, Otley A, Griffiths A, Kolho K-L, Dias JA, et al. **Outcome measures for clinical trials in paediatric IBD: an evidence-based, expert-driven practical statement paper of the paediatric ECCO committee.** Gut. 2015 Mar;64(3):438–46.
7. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. **Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1991 May;12(4):439–47.
8. Rodrigues M; Sdepanian VL; Ferreira CT. Doença inflamatória intestinal. In: Carvalho E; Silva LR; Ferreira CT (editoras). **Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria.** 1a edição. Barueri: Manole, 2012. p. 111-222.
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.** Inflammatory Bowel Diseases. 2011 Jan;17(1):423–39.
10. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB, et al. **Safety and Efficacy of Adalimumab for Moderate to Severe Crohn's Disease in Children.** YGAST. Elsevier Inc; 2012 Aug 1;143(2):365–374.e2.
11. Braegger CP, Ballabeni P, Rogler D, Vavricka SR, Friedt M, Pittet V. **Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2011 Aug;53(2):141–4.
12. Fumery M, Jacob A, Sarter H, Michaud L, Spyckerelle C, Mouterde O, et al. **Efficacy and Safety of Adalimumab After Infliximab Failure in Pediatric Crohn Disease.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015 Jun;60(6):744–8.
13. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. **Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents.** JAMA Pediatr. 2015 Nov 1;169(11):1053–8.
14. Kunde S, Prasad M, Kugathasan S. **Rising incidence of inflammatory bowel disease in**

- young children; what is the future holding?** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011 May;:1–1.
15. Newby EA, Croft NM, Green M, Hassan K, Casson DH, Heuschkel RB, et al. **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.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008 Apr 10;46(5):539–45.
 16. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. **The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013 Nov;:1–12.
 17. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. **Management of Pediatric Ulcerative Colitis.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012 Sep;55(3):340–61.
 18. Rodrigues M. Doenças Inflamatórias Intestinais em Crianças e Adolescentes. In: Cury, DB; Moss AC. (organizadores). **Doenças inflamatórias intestinais: retocolite ulcerativa e doença de crohn.** 2^a edição. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. Cap 42, p 428-447.
 19. Jose FA, Heyman MB. **Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008 Jan 11;(46):124–33.
 20. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. **Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Their Relation to Disease Type and Severity.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010 Aug;51(2):140–5.
 21. 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.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012 Jul;55(1):93–108.
 22. Pusateri AJ, Kim SC, Dotson JL, Balint JP, Potter CJ, Boyle BM, et al. **Incidence, Pattern, and Etiology of Elevated Liver Enzymes in Pediatric Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015 May;60(5):592–7.
 23. Nayagam JS. **Controversies in the management of primary sclerosing cholangitis.** *WJH*. 2016;8(5):265–9.
 24. Goode EC, Rushbrook SM. **A review of the medical treatment of primary sclerosing cholangitis in the 21st century.** *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015 Dec 31;7(1):68–85.
 25. de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, Kramer RE, Kader HA. **Diagnosis and Treatment of Perianal Crohn Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013 Sep;57(3):401–12.
 26. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. **Skeletal Health of Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011 Jul;53(1):11–25.
 27. Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. **Vitamin and Mineral Status in Patients With Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013 Jan;56(1):89–92.

28. Ashton JJ, Coelho T, Ennis S, Vadgama B, Batra A, Afzal NA, et al. **Endoscopic Versus Histological Disease Extent at Presentation of Paediatric Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016 Feb;62(2):246–51.
29. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, et al. **Loss of Interleukin-10 Signaling and Infantile Inflammatory Bowel Disease: Implications for Diagnosis and Therapy.** *YGAST.* Elsevier Inc; 2012 Aug 1;143(2):347–55.
30. Muise AM, Snapper SB, Kugathasan S. **The Age of Gene Discovery in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease.** *YGAST.* Elsevier Inc; 2012 Aug 1;143(2):285–8.
31. Degraeuwe PLJ, Beld MPA, Ashorn M, Canani RB, Day AS, Diamanti A, et al. **Faecal Calprotectin in Suspected Paediatric Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2015 Mar;60(3):339–46.
32. Heida A, Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Berger MY, van Rheenen PF. **Avoid Endoscopy in Children With Suspected Inflammatory Bowel Disease Who Have Normal Calprotectin Levels.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016 Jan;62(1):47–9.
33. Anupindi SA, Grossman AB, Nimkin K, Mamula P, Gee MS. **Imaging in the Evaluation of the Young Patient With Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2014 Oct;59(4):429–39.
34. Griffiths AM. Time for Personalized Biologic Therapy. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.** 2016 May;62(5):666–667.
35. Moss AC. Terapêutica Biológica nas Doenças Inflamatórias Intestinais. In: Cury DB; Moss AC. (organizadores). **Doenças inflamatórias intestinais: retocolite ulcerativa edoença de crohn.** 2ª edição. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. Cap 12, p 125-145.
36. 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.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2015 Jun;60(6):737–43.
37. MD OA, MD JF, PhD XHM, PhD LP-BM. **Treatment algorithms in Crohn's - Up, down or something else?** *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* Elsevier Ltd; 2014 Jun 1;28(3):473–83.
38. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. **European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease.** *Journal of Crohn's and Colitis.* European Crohn's and Colitis Organisation; 2009 Jun 1;3(2):47–91.
39. Chandel S, Prakash A, Medhi B. **Current scenario in inflammatory bowel disease: Drug development prospects.** *Pharmacological Reports.* Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences; 2015 Apr 1;67(2):224–9.
40. 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.* European Crohn's and Colitis Organisation; 2014 Oct 1;8(10):1179–207.
41. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H. **Use of Enteral Nutrition for the Control of Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease.** *Journal*

- of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012 Feb;54(2):298–305.
42. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014. **Doença de Crohn: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**. Brasília. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Doen--a-de-Crohn.pdf>> . Acesso em: 22 jan. 2016.
 43. Aloï M, Nuti F, Stronati L, Cucchiara S. **Advances in the medical management of paediatric IBD**. Nature Publishing Group. Nature Publishing Group; 2013 Aug 20;11(2):99–108.
 44. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. **A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease**. Gastroenterology. 2000 Oct;119(4):895–902.
 45. Boyle B, Mackner L, Ross C, Moses J, Kumar S, Crandall W. **A Single-center Experience With Methotrexate After Thiopurine Therapy in Pediatric Crohn Disease**. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2010 Dec;51(6):714–7.
 46. Herfarth HH, Kappelman MD, Long MD, Isaacs KL. **Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases**. Inflammatory Bowel Diseases. 2016 Jan;22(1):224–33.
 47. Sunseri W, Hyams JS, Lerer T, Mack DR, Griffiths AM, Otley AR, et al. **Retrospective Cohort Study of Methotrexate Use in the Treatment of Pediatric Crohn's Disease**. Inflammatory Bowel Diseases. 2014;20(8).
 48. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. **Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children**. Gastroenterology. 2007 Mar;132(3):863–73.
 49. Shapiro JM, Subedi S, Machan JT, Cerezo CS, Ross AM, Shalon LB, et al. **Durability of Infliximab Is Associated With Disease Extent in Children With Inflammatory Bowel Disease**. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2016 Jun;62(6):867–72.
 50. Topf-Olivestone C, Turner D. **How effective is the use of long-term anti-TNF for paediatric IBD? Clues from real-life surveillance cohorts**. Arch Dis Child. 2015 Mar 17;100(4):391–2.
 51. HUMIRA: **Adalimumabe**. São Paulo: AbbVie Farmacêutica LTDA, 2015. Bula de remédio. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 12 set. 2016
 52. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. **Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial**. YGAST. Elsevier Inc; 2012 May 1;142(5):1102–2.
 53. Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. **Increased Effectiveness of Early Therapy With Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha vs an Immunomodulator in Children With Crohn's Disease**. YGAST. Elsevier, Inc; 2014 Feb 1;146(2):383–91.
 54. Colombel J-F, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. **Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease**. N Engl J Med. 2010 Apr;362(15):1383–95.
 55. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, Nauche B, Bitton A, Lakatos PL, et al. **Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis**. Journal of Crohn's and Colitis.

- European Crohn's and Colitis Organisation; 2014 Dec 1;8(12):1632–41.
56. de Ridder L, Waterman M, Turner D, Bronsky J, Hauer AC, Dias JA, et al. **Use of Biosimilars in Paediatric Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2015 Oct;61(4):503–8.
 57. REMSIMA: **Infliximabe.** São Paulo: Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda, 2015. Bula de remédio. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 10 ago. 2016
 58. Bishop C, Simon H, Suskind D, Lee D, Wahbeh G. **Ustekinumab in Pediatric Crohn Disease Patients.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016 Sep;63(3):348–51.
 59. Singh N, Deshpande R, Rabizadeh S, Dubinsky M. **Real World Experience With Natalizumab at a Tertiary Care Pediatric IBD Center.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2016 Jun;62(6):863–6.
 60. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. **Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed.** *YGAST.* Elsevier, Inc; 2014 Sep 1;147(3):618–627.e3.
 61. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. **Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease.** *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):711–21.
 62. Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. **Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies.** *Acta Paediatrica.* 2010 Jul 7;100(3):451–5.
 63. Romkens TEH, Kampschreur MT, Drenth JPH, van Oijen MGH, de Jong DJ. **High mucosal healing rates in 5-ASA-treated ulcerative colitis patients: results of a meta-analysis of clinical trials.** *Inflammatory Bowel Diseases.* 2012 Nov;18(11):2190–8.
 64. Turner D, Griffiths AM. **Acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review.** *Inflammatory Bowel Diseases.* 2011 Jan;17(1):440–9.
 65. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, et al. **Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* Elsevier Inc; 2012 Apr 1;10(4):391–1.
 66. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, et al. **Outcome Following Infliximab Therapy in Children With Ulcerative Colitis.** *Am J Gastroenterol.* American College of Gastroenterology; 105(6):1430–6.
 67. Samson CM, Morgan P, Williams E, Beck L, Addie-Carson R, McIntire S, et al. **Improved Outcomes With Quality Improvement Interventions in Pediatric Inflammatory Bowel Disease.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2012 Dec;55(6):679–88.
 68. Miszputen SJ. Terapêutica não Biológica nas Doenças Inflamatórias Intestinais. In: Cury DB.; Moss AC. (organizadores). **Doenças inflamatórias intestinais: retocolite ulcerativa edoença de crohn.** 2ª edição. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. Cap 11, p 111-124.
 69. DuPont A, Richards, Jelinek KA, Krill J, Rahimi E, Ghouri Y. **Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory**

- bowel disease.** CEG. 2014 Dec;:473–15.
70. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. **Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: A pilot study.** Inflammatory Bowel Diseases. 2009 May;15(5):760–8.
 71. Colman RJ, Rubin DT. **Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis.** Journal of Crohn's and Colitis. 2014 Dec;8(12):1569–81.
 72. Hiremath G, Duffy L, Leibowitz I. **Infliximab-induced psoriasis in children with inflammatory bowel disease.** Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2011 Feb;52(2):230–2.
 73. Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. **Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease.** Aliment Pharmacol Ther. 2014 Jan 20;39(5):447–58.
 74. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. **Risks of Serious Infection or Lymphoma With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review.** Clinical Gastroenterology and Hepatology. Elsevier, Inc; 2014 Sep 1;12(9):1443–51.
 75. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel J-F, Robinson AM, Lau W, Huang B, et al. **Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease.** YGAST. 2014 Apr;146(4):941–9.
 76. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. **Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions.** Inflammatory Bowel Diseases. 2012 Jan;18(1):55–62.
 77. Park KT, Sin A, Wu M, Bass D, Bhattacharya J. **Utilization Trends of Anti-TNF Agents and Health Outcomes in Adults and Children with Inflammatory Bowel Diseases.** Inflammatory Bowel Diseases. 2014 Jul;20(7):1242–9.