



ARTIGO DE REVISÃO

Doenças inflamatórias intestinais*Inflammatory bowel disease*

Dorina Barbieri*

Resumo

Objetivo: Apresentar uma revisão sobre doenças inflamatórias do intestino em crianças, visando familiarizar o pediatra com estas duas doenças, retocolite ulcerativa inespecífica e Doença de Crohn, pois ambas vem aumentando de frequência.

Métodos: Foram analisados artigos de periódicos específicos em gastroenterologia e referentes às doenças em pauta, acrescidas de informações decorrentes da experiência cristalizada da autora no manejo de pacientes portadores dessas doenças.

Resultados: São descritas em separado cada uma das duas doenças. A etiopatogênese persiste obscura. O quadro clínico, o diagnóstico e o tratamento são descritos com detalhes e de modo prático, para possibilitar uma imediata aquisição de conhecimentos pelo pediatra.

Conclusão: A doença inflamatória do intestino é uma situação de elevada morbidade, exigindo do médico assistente, além de conhecimentos técnicos, muita compreensão e tranquilidade emocional para conduzir a evolução da doença de modo a permitir ao pequeno paciente a melhor qualidade de vida possível.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2):S173-S180: colite, ileite, doença inflamatória, retocolite ulcerativa, doença de Crohn.

Introdução

As doenças inflamatórias do intestino são doenças crônicas, de etiologia desconhecida, mas capazes de desenvolver uma reação inflamatória na mucosa digestiva de natureza imunológica. Elas são representadas por três doenças: a retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI), a doença de Crohn (DC) e a colite indeterminada.

Na retocolite ulcerativa, apenas o colo é acometido; na doença de Crohn qualquer parte do trato digestivo pode ser acometido. A colite indeterminada é a situação de acometimento do colo por um processo inflamatório de difícil caracterização entre RCUI e DC.

São doenças emergentes e crescentes dentro da pediatria, e o médico pediatra deve estar atento. A qualquer

Abstract

Objective: To present a review about inflammatory bowel disease in children so that pediatricians become familiar with two diseases (Ulcerative colitis and Crohn's Disease) which are increasing in incidence.

Methods: Articles from specific gastroenterological journals were analyzed. Information was also obtained from the author's extensive professional experience in the area.

Results: The two diseases are described. Their etiopathogenesis is still obscure. Clinical presentation, diagnosis and current treatments are discussed with details and practical aspects to enable a quick understanding of the subject by pediatricians.

Conclusions: Inflammatory bowel disease is a condition of high morbidity, and the attending pediatrician must have very good technical knowledge about it. He/she must also be very comprehensive and emotionally serene to afford the young patient a better quality of life throughout the complicated evolution of this disease.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76 (Supl.2):S173-S180: ulcerative colitis, colitis, ileitis, Crohn's disease.

momento ele poderá se ver à frente de uma criança com uma dessas doenças e deverá estar preparado para elaborar seu diagnóstico e instituir tratamento inicial e sequencial.

Retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI)

Retocolite ulcerativa inespecífica é uma doença inflamatória que acomete de modo contínuo a mucosa do reto e do colo e se traduz clinicamente com um quadro de diarreia sangüinolenta.

Epidemiologia

Até a década de 70, a RCUI era muito pouco descrita em crianças, mas o seu reconhecimento vem crescendo desde então.

É mais comum na raça branca, mas, na experiência da autora, 22% dos seus pacientes eram pardos¹. A sua incidência no norte da Europa e nos Estados Unidos varia de 4

* Livre-docente em Pediatria, Instituto da Criança do HCFMUSP.

a 8 casos por 100.000 pessoas/ano^{2,3}. No Brasil, não existem dados oficiais, mas os serviços de especialidade registram um aumento progressivo de pacientes portadores dessa doença.

Atinge em proporções semelhantes os dois sexos. Em relação à idade, de um modo global ela é mais freqüente no adulto jovem entre os 20 e 40 anos³. No grupo pediátrico, o quadro clínico pode surgir a partir de um ano de idade, mas o pico de ocorrência se situa entre 11 e 13 anos. Ressaltamos o grande atraso no diagnóstico que pode ser de até quatro anos, fator de agravamento do estado nutricional do paciente. Na experiência da autora, 22% dos pacientes apresentaram os primeiros sintomas aos dois anos, 11% aos três anos e 67% entre quatro e 13 anos¹⁻³.

Etiopatogênese

Até os dias atuais, não é conhecida a etiologia da RCUI, e vários fatores são atribuídos como possíveis agentes etiológicos, mas não foram confirmados. Discute-se também como se estabelece a reação inflamatória, como ela progride e se perpetua, sem se ter algum esclarecimento a respeito⁴.

Cinco fatores continuam sendo investigados: 1) fator infeccioso – seu isolamento como agente responsável pelo desencadeamento da inflamação da mucosa colônica não foi concretizado; 2) fator psicogênico – maiores estudos devem ser realizados afim de esclarecer como um agressor psicológico pode induzir as sérias lesões histológicas no colo; 3) fator ambiental (dieta, fumo) também não foi confirmado⁵; 4) fator genético – os estudos familiares são consistentes com herança poligênica. Os marcadores genéticos estudados mostram um aumento de freqüência de antígenos HLA-D27 entre os portadores de RCUI e espondilite anquilosante⁶, e no Japão o antígeno mais freqüente associado à RCUI é o HLA-B5-DR2, e 5) fator imunológico – a participação do sistema imunológico na etiopatogênese da RCUI é aceita pela maioria dos autores e, embora haja uma pleíade de trabalhos sobre o assunto, não está ainda definido o mecanismo básico envolvido. Elementos imunológicos humorais e celulares estão comprovadamente participando da reação inflamatória na mucosa, tais como, aumento de imunócitos formadores de IgG1 e IgG3, mastócitos macrofágos e outros, mas ainda não ficou estabelecida a importância de cada um^{4,7,9}.

Anatomia patológica

A lesão compromete todo o colo, iniciando no reto e se propagando de modo contínuo para todo o colo, não ultrapassando a válvula íleo-cecal. Atinge só a mucosa não atingindo toda a parede do colo, a não ser excepcionalmente (no caso do megacolo tóxico, por exemplo).

A lesão ativa é representada por congestão e edema de mucosa, focos de necrose do epitélio, abscessos crípticos e úlceras. O infiltrado de neutrófilos e linfoplasmocitário é proeminente. Com a resposta terapêutica favorável o processo inflamatório se reduz com desaparecimento das úlce-

ras, reepitilização, com hiperplasia de criptas levando à formação de pseudopólipos. Quando ocorrer remissão clínica, essas criptas podem sofrer atrofia, com adelgaçamento da mucosa, encurtamento e distorção das criptas, cujos fundos ficam distantes da muscular da mucosa¹.

Estudos de identificação de expressão HLA-DR nas células epiteliais de colo^{8,9}, através de métodos de imunohistoquímica, demonstraram a presença inapropriada dessa expressão nessas células em mucosa colônica de pacientes portadores de RCUI. Rodrigues⁸ demonstrou também essa expressão em seus pacientes com RCUI e Doença de Crohn, e em um paciente, cujo diagnóstico inicial foi colite alérgica aos dez meses de idade, a mucosa já apresentava essa expressão HLA-DR. Este autor⁸ propõe o emprego dessa técnica para diferenciar, no lactente jovem, a colite alérgica da RCUI, pois, nos casos de comprovada origem alérgica, essa expressão é ausente como ocorre nos indivíduos normais.

Fisiopatologia

Em decorrência do comprometimento da mucosa cólica e retal surge diarreia com muco e sangue e, às vezes, pus. A alteração da motilidade com desaparecimento das haustrações, a redução do calibre e do comprimento do colo pelo processo inflamatório agravam a diarreia e desencadeiam cólicas e tenesmo. Pelas úlceras há perda de proteínas e pela perda de área colônica útil há redução de absorção de água e sódio.

Quadro clínico

A RCUI é uma doença cíclica, com fases de exacerbação e remissão e com grau de intensidade muito variável.

O início dos sintomas pode ser *insidioso* com posterior agravamento ou ser abrupto e grave. Os sintomas são dor abdominal, diarreia com ou sem sangue, tenesmo e urgência para evacuar. Muito característica é presença de evacuações noturnas.

Outros dados são anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos, icterícia, aftas orais e queilites angulares. Se a diarreia for muito intensa, pode ser acompanhada de desidratação e desequilíbrio eletrolítico com hiponatremia e hipopotassemia, sendo esta última prenúncio de desenvolvimento de megacolo tóxico.

Embora, por sua denominação e conceito, a RCUI seja uma doença de colo, ela, entretanto, apresenta em seu quadro clínico uma série de sintomas extradiigestivos como artrite de quadril e joelhos que podem preceder o aparecimento dos sintomas digestivos. Problemas oculares como conjuntivite e uveíte podem aparecer mais tardiamente. Pioderma gangrenoso e eritema nodoso podem ocorrer em 1% dos casos nas fases iniciais ou tardias da doença.

A doença pode evoluir de modo *fulminante* com quadro tóxico, hemorragia maciça, megacolo tóxico, perfuração e morte. Na experiência da autora, ocorreu em 10% de sua casuística¹.

A doença pode evoluir para *cura total* após o 1º surto. Essa situação, além de excepcional, é discutível, pois em pediatria, em especial no lactente jovem, esses quadros podem ser confundidos com colite alérgica, cujos aspectos histológicos e endoscópicos podem ser similares, e a colite alérgica é transitória, com cura total¹¹.

Outra forma evolutiva é a *crônica intermitente* (recorrente ou recidivante). É a forma mais freqüente e se caracteriza por um surto agudo seguido de fase de acalmia quase total sem sintomas ou por sintomas moderados de dor, fezes de consistência amolecida e eventualmente uma sintomatologia extradigestiva.

A quarta forma da RCUI é *crônica contínua*, com freqüência de 10%, a sua terapêutica é muito complicada, exigindo mudanças freqüentes de esquemas de medicamentos, vigilância na prevenção ou detecção de complicação. Com o progredir da doença o estado geral se deteriora, com déficit de crescimento e retardo pubertário, exigindo tratamento cirúrgico.

A *extensão* da doença varia muito, mas o reto sempre é acometido, o sigmóide e o colo, em freqüências variáveis. O íleo pode ser acometido por insuficiência de válvula íleo-cecal e aparecimento de íleíte de refluxo.

A doença é evolutiva. Um caso que inicialmente só acometeu o reto pode, com o passar dos anos, se estender a todo o colo.

Das *complicações*, a mais grave é o megacolo tóxico com intenso comprometimento do colo que se dilata ocasionando dor intensa, vômitos, ausência de ruídos hidroaéreos e estado geral toxêmico. Exige rigoroso tratamento intensivo com jejum absoluto, nutrição parenteral total e deve ser considerada uma emergência cirúrgica^{11,12}.

Outra complicação aguda e grave é a hemorragia maciça. Ela deve ser tratada com reposição de sangue e hidrocortisona EV e também deve ser considerada uma situação cirúrgica emergencial.

A longo prazo, a mais temida complicação é a malignização, com surgimento de câncer de colo. Assim, a cada dez anos, há necessidade de se realizar colonoscopia e biópsias seriadas para detecção precoce de câncer de colo¹³.

A RCUI pode estar associada a doenças do fígado como colangite esclerosante, hepatite crônica ativa, esteatose hepática em 5% dos casos¹⁴. O exame físico do paciente com RCUI deve incluir avaliação nutricional, alterações dermatológicas e inspeção e palpação abdominal e exame do ânus.

Dependendo da intensidade do processo e de sua duração, o estado nutricional pode estar comprometido ou não. O exame da boca deve sempre ser realizado para a procura de aftas. O abdômen deve ser inspecionado, palpado, percutido, auscultado para avaliação de distensão abdominal, timpanismo ruídos hidroaéreos, localização de segmentos dolorosos ou presença de hepatomegalia. Não há possibilidade de se palpar massas no abdômen de paciente com RCUI, apenas pode-se palpar sigmóide e colo como rolos

duros dolorosos. O exame do períneo é obrigatório com inspeção e toque retal, e a presença de lesões pode sugerir o diagnóstico de DC.

Exames complementares

Em primeiro lugar, realizar exames de fezes, para excluir infecções e parasitoses. A seguir, o exame indicado é colonoscopia com biópsias múltiplas. Dependendo do comprometimento da mucosa, os achados endoscópicos podem ser normais (embora a biópsia possa demonstrar já algum grau de lesão histológicas), ou detectar aspectos como edema, friabilidade, granulações e ulcerações superficiais ou profundas com secreção muco purulenta. Nas fases mais avançadas, podem ser visíveis redução da mobilidade cólica, estreitamentos luminais e também pseudopólipos. Na fase quiescente, o aspecto de mucosa é seco, irregular, com granulações puntiformes¹.

A colonoscopia é contra-indicada na suspeita de megacolo tóxico.

O exame radiológico não fornece dados tão precisos, como o do exame colonoscópico, mas pode ser realizado através de enema opaco. Pode ser normal nos casos mais leves, porém, nos casos moderados pode mostrar redução de haustrações, e o bário pode estar disposto com o aspecto de vidro fosco. O contorno da parece dos colos, que normalmente é muito regular como se fosse riscado à lápis, apresenta contorno irregular, com espículas, ou ulcerações, e formações polipóides¹.

A biópsia vai mostrar ou uma mucosa normal ou as alterações já descritas no item anatomia patológica.

Outros exames podem ser realizados como indicadores de atividade da doença (hemossedimentação e albumina sérica, hemograma com leucocitose e desvio à esquerda, plaquetose), de comprometimento hepático (transaminase). Muito importante é a dosagem de alfa-1-antitripsina nas fezes para controle do tratamento quando o sangramento já está controlado, pois seus valores refletem a situação de permeabilidade da mucosa indicando fase de quiescência ou de recidiva¹⁵.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado no quadro clínico, endoscópico e histológico. Devem ser inicialmente excluídas infecções e parasitoses, mas lembrar que um paciente pode ter RCUI mais uma infecção e/ou parasitose.

Outra causa de diarreia com fezes sanguinolenta ou com muito muco é a colite alérgica comum em lactentes jovens e mesmo naqueles com aleitamento materno exclusivo. Essas crianças apresentam diarreia com pequeno volume de fezes, com sangue e muco, não se desidratam e tem dor abdominal. O estudo endoscópico revela um quadro de hiperplasia nodular linfóide, friabilidade, edema e eventualmente pequenas erosões muito similares a da RCUI. A biópsia do colo difere um pouco da mucosa de RCUI, pois tem menor atividade inflamatória, menos distorção de crip-

tas e ausência de abscessos de cripta, porém apresentam grande infiltrado de eosinófilos. O tratamento com exclusão do leite de vaca da alimentação da criança ou da mãe, em caso de amamentação exclusiva, resolve o caso facilmente. A não resposta a este tratamento implica na vigilância do paciente na revisão, mais tarde, do caso em busca de confirmação do diagnóstico de RCUI¹⁰.

Tratamento

Os esquemas terapêuticos são dependentes do grau da gravidade do quadro, e essa graduação pode ser realizada por diferentes métodos (Lloyd-Steel, por exemplo) que exigem numerosos dados laboratoriais. A graduação proposta aqui é muito simples, baseia-se unicamente em dados clínicos e é suficiente para aplicação do esquema terapêutico com bons resultados.

Forma leve - com menos de 4 evacuações por dia, com ou sem sangue, podendo apresentar só muco. Ausência de anemia e taquicardia. Tais casos em geral correspondem a proctosigmoidite ulcerativa. O tratamento indicado é o uso de sulfasalazina na dose de 70mg/kg/dia, divididos em duas a três doses. Deve-se associar ácido fólico 1mg/dia, pois a sulfasalazina inibe a absorção de ácido fólico. A dose máxima a ser dada é 4g por dia. Os comprimidos comercializados contêm 500mg, mas é possível mandar formular em doses menores para melhor adequar a posologia ao lactente ou à criança pequena¹⁷.

A sulfasalazina é uma sulfapiridina ligada ao ácido 5-aminosalicílico por uma ligação azo. Ela não é absorvida no delgado e no colo; por ação bacteriana, a ligação azo se rompe e as duas frações se separam. A sulfapiridina funciona como um simples carregador da fração 5-ASA que é parcialmente absorvida pelo colo e, na mucosa, atua como um anti-inflamatório inibindo a síntese de prostaglandina E2, E1 e tromboxana B4.

Comercialmente existem outras formas farmacêuticas de liberação lenta apenas com o 5-ASA: ASACOL[®], com revestimento de polímero de acrílico que será desfeito no colo (o que nem sempre ocorre), liberando o 5-ASA; PENTASA[®], revestido por microgrânulos de metilcelulose; DIPENTUM[®] ou olasalazina, na qual a sulfapiridina foi substituída por outro radical 5-ASA; ASALIT[®] ou mesalazina, a única comercializada no Brasil e é formulada também em forma de supositório e enemas, que podem ser usados à noite, nos casos leves, associados ou não à forma oral¹⁸.

Nessa forma leve da RCUI, além do medicamento, indica-se também dieta com poder constipante, para reduzir a perda fecal.

A resposta é favorável em poucos dias, mas o tratamento deve ser mantido por um mês, e então reduz-se dose para manutenção, 1/3 da inicial por mais um mês ou mais. Deve-se também estar atento para o aparecimento de novo surto. Se evoluir bem, manter o paciente sem medicamento, mas controlar com a dosagem fecal de alfa-1-antitripsina em

intervalos mensais, pois o aumento dos seus valores já prenuncia uma recidiva. Lembrar-se que esta forma leve pode com o tempo se estender e atingir todo o colo, com recidivas mais graves.

Forma moderada - caracterizada por 4 a 6 evacuações diárias com sangue, dor abdominal, discreta perda de peso, redução discreta de atividades, faltas escolares esporádicas. O tratamento deve ser iniciado com corticoesteróide e sulfasalazina. O corticoesteróide na forma de prednisona 2mg/kg em dose única matutina. Com o controle do sangramento, pode-se iniciar a redução da prednisona com retirada de 2,5 a 5 mg por semana da dose total. A sulfasalazina será mantida na mesma dose inicial, e sua redução tentada com cautela após 2 meses, se o quadro estiver totalmente estabilizado. O controle mensal com a dosagem de alfa-1-antitripsina é necessário. A dieta nessa forma deve ser constipante com redução de leite de vaca, açúcar e folhas no início, e sua liberação será gradual e vigiada.

Essa é a forma mais comum de apresentação em pediatria e deve ser acompanhada a longo prazo, com dose de manutenção da sulfasalazina. É freqüente um surto agudo ocorrer após muitos anos de acalmia.

No caso de não se obter resposta favorável e a diarreia com sangue persistir, associa-se à prednisona oral enemas de retenção com 100mg de hidrocortisona diluídos em 100ml de soro fisiológico. Isso é mantido por tempo variável de acordo com a resposta.

Levando-se em conta que a RCUI é doença crônica, cíclica recorrente, o paciente poderá ter um curso com curtas fases de acalmia e freqüentes surtos, e ele se tornará resistente ou dependente de corticoesteróide. Há, portanto, indicação de medicamentos alternativos representados pelos imunossupressores, e o mais utilizado com bons e seguros resultados é a 6-mercaptopurina (6-MP) na dose de 1,5 a 2mg/kg/dia. Como o início de ação desse fármaco é tardio, após 2 a 3 semanas, ele deve ser dado concomitantemente ao corticoesteróide, e a dose deste último só será reduzida após ter sido observada a boa resposta terapêutica à 6-MP^{19,20}.

A 6-MP poderá ser mantida por longo tempo desde que sejam controlados seus efeitos colaterais (leucopenia e alteração hepática) periodicamente. Na eventualidade de o paciente não responder à 6-MP, pode-se tentar o uso de ciclosporina EV e posteriormente oral, mas com resultados favoráveis inconstantes²¹.

Nas formas evolutivas resistentes a tratamento clínico, com intenso comprometimento de estado geral e de crescimento, a indicação é cirúrgica com colectomia total, ileostomia definitiva anastomose ileorretal¹².

Em casos refratários com comprometimento mais evidente do colo distal, indica-se também o uso de enemas de retenção, contendo butirato de sódio Sigma-Aldrich[®] na concentração de 80mmol/L em volume de 100ml, 2 vezes ao dia durante 2 semanas, com excelente resultado^{22,23}.

Forma grave - com mais de 6 evacuações diárias, com grande perda de sangue, dor abdominal intensa, febre, mal estar, apatia, anemia, hipotensão arterial, desidratação, taquicardia. Em primeiro surto ou surto de recidiva, o paciente terá de ser atendido em Unidade de Cuidados Intensivos, vigiado no sentido de surgimento de sinais de megacolo tóxico quando, então, passará a ser uma emergência cirúrgica.

O tratamento específico da RCUI constará de uso EV de ACTH 2 unidades/kg/dia ou hidrocortisona, 100mg/dia ou 200mg/kg/dia, repouso e pausa alimentar com nutrição parenteral total. Se não houver resposta satisfatória, pode-se indicar ciclosporina EV na dose de 10mg/kg/dia. Superada essa fase grave, o tratamento é continuado com o esquema da fase moderada.

Prognóstico

A RCUI por ser doença recorrente apresenta um prognóstico imprevisível para cada caso individualmente. De um modo geral, é de um prognóstico preocupante, exigindo vigilância constante nos casos mais benignos e controle medicamentoso nos de evolução mais grave, tornando-se algumas vezes moléstia incapacitante e provocando déficit de crescimento acentuado.

O pediatra, sem estigmatizar a criança, deverá estar alerta para os casos com evolução maior de 10 anos, para ocorrência de displasia de mucosa cólica e evolução para câncer. Deverá também realizar colonoscopia anual¹³.

Doença de Crohn (DC)

A doença de Crohn é uma doença inflamatória que acomete todas as paredes do trato digestivo de maneira descontínua. Pode estender-se até mesentério e linfonodos, podendo manifestar-se clinicamente com um quadro de diarreia sanguinolenta²⁵.

Epidemiologia

A doença é bastante freqüente no hemisfério norte, com incidência de 7 para 100.000 pessoas/ano (EUA) e 15 para 100.000 pessoas/ano (Canadá), respectivamente com registro de estabilização nesta última década^{2,3}.

No Brasil, não há dados oficiais, mas parece estar sendo mais freqüentemente diagnosticada em serviços de gastro-pediatria.

É mais comum na raça branca, não difere em relação ao sexo e é mais freqüente em adultos jovens de 20 a 40 anos. Considerando-se a população geral, 20% tem idade entre 10 e 20 anos e 3% abaixo de 10 anos.

Estudos de população pediátrica com doença de Crohn mostram que 17% estão abaixo de 10 anos, com idade de dois anos o caso mais jovem. Em nossa casuística a mais jovem tinha oito meses ao início da doença. Da mesma forma como ocorre com a RCUI, o atraso no diagnóstico é muito grande²⁵.

Etiopatogenese

Persiste ignorada a etiologia da doença de Crohn. Os mesmos fatores discutidos para RCUI são também aventados para explicar a etiopatogenese da DC: 1) o fator infeccioso foi e continua sendo o mais pesquisado, em razão da semelhança da forma íleo-cólica da DC e a íleíte tuberculosa, mas nada foi confirmado em relação a uma etiologia bacteriana e, além disso, a resposta favorável aos corticóides, e não sua exacerbação como seria esperado, reforça a improbabilidade dessa teoria infecciosa; 2) fatores ambientais, psicogênico e genéticos merecem as mesmas considerações já feitas para RCUI^{5,26} e, 3) o fator imunológico é muito estudado como elemento participante da lesão inflamatória, mas também aqui não se sabe como começa e porque se perpetua. Dado muito importante, e de interesse para o tratamento, foi a constatação da presença de grande quantidade de liberação de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) na mucosa inflamada do paciente com DC e não na do de RCUI. Essa citocina tem grande potencial inflamatório e é produzida predominantemente pelos macrófagos^{27,28}.

Anatomia patológica

A lesão pode-se localizar em qualquer parte do trato digestivo, da boca até o ânus, atinge a espessura toda da parede (transmural), mas ela é descontínua, com áreas de lesões entremeadas por áreas normais. Os segmentos digestivos mais acometidas são a região íleo-cólica, delgado isolado, colo isolado, ânus, esôfago e estômago, em ordem decrescente de freqüência²⁵.

A lesão é a mesma independente da sua localização. Macroscopicamente a parede do intestino se apresenta espessada, endurecida, com luz intestinal reduzida, em razão da intensa fibrose estabelecida. O peritônio apresenta micronodulações, semelhantes à da tuberculose, o mesentério está espessado com gânglios linfáticos aumentados em número e volume, observando-se também áreas de aderência. A mucosa apresenta ulcerações rasas e profundas e, por vezes, fissuras e fístulas. O ânus pode estar comprometido exibindo fissuras, fístulas e abscessos. Histologicamente a mucosa apresenta intenso infiltrado linfoplasmocitário, neutrófilos, agregados linfóides numerosos, distorções das criptas e, quase na metade dos casos, pode ser identificado o granuloma não caseificado situado em lâmina própria ou submucosa. A presença de grande número de macrófagos pode ser identificada através de métodos de coloração imunohistoquímica usando anticorpos monoclonais específicos anti-macrófagos²⁸. Através dessa metodologia foi também possível demonstrar a presença inapropriada de expressão HLA-DR nas células epiteliais colonocacas em pacientes com DC, o que não ocorre em mucosa normal^{7,28}.

Fisiopatologia

A inflamação da mucosa com fibrose, a obstrução linfática e o edema, quando localizados no delgado, podem

levar à má absorção por redução de área absorptiva (má absorção epitelial) ou por dificuldade no transporte (má absorção pós-epitelial) de acordo com os conceitos de Campos²⁹. De acordo com a localização e extensão da lesão a má absorção poderá ser seletiva ou múltipla. Dessa forma, se o segmento comprometido for delgado superior, haverá má absorção de ferro, dissacarídeos, proteína, folato e gorduras; se a lesão for em íleo, ocorrerá má absorção de sais biliares e vitamina B12.

Além da má absorção, o organismo perde proteína e sangue pelas lesões ulceradas, bem como água e eletrólitos. A lesão do colo ocasiona fenômenos fisiopatológicos já descritos na RCUI.

Quando ocorre formação de estenoses, a má absorção é agravada pelos mecanismos luminares de supercrescimento bacteriano.

Quadro clínico

A DC é uma doença crônica cíclica, com fases de acalmia e recidivas. O início pode ser insidioso ou mais abrupto, semelhante a um quadro de abdômen agudo por apendicite aguda. Nessa situação, o paciente é operado, e eventualmente o cirurgião não percebe a natureza do processo e dá alta ao paciente, que posteriormente piora com sintomas ou novo quadro doloroso, febril, por recidiva do processo no mesmo local ou passa a apresentar diarreia sanguinolenta por extensão do processo inflamatório ao colo. O início lento pode ser apenas com dor abdominal, ou diarreia esteatorreica, se o delgado for acometido, ou sanguinolenta, se for lesado o colo. Eventualmente pode evoluir com febre apenas e, então, cai no grupo dos pacientes com febre de origem indeterminada de difícil programação diagnóstica. Da mesma forma como a RCUI, a DC apresenta também manifestações extradiigestivas e, entre elas, processos articulares. Existe a possibilidade de a DC ser diagnosticada por reumatologista cuidadoso que pesquisa, através RX ou tomografia computadorizada de abdômen, sinais de inflamação do intestino e encontra uma lesão assintomática até aquele momento⁶.

De qualquer forma, os sintomas vão depender do segmento intestinal afetado. A dor abdominal é a queixa predominante em todas as casuísticas (80%); ela é referida para todo o abdômen ou apenas em fossa ilíaca direita. O outro sinal que se segue à dor é a diarreia (70%) e poderá ser contínua ou intermitente, pouco freqüente por dia mas muito volumosa (lesão em delgado) ou em grande número ao dia, mas em pequeno volume (lesão de colo) com muco e/ou sangue. Tenismo e urgência indicam lesão de reto e sigmóide.

Evacuação noturna pode ocorrer em doença de Crohn. É sempre indicativa do comprometimento do colo.

Outros sinais e sintomas podem ocorrer em menor freqüência, tais como anorexia, náusea, vômitos, emagrecimento, deficit de crescimento e doença perianal.

A doença perianal não é muito freqüente em pediatria, mas quando presente constitui grave problema assistencial

e são representadas por fissuras, fístulas e abscessos. Podem, às vezes, ser a primeira manifestação da DC e alertamos o pediatra para investigar DC quando encontrarem uma dessas lesões em criança, mesmo na ausência de outros sinais DC.

Outra localização rara da DC e de difícil diagnóstico é a esofágica³⁰. Portanto, na situação de encontro de uma esofagite de difícil resposta ao tratamento clássico para esofagite péptica, devem-se realizar biópsias múltiplas e analisar com atenção os aspectos histológicos na procura de granuloma.

Manifestações extradiigestivas são as que comprometem as articulações do joelho e a sacroilíaca, e no adulto a mais freqüente é a espondilite anquilosante. Todas elas evoluem independentemente do quadro digestivo. Podem ocorrer também lesões dermatológicas como eritema nodoso e pioderma gangrenoso, lesões orais como aftas e estomatites, lesões oculares como uveíte; baqueteamento digital (raro e reversível).

A DC pode estar associada a doenças hepáticas como hepatite autoimune, colangite esclerosante e esteatose hepática¹⁴.

O exame físico do paciente com DC pode ser praticamente normal ou demonstrar sinais de deficit de crescimento, distensão abdominal. A palpação superficial e a profunda podem ser dolorosas e, nos casos mais avançados, permitem a detecção de massas, em geral, localizadas na fossa ilíaca D, onde o íleo, os gânglios adjacentes e ceco são envolvidos pelo processo inflamatório transmural formando um plastrão facilmente identificável manualmente; e, portanto, essa técnica semiológica não pode deixar de ser realizada²⁵.

Nunca se pode esquecer de examinar a região perianal, pois há possibilidade de encontros de fissuras, fístulas ou abscessos. Deve-se realizar também toque retal na procura de estenoses.

Ao exame, a criança deve estar sem roupa, para que a pele seja examinada detalhadamente. As aftas orais devem ser pesquisadas, e a mobilidade articular também precisa ser analisada, na procura de comprometimento articular.

Das *complicações*, a mais freqüente é a formação de fístulas entre dois segmentos intestinais, entre o intestino e outro órgão (bexiga, por exemplo) ou pele. A outra é a estenose, única ou múltipla levando a quadro semioclusivo e piora do estado geral. A instalação de megacolo tóxico é menos freqüente do que a da RCUI e de hemorragias maciças.

Outras complicações descritas são calcinose renal, trombozes profundas pericardite, pancreatites, em casos de localização duodenal de DC.

Exames complementares

Em primeiro lugar, devem-se excluir infecções e parasitoses. Se o quadro clínico for de uma diarreia esteatorreica acompanhada de muita dor, excluem-se a *doença celíaca*

e a mucoviscidose (dosagem de anticorpo antiendomíseo e prova do suor) e, a seguir, realiza-se trânsito gastroenterocólico.

Exame radiológico através do trânsito gastroenterocólico pode ser normal ou já acusar a presença de lesões de delgado, especial de íleo, com alças rígidas, contornos irregulares, espessadas com ulcerações e fístulas. Estenoses com dilatações podem ser encontradas. Deve ser ressaltado que esses elementos não são de fácil detecção e exigem acompanhamento por fluoroscopia e compressão abdominal para individualizar os segmentos de alças³¹.

O exame por ultra-som também pode ser útil numa fase inicial, mas é extremamente útil na situação de se ter massa palpável, pois esse exame detecta o espessamento das alças, suas dilatações e eventuais coleções líquidas que acompanham esses processos inflamatórios. O US permite também acompanhar a evolução do processo em resposta ao tratamento.

A tomografia computadorizada fornece também excelentes dados em casos moderados, como espessamento de parede intestinal.

O estudo colonoscópico é essencial quando a diarreia é sanguinolenta e permite estudar também o íleo com obtenção de material para análise histológica. A colonoscopia deve também ser realizada nos casos de alteração radiológica do íleo, pois este pode ser melhor estudado pela colonoscopia e ileoscopia. Os achados endoscópicos na DC são hiperemia, friabilidade, ulcerações e lesões aftóides, estas muito específicas de DC. Nos casos mais graves pode-se visualizar fissuras, fístulas e estenoses²⁵. Essas lesões se distribuem de maneira descontínua, dando origem aos aspectos de lesão em salto ou em calçamento em paralelepípedo, tão citadas na literatura.

A biópsia vai mostrar os aspectos descritos em anatomia patológica. Lembra-se que o aspecto típico da DC, o granuloma nem sempre é facilmente identificável, e às vezes o diagnóstico histológico não consegue estabelecer se determinado caso é RCUI ou DC. O diagnóstico deve ser completado com dados clínicos e/ou endoscópicos. Muitos casos de colite não conseguem ser enquadrados em RCUI ou DC, e por consenso esses casos ficam rotulados como colite indeterminada até que, pela evolução ou surgimento de outro dado, seja possível firmar o diagnóstico em DC ou RCUI.

Outros exames podem ser realizados para estudar a atividade da doença ou para avaliar o estado nutricional; são os mesmos discutidos para RCUI.

Deve-se lembrar, como diagnóstico diferencial, das seguintes doenças: linfomas intestinais, tuberculose intestinal, blastomicose profunda, púrpura de Henoch Schönlein – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida e Síndrome de Behçet, entre outros²⁵.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e mais facilmente realizado na presença de doença perianal ou evidente comprometimento

do íleo. Nas formas isoladas de delgado a suspeita é de mais difícil percepção, e a confirmação mais complexa e demorada. Nos casos de DC de colo, o diagnóstico diferencial será com RCUI, mas sob um ponto de vista prático e imediato não é esta confirmação muito importante, pois as duas doenças recebem o mesmo tratamento inicial e há tempo de se aguardar a evolução, para definir o diagnóstico.

Tratamento

A forma colônica da DC recebe o tratamento igual à da RCUI.

Na forma ileocólica e/ou doença perianal, adiciona-se metronidazol na dose de 15 mg/kg/dia em três doses e no máximo 800mg. Pode ser administrado por vários meses de modo contínuo ou intermitente. Nos casos de fístulas irresponsivas, a este esquema, adiciona-se ciclosporina EV e depois oral.

Nos casos de lesão isolada de esôfago, estômago ou de delgado o tratamento inicial e de manutenção é o corticoesteróide nas doses recomendadas para a RCUI.

O uso de 6-MP é muito eficiente em DC e útil como droga de manutenção por muitos anos^{19,20}.

Atualmente, nos casos mais resistentes ao tratamento, tem-se usado uma nova droga – Infliximab (Remicade®) – que é um anticorpo anti o fator de necrose tumoral α . Embora seja muito caro, é aplicado em dose única EV e seu efeito persiste por 3 meses, quando se pode ou não necessariamente aplicar uma outra dose. Essa droga age inibindo os efeitos biológicos inflamatórios do fator de necrose tumoral α , ligando-se a essa citocina solúvel no sangue ou na sua forma transmembrana. O uso da droga merece mais estudos, mas parece ser muito promissora.

O tratamento nutricional deve ser sempre bem elaborado com dieta *sem* resíduos e sem lactose. Nutrição parenteral, quando necessária e dietas elementares orais por tempo tolerado pelo paciente sempre são úteis nas formas mais graves¹².

Muitos serviços preconizam com muita frequência dietas por sonda noturna ou mesmo instalação de gastrostomia para alimentação noturna no sentido de manter um ótimo estado nutricional. Essa prática é de difícil concretização em nosso meio, embora válida.

Tratamento cirúrgico

Esse tipo de tratamento é indicado em algumas situações, tais como, complicações (perfuração, obstrução), ausência de resposta ao tratamento clínico e comprometimento grave de crescimento. A frequência de indicação cirúrgica aumenta com a duração da doença¹².

Prognóstico

A DC apresenta uma baixa mortalidade, mas uma alta morbidade com má qualidade de vida. O risco para desenvolvimento de neoplasia é menor do que o encontrado para a RCUI.

Referências bibliográficas

1. Rodrigues M, Barbieri D, Koda YKL, Faria RM. Retocolite ulcerativa inespecífica. In: Barbieri e Koda (ed.) *Doenças Gastroenterológicas em Pediatria*. São Paulo: Atheneu, 1996. p.283.
2. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:143.
3. Ekblom A, Helmick L, Zack M, Adami HO. The epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: a large population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100:350.
4. Braegger CP. Immunopathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 395:18.
5. Rhodes J, Thomas GAO. Smoking: Good or bad for Inflammatory Bowel Disease? *Gastroenterology* 1994; 106:807.
6. Lipsky PE. The spondyloarthropathies. In: Frank, Austin, Claman, Unanue (ed). *Samter's Immunologia Diseases 5ª ed*. Boston: Little Brown and Company; 1995. p. 769.
7. Arató A, Savilahti E, Tainio VM, Klemola T. Immunohistochemical Study of lymphoplasmocytic infiltrate and epithelial HLA-DR expression in the Rectal and Colonic mucosae of children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8:172.
8. Rodrigues M, Zerbini MCV, Barbieri D. Estudo imunohistoquímico de expressão HLA-DR no epitélio superficial e na lâmina própria da mucosa colônica de crianças portadoras de Doença de Crohn e Retocolite ulcerativa inespecífica. *Arq Gastroenterol*, 1998; 35:143.
9. Selby WS, Janossy G, Mason DY, Jewell DP. Expression of HLA-DR antigens by colonic epithelium in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1983;53:614.
10. Powel G. Milk and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr* 1978; 93:553.
11. Kleinman RE, Balistreri WF, Heyman MB, Kirschner BS, Lake AM, Motil KY, et al. Nutritional support for Pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:8.
12. Habr-Gama A, Teixeira MG. Doenças Inflamatórias e Evolução em crianças. Indicações e evolução pós-cirúrgica. In: Barbieri e Koda. *Doenças Gastroenterológicas em Pediatria*. São Paulo: Atheneu; 1996. p. 310-7.
13. Devroed GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stider GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1971; 285-17.
14. Kane W, Miller K, Sharp HL. Inflammatory bowel disease presenting as liver disease during childhood. *J Pediatr* 1980;97:775.
15. Thomas DW, Sicrato FR, Merrit RJ. Random fecal alpha-1-antitrypsin concentration in children with gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1991;86:450.
16. Lloyd-Still JD, Green OC. Clinical Scoring system for chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig Dis Sci* 1979;24:60.
17. Klotz V, Maier K, Fischer C, Heinkel K. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *New Engl J Med* 1980;303:1499.
18. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:186.
19. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Efficacy and safety of azathioprine in children with inflammatory bowel disease (abst) *Gastroenterology* 1989;92:1682.
20. Markowitz J, Rosa J, Grancher K, Ayes H, Daum F. Long-term 6-mercaptopurine treatment in adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:1347.
21. Lobo J, Juby L.D, Rothwell J. Long-term treatment of Crohn's disease with cyclosporine. The effect of a very low dose on maintenance of remission. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:42.
22. Assumpção IR, Rodrigues M, Barbieri D. Tratamento da Retocolite ulcerativa inespecífica em crianças com enemas contendo butirato. *Arq Gastroenterol* 1999;36:228.
23. Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short chain fatty acid enemas. A placebo controlled trial. *Dig Dis Sci* 1996;1:2254.
24. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft E. The epidemiology of growth failure in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1983;84:1254.
25. Koda YKL, Barbieri D, Faria PM, Rodrigues, M. Doença de Crohn. In: Barbieri e Koda (ed). *Doenças Gastroenterológicas em Pediatria*. São Paulo: Atheneu; 1994. p.295.
26. Smolen JS, Gangl A, Polterauer P, Menzel EJ. HLA antigens in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1980;82:34.
27. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alfa for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029.
28. Rodrigues M. Estudo imunohistológico dos macrófagos, expressão HLA-DR, linfócitos T (total e auxiliada) e linfócitos B da mucosa colônica de crianças portadoras de doença inflamatória crônica inespecífica do cólon [Tese de doutoramento]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1995.
29. Campos JVM. Estado dinâmico do intestino delgado no processo de absorção. II Conceituação atual e fisiopatológica da absorção entérica. Classificação geral das síndromes de má absorção. *Rev Med Bras* 1965;11:450.
30. Mashako MNL, Cezard JP, Navarro J, Mougenot JF, Sonsino E, Gargouri A et al. Crohn's disease lesions in the upper gastrointestinal tract: correlation between clinical, radiological, endoscopic and histological features in adolescents and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:442.
31. Halligan S, Nicholls S, Beattie BP, Saunders BP, Williams cB, Walker-Smith JÁ et al. The role of small bowel radiology in the diagnosis and management of Crohn's disease. *Acta Paediatr* 1995; 84:1375.

Endereço para correspondência:

Dra. Dorina Barbieri
 Rua Dona Alcide Rios de Castro, 55
 CEP 04027-030 - São Paulo - SP
 Fone/Fax: (11) 3849.7774