DOENÇA DE CROHN NO IDOSO: RELATO DE CASO

CROHN'S DISEASE IN THE ELDERLY: A CASE REPORT

BHEATRIZ RESOLEM SILVA **SANCHES**[1], HÉLCIO KAZUHIRO **WATANABE**[2]

1. Acadêmica do curso de Medicina da UNINGÁ; **2.** Médico Cirurgião e Preceptor do Ensino dos Acadêmicos do HONPAR – Hospital Norte Paranaense.

* HONPAR – Hospital Norte Paranaense - PR 218 Km 01, Jardim Universitário, Arapongas, Paraná, Brasil. CEP: 86702-670 biblioteca@honpar.com.br

Recebido em 03/01/2017. **Aceito** para publicação em 10/03/2017

RESUMO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica recidivante, caracterizada por uma inflamação granulomatosa transmural que pode afetar qualquer segmento do trato gastrintestinal. Acredita-se que haja influência de fatores genéticos e ambientais na má regulação da imunidade intestinal, o que leva à lesão gastrointestinal. De maneira geral, apresenta-se comumente com: diarreia crônica, sendo esse o sintoma mais comum; dor abdominal; perda de peso; sangue e/ou muco nas fezes; urgência e/ou incontinência fecal; fístula; fístula perianal. Atualmente, o diagnóstico é estabelecido pela combinação de apresentação clínica, achados endoscópicos, radiológicos, histológicos, cirúrgicos, mais recentemente, sorológicos. O diagnóstico tem distribuição bimodal: seu primeiro pico ocorre em pacientes entre 15 e 30 anos de idade, sendo que cerca de 30% dos pacientes são diagnosticados antes dos 20 anos; o segundo pico ocorre entre os 60 e 80 anos, com uma incidência menor que o primeiro. No presente trabalho, descreve-se o caso de uma paciente de 67 anos cujo diagnóstico se deu no segundo pico, e seu quadro clínico iniciado com apendicite/colite, necessitando de tratamento cirúrgico de imediato. Assim, seu diagnóstico foi baseado na clínica associada ao resultado do exame anatomopatológico. A paciente em questão evoluiu com o surgimento de uma fístula enterocutânea, a qual foi abordada cirurgicamente devido à falha do tratamento conservador, porém acabou vindo à óbito devido ao seu estado profundamente debilitado. Uma parcela dos pacientes que são submetidos ao tratamento cirúrgico encontra-se em condições clínicas desfavoráveis no momento da cirurgia, e tem reserva limitada para enfrentar as complicações que possam vir a ocorrer no pós-operatório, visto que a cirurgia está intimamente associada ao risco de complicações infecciosas imediatas, e, posteriormente, ao risco de recidiva e de síndrome do intestino curto. Este caso corrobora com as descrições na literatura da DC, demonstrando sua característica incurável e recidivante.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Crohn; doença inflamatória intestinal; idoso.

ABSTRACT

Crohn's disease is an inflammatory bowel disease, chronic relapsing disease, characterized by a granulomatous transmural inflammation that may affect any segment of the gastrointestinal tract. We believe that genetic and environmental factors influence in poor regulation of intestinal immunity, which leads to gastrointestinal tract injury. The clinical presentation is variable, with chronic diarrhea (the most common symptom); abdominal pain; weight loss; blood and/or mucus in feces; urgency and/or fecal incontinence; fistula; perianal fistula. Currently, the diagnosis is established by a combination of clinical presentation, endoscopic findings, radiological, histological, surgical, more recently, serologic studies. The diagnosis has bimodal distribution: its first peak occurs in patients between 15 and 30 years old, and 30% of the patients are diagnosed before their 20's; the second peak occurs between their 60's and 80's, with a lower incidence than the first peak. In the present study, we describe a case of a 67-year-old woman whose diagnosis was made on the second peak, and its first presentation started with appendicitis/colitis, requiring surgical treatment immediately. Thus, her diagnosis was based on its clinical presentation associated to the result of the histopathological evaluation. The patient in question has developed an enterocutaneous fistula, which was surgically approached due to failure of conservative treatment, but ended up coming to death due to her weakened clinical condition. A portion of patients who undergo surgical treatment is in adverse clinical conditions at the time of surgery, and has limited reserves to face the complications that might occur in the postoperative period, since the surgery is closely associated with risk of immediate infectious complications, and, subsequently, the risk of recurrence and short bowel syndrome. This case confirms the DC descriptions in the literature, demonstrating its incurable and recurrent characteristic.

KEYWORDS: Crohn's disease; inflammatory bowel's disease; elderly.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica recidivante, caracterizada por uma inflamação granulomatosa transmural que pode afetar qualquer segmento do trato gastrintestinal[1,2,3,4,9,11,15]. Sua descrição inicial em 1932, por Burrill B. Crohn et al., a definiu como uma "enfermidade do íleo terminal, afetando principalmente adultos jovens, caracterizada por inflamação necrotizante subaguda ou crônica desta região"[3]. Sua

patogênese ainda não é completamente compreendida. Acredita-se que haja influência de fatores genéticos (foram encontrados 30 *locus* gênicos associados à DC, sendo sua maioria relacionada à imunidade inata, autofagia e fagocitose) e ambientais (como a modificação das bactérias luminais e o aumento da permeabilidade intestinal) na má regulação da imunidade intestinal, o que leva à lesão gastrointestinal[9].

2. RELATO DE CASO

M.S.R.S.P, 67 anos, feminino, branca, residente na cidade de Arapongas – PR, deu entrada no P.S. do Hospital Norte Paranaense – Honpar com quadro clínico de dor abdominal em fossa ilíaca direita e flanco direito com 3 dias de evolução. Como comorbidade, apresenta hipertensão arterial, e faz uso de losartana e propranolol. Ao exame físico, paciente apresentava-se com pressão arterial de 110x80 mmHg, frequência respiratória de 16 irpm, frequência cardíaca de 100 bpm, temperatura de 37^0C, saturação de O_2 de 93% em ar ambiente, Glasgow 15, lúcida, consciente, orientada, corada, hidratada, acianótica e anictérica. Auscultas cardíaca e pulmonar: sem alterações. Abdome: globoso, ruídos hidroaéreos presentes, timpânico, flácido, doloroso à palpação em fossa ilíaca direita e flanco direito, com sinal de Bloomberg positivo. Exames laboratoriais de entrada: hemoglobina 15,00 g/dL, hematócrito 45,00%, leucócitos 14.900 /mm³, bastões 2% e plaquetas 266.000 /mm³, creatinina 0,9 mg/dL, ureia 34 mg/dL, sódio 140,0 mmol/L, potássio 3,7 mmol/L. Urina I: células 4.000/ml, leucócitos 98.000/mL, hemácias 5.000/mL, bactérias +/3+. Exames de imagem: ultrassonografia de abdome total relata apêndice cecal parcialmente visualizado na fossa ilíaca direita, em região retrocecal, com terço proximal espessado em até 1,2 cm, hipoecogênico, com edema da gordura perivisceral; terço médio e distal não visualizado no exame. Espessamento e hipoecogenicidade do ceco. Íleo terminal com aspecto ecográfico habitual.

Seu diagnóstico pré-operatório foi de abdome agudo inflamatório por apendicite aguda, sendo realizada apendicectomia, hemicolectomia direita parcial, ileostomia e drenagem de cavidade, corticoterapia com hidrocortisona e antibioticoterapia com ciprofloxacino e metronidazol. No 2º dia pós-operatório (PO), a paciente recebeu alta hospitalar com liberação de dieta leve e indicação de retorno precoce. A conclusão do exame anatomopatológico da peça cirúrgica revelou processo de apendicite aguda, periapendicite aguda em organização, colite com ulceração, edema, congestão, hemorragia, áreas de necrose da parede com abscessos e peritonite aguda em organização.

A paciente retorna ao serviço no seu 10º PO com drenagem de grande quantidade de secreção esverdeada por deiscência de ferida operatória e sinais flogísticos locais. Introduzida antibioticoterapia com clindamicina. Na tomografia computadorizada de pelve foi evidenciado borramento dos planos adiposos da fossa ilíaca direita, ileostomia na fossa ilíaca direita, e contrastação de trajeto fistuloso enterocutâneo na fossa ilíaca direita, relacionado a alça delgada acolada na superfície peritoneal regional, nas proximidades da ileostomia; trajeto fistuloso tem extensão aproximada de 5,5 cm. A conduta foi adicionar à antibioticoterapia ceftriaxona, e iniciar nutrição parenteral (NPT). A paciente permaneceu sem intercorrências em UTI, e em seu 38º PO, houve parada de drenagem de conteúdo entérico pela fístula, que permaneceu em débito zero por 5 dias, quando foi liberada dieta líquida sem resíduos, e iniciada terapia com mesalazina. A paciente recebeu alta hospitalar com orientações e prescrição de mesalazina no 44º PO, após permanecer com débito zero em fístula enterocutânea por 7 dias.

No 48º PO, a paciente retornou ao pronto socorro, novamente com drenagem de secreção entérica pela fístula enterocutânea, associada a secreção purulenta em ferida operatória. Uma laparotomia exploradora foi feita no dia seguinte, localizando orifício em alça de íleo terminal bloqueado para subcutâneo. Realizada enterectomia do segmento de ileostomia e de íleo terminal de cerca de 120 cm, sendo o orifício de perfuração a 100 cm da ileostomia. Após boa evolução clínica, paciente recebeu alta hospitalar no 5º PO, com dieta líquida.

No mesmo dia, paciente retornou ao serviço devido ao alto débito de conteúdo entérico drenando pela fístula enterocutânea e ferida operatória da laparotomia exploradora com secreção piossanguinolenta em grande quantidade, associados a queda do estado geral e confusão mental. Foi realizada internação da paciente em UTI, suspensão da dieta, e início de nutrição parenteral, além da cultura da secreção da ferida operatória, e introdução de antibioticoterapia com ciprofloxacino. O resultado da cultura de secreção de ferida operatória mostrou existência de cocos gram positivos e bacilos gram negativos, e foi alterada antibioticoterapia para sulfametoxazol e trimetoprim.

No 13º PO, a paciente apresentou edema pulmonar, que foi manejado clinicamente com melhora temporária do quadro. Neste dia, a antibioticoterapia anterior foi substituída por cefepime associada à vancomicina. No 15º PO, a paciente encontrava-se em mau estado geral, com crepitações à ausculta pulmonar e taquipneia, e diurese de 16 ml/hora, com piora progressiva de seu estado geral por mais três dias, quando apresentou um episódio de hipotensão

associado a rebaixamento do nível de consciência, evoluindo para parada cardiorrespiratória (PCR). A equipe iniciou o protocolo do ACLS para PCR, porém não obteve sucesso, e a paciente veio à óbito.

3. DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia

Sua prevalência tem aumentado nos últimos 50 anos, sendo sua maior incidência documentada no norte da Europa, Reino Unido e América do Norte[4]. A incidência da DC na América do Sul atingiu uma média de 1–3 por 100.000 elevando-se a 3–4/100.000 nas áreas urbanas mais desenvolvidas do Brasil.

Apesar de haver poucos dados epidemiológicos atuais, a incidência e a prevalência da DII estão aumentando nos últimos tempos em diferentes regiões do mundo — indicando sua globalização.

Sua prevalência parece ser maior em áreas urbanas e em classes socioeconômicas mais altas. Muitos dos estudos demonstram que o aumento da incidência ocorre fundamentalmente entre essas classes sociais anteriormente citadas, porém a doença vai se tornando universal com o passar do tempo[5].

O diagnóstico tem distribuição bimodal: seu primeiro pico ocorre em pacientes entre 15 e 30 anos de idade, sendo que cerca de 30% dos pacientes são diagnosticados antes dos 20 anos; o segundo pico ocorre entre os 60 e 80 anos, com uma incidência menor que o primeiro.

Na DC, a inflamação é transmural, e os locais mais acometidos são o íleo terminal e cólon. No momento do diagnóstico, aproximadamente 40% dos pacientes exibem a localização ileocólica, 30% apresentam doença ileal isolada, e 30% têm apenas o cólon afetado.

De 5 a 10% dos pacientes apresentam lesões do trato gastrintestinal superior associadas, e 20 a 30% exibem acometimento perianal.

O controle medicamentoso da doença, particularmente com terapia biológica, é uma vantagem para esses pacientes, porém o risco de complicações que acabam necessitando de ressecção intestinal permanece numa taxa de 80%.

Lesões perianais, úlceras, fissuras ou fístulas são complicações presentes em 20% dos pacientes no momento do diagnóstico.

Apesar da eficácia do tratamento farmacológico, o índice de casos refratários ainda gira em torno de 25 a 30%[8].

Manifestações Clínicas

De maneira geral, apresenta-se comumente com: diarreia crônica (fezes de consistência amolecida por mais de 4 semanas)[4,5,8,9,10], sendo esse o sintoma mais comum[3]; dor abdominal (70%) (na maioria dos casos é contínua e crônica, mas também pode ser intermitente crônica, com períodos quiescentes entre períodos de ataques agudos, que podem durar semanas ou meses)[3,4,5,6,8,9,10]; perda de peso (60%)[3,4,5,8,9,10]; sangue e/ou muco nas fezes[3,4,5,8,9,10]; urgência e/ou incontinência fecal[11]; fístula (35%)[3,4,5,8,9,10]; fístula perianal (20%)[3,4,5,8,9,10];

Manifestações extraintestinais afetam aproximadamente 1/3 dos pacientes com DII, as quais se apresentam como: musculoesqueléticas (artropatia periférica ou axial); cutâneas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso); oculares (esclerite, episclerite, uveíte) e hepatobiliares (colangite esclerosante primária) [4,5].

Como complicações, é possível observar: obstrução do intestino delgado (25%-30%),[3,4,5,6,8,9,10]; fístulas em alças intestinais, bexiga, vagina, pele e região perineal[3,4,5,6,8,9,10]; abscessos e peritonite[6]; colangite esclerosante[4,5,6] e risco elevado de desenvolvimento do câncer de cólon[6,8].

Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico é estabelecido pela combinação de apresentação clínica, achados endoscópicos, radiológicos, histológicos, cirúrgicos, mais recentemente, sorológicos[11].

Na anamnese, o paciente deve ser questionado sobre o início dos sintomas, viagens recentes, alergias/intolerâncias alimentares, medicamentos em uso, sintomas noturnos, sinais de manifestações extra intestinais envolvendo boca, pele, olhos e articulações, episódios de abscesso perianal, ou fissura anal. Pesquisa de fatores de risco como tabagismo, história familiar e gastroenterite infecciosa recente deve ser realizada[1,5,11,12,13,14].

O exame físico deve ser minucioso, com atenção especial à flacidez ou distensão abdominal, massas palpáveis, inspeção oral e perineal, e toque retal. Calcular o índice de massa corpórea (IMC) é recomendado. Buscar por sinais de resposta inflamatória aguda e/ou crônica, anemia, depleção, sinais de desnutrição ou má absorção[1,5,11,12,13,14].

A investigação laboratorial inicial deve incluir PCR, e hemograma completo. Outros marcadores bioquímicos podem ser usados para identificar inflamação intestinal, particularmente a calprotectina fecal[1,5,11,12,13,14].

Colonoscopia com biópsias de íleo terminal e de segmentos colônicos devem ser feitas para pesquisar evidências histológicas de Doença de Crohn, sendo consideradas procedimentos de primeira escolha para estabelecimento do diagnóstico.

Uma investigação mais ampla é recomendada para examinar localização e extensão de acometimento de trato gastrintestinal superior e intestino delgado pela

DC[1,2,11,12,13,14].

Entero-RNM e entero TC ou enteroclise TC são técnicas de diagnóstico por imagem com a maior acurácia para a detecção de envolvimento intestinal e lesões penetrantes na DC[1,5,11,12]. TC e RNM são recomendadas para a detecção de complicações transmurais da DC. USG transabdominal também pode ser usada, porém sua acurácia é menor.

A utilização da cápsula endoscópica deve ser reservada a pacientes cujas suspeitas clínicas para DC continuam altas apesar de resultados negativos na endoscopia digestiva baixa e outros exames radiológicos (TC, RNM). A cápsula endoscópica tem resultados diagnósticos superiores aos estudos de intestino delgado com bário, colonoscopia, enteroscopia e entero-TC tanto em suspeita quanto em DC de intestino delgado estabelecida. Parece ser superior até mesmo que a entero-RNM na identificação de pequenas lesões na mucosa intestinal, enquanto a RNM é mais precisa no diagnóstico de lesões murais, perimurais e manifestações extra-intestinais.[12]

A enteroscopia deve ser reservada para situações específicas nas quais as amostras para biópsia de suspeitas áreas envolvidas são importantes para o diagnóstico, ou quando a dilatação das estruturas é razoável.

Para um diagnóstico confiável de DC, múltiplos fragmentos (pelo menos dois de cada local) de cinco segmentos do cólon (incluindo do reto) e do íleo devem ser obtidos para biópsia. As amostras devem ser acompanhadas de dados clínicos, incluindo a idade do paciente e duração dos sintomas e do tratamento.

Todas as amostras de tecido devem ser fixadas imediatamente por imersão em formalina tamponada ou uma solução equivalente apropriada para transporte. Por haver possibilidade de as lesões serem suaves ou focais, é recomendado a análise de múltiplos cortes de cada amostra a ser examinada.

Inflamação focal (descontínua) crônica (linfócitos e plasmócitos) e inflamação desigual, irregularidade focal das criptas (distorção descontínua das criptas), e granulomas (não relacionados à lesão das criptas) são características microscópicas que permitem o diagnóstico histológico de DC[9,13,14].

O laudo anatomopatológico deve indicar a atividade da doença. Inatividade na biópsia pode não refletir em inatividade no quadro clínico do paciente.

Com o auxílio da pesquisa de anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos padrão perinuclear (pANCA), poucos são os pacientes que permanecem com diagnóstico inconclusivo. A geração de anticorpos ocorre provavelmente a partir de uma resposta anormal do sistema imune da mucosa a flora intestinal comensal em pacientes geneticamente suscetíveis. Anticorpos pANCA são formados contra proteínas da lâmina nuclear dos neutrófilos, enquanto os anticorpos ASCA são formados contra epítopos de manose a partir da levedura *Saccharomyces cerevisiae*. Uma revisão sistemática a respeito do papel dos anticorpos sorológicos no diagnóstico de doenças inflamatórias intestinais (DII) revela que o teste mais sensível e específico para DC foi a sorologia cujos resultados foram ASCA positivo (52-64%) e pANCA negativo (92-94%).[4] A identificação desses marcadores pode ajudar tanto a diferenciar a DC da retocolite ulcerativa, assim como fornecer a oportunidade para uma intervenção precoce, dada a sua capacidade de predizer o desenvolvimento da DC.

Nenhuma recomendação baseada em evidências pode ser feita neste momento indicando a implementação na rotina clínica o uso de testes genéticos e marcadores séricos para classificar a DC.

O prognóstico da DC pode ser previsível pela apresentação clínica no momento do diagnóstico (incluindo idade jovem, localização ileocolônica e doença perianal), que devem ser levados em consideração ao determinar a estratégia terapêutica inicial.

Níveis séricos de PCR são úteis para avaliar o risco de o paciente apresentar uma recidiva[1]. Altos níveis de PCR é um indicativo de doença ativa ou de complicação bacteriana[1]. Níveis séricos de PCR podem ser usados para orientar o tratamento e realizar seguimento[1].

Tratamento

Os objetivos do tratamento da DC são: melhoria da qualidade de vida; preservação da função intestinal; uso de drogas que possam manter o paciente em remissão clínica e endoscópica da doença por períodos extensos sem necessidade do uso de corticosteroides, monitorando os possíveis efeitos adversos dos medicamentos[10].

As decisões no manejo da DC devem sempre ser feitas através da discussão entre a equipe multidisciplinar e o paciente[4]. Antes de escolher a terapêutica a ser utilizada, devemos avaliar: atividade da doença (leve, moderada, severa) usando dados clínicos, laboratoriais e endoscópicos; extensão da doença por meios endoscópicos e exames de imagem; comportamento da doença (inflamatório, estenosante ou penetrante); e dependência de corticoterapia[2], pois as recomendações para intervenção medicamentosa ou cirúrgica resultam desses fatores[7].

As medicações têm a função de suprimir a resposta inflamatória e uma série de agentes terapêuticos estão disponíveis hoje para o tratamento da DC[4].

Antes do início do tratamento, uma avaliação completa do paciente deve ser feita, incluindo

radiografia de tórax, sorologias (hepatite B, C, HIV), intradermorreação de Mantoux (PPD), e atualização da vacinação (vacinas de vírus atenuado devem ser administradas no mínimo 3-4 semanas antes do início do tratamento). Certificar-se de nenhuma infecção ativa/latente para só então iniciar o esquema terapêutico.

As classes de drogas utilizadas no tratamento da DC são: aminossalicilatos, corticosteroides, imunossupressores, terapia biológica; antibióticos para tratamento de complicações, e terapia sintomática (suplementação nutricional, reposição de vitamina B12, vitamina D e cálcio, reposição multivitamínica, e ferro nos casos de anemia ferropriva crônica)[5,7,10].

A abordagem clínica inicial de casos leves, especialmente quando há envolvimento colorretal, é baseada no uso de derivados de aminossalicilatos. Através da ação bacteriana, a sulfassalazina se separa em sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina). A fração 5-ASA tem ação anti-inflamatória tópica e provê um efeito protetor contra o aparecimento de displasia e câncer colorretal em pacientes com colite. A mesalazina é disponível para uso oral ou tópico, e a dose recomendada diária é de 2 a 4g/dia[10].

Antibióticos são primariamente usados na DC em exacerbações agudas, megacólon tóxico, abscessos, fístulas, sepse e envolvimento perineal. As duas drogas mais usadas com essa finalidade são ciprofloxacino (1g/dia) e metronidazol (10-30mg/kg) e seu uso pode ser feito por mais de 4 semanas, porém o metronidazol não mais que 16 semanas por seus efeitos colaterais, principalmente neuropatia periférica[5,7,10].

Corticosteroides são indicados em casos de DC moderada e severa. O seu propósito é reduzir a atividade da doença, porém não muda sua evolução natural, e induz a cicatrização da mucosa em apenas 29% dos casos. Podem ser administrados nas formas oral (prednisona ou prednisolona) ou parenteral (hidrocortisona)[5,7,10]. A prednisona é um glicocorticoide sintético de potência intermediária, e é convertida no fígado na sua forma ativa prednisolona. O mecanismo de ação dos corticosteroides é relacionado a sua habilidade de inibir a imunidade celular e ao seu efeito anti-inflamatório. Prednisona é usada normalmente na dose de 0,75 a 1mg/kg/dia (máximo 60mg/dia) para induzir remissão clínica, o que deve ocorrer em 2 a 4 semanas, sendo que após isso deve ser iniciada sua retirada gradual. Lembrando que os corticosteroides não são efetivos para tratamento de manutenção, e seu uso prolongado pode levar a efeitos colaterais, como osteoporose, úlcera péptica, síndrome de Cushing, entre outros.

Quando houver piora clínica dentro de 6 semanas da retirada dos corticoides, necessidade de seu uso mais duas vezes no período de um ano, e recorrência dos sintomas sempre que a dose for reduzida abaixo de 5 mg, está indicado o uso dos imunomoduladores, além de prevenção de recorrências pós-operatórias[5,7,10,15].

A azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina (6-MP) são potentes imunossupressores, que inibem a síntese de RNA e a atividade de linfócitos T, linfócitos B e células natural killer (NK), além de induzir apoptose de linfócitos T. São indicadas para manutenção da remissão e em associação com a terapia biológica. AZA é metabolizada por uma via não-enzimática a mercaptopurina, que subsequentemente é metabolizada em nucleotídeos de 6-tioguanina (6-TGN), que é a porção ativa da droga. A droga de primeira escolha é a AZA, na dose de 2 a 3 mg/kg/dia, e em casos de intolerância ao uso da AZA, pode ser substituída por 6-MP (1 a 1,5 mg/kg/dia). Reservado para casos refratários/intolerantes às drogas anteriores, o metotrexate, (25 mg/semana intramuscular, reduzindo para 15mg/semana 3 a 4 meses após seu início) pode ser usado. Essas drogas têm o início de sua ação de forma lenta, por isso é preciso de 14 a 16 semanas para obter seu efeito farmacológico completo. Os efeitos adversos dos imunossupressores podem ocorrer em até 20% dos casos, mais frequente nas primeiras 3 semanas, sendo as mais comuns reações alérgicas, leucopenia e hepatotoxicidade. Já no caso do metotrexate, os efeitos adversos são hepatotoxicidade, pneumonite e desordens gastrintestinais.

No Brasil, temos aprovação para o uso dos anticorpos monoclonais anti-TNF-α: infliximab e adalimumab. A terapia biológica tem como propósito, além dos objetivos da terapia tradicional, a cicatrização da mucosa[5,7,10]. Atuam através da inibição das formas de TNF-α solúveis no plasma e das ligadas aos seus receptores transmembrana, inibindo sua ação pró-inflamatória. O infliximab foi o primeiro a ser aprovado para o tratamento da DC. Ele é um anticorpo quimérico (75% humano), administrado via endovenosa, enquanto o adalimumab é um anticorpo inteiramente humanizado, administrado por via subcutânea.

A indicação para o uso da terapia biológica é baseada nos casos de pacientes que têm DC refratária à terapia convencional e/ou aqueles que desenvolvem efeitos adversos a essa terapia. É importante enfatizar que até 40% dos pacientes perdem a resposta aos anticorpos monoclonais anti-TNF-α com o passar dos anos[7,10]. O nível sérico insuficiente da droga pode ser uma das causas, por isso otimizar a dose empiricamente para reobter resposta deve ser tentado antes de substitui-la por outra medicação. Ainda não há recomendações sobre o tempo de tratamento com essa terapia, porém deve-se avaliar os benefícios e os riscos de complicações ao longo dos anos, sendo que em casos selecionados, após remissão clínica e endoscópica por mais de 2 anos, o tratamento pode ser descontinuado,

desde que aceito pelo paciente.

Mais recentemente, o FDA (US Food and Drug Administration) liberou um novo tipo de biológico para o tratamento da DC. Vedolizumab (VDZ) é um anticorpo anti-integina, inibidor da integrina α4β7, o que bloqueia a migração de leucócitos para o endotélio intestinal, diminuindo a resposta inflamatória[10]. Esse medicamento tem poucos efeitos colaterais, pois possui ação seletiva aos intestinos. É um anticorpo IgG4 humanizado, administrado via endovenosa a cada 8 semanas. Apesar dos resultados promissores nos estudos GEMINI II e GEMINI III, seu uso ainda não é amplamente difundido no Brasil[10].

Deve-se atentar para o monitoramento de efeitos colaterais ao uso da terapia convencional e da biológica, especialmente para evitar infecções oportunistas.

Uma vez obtida a remissão, o tratamento de manutenção deve ser considerado. Pacientes sintomáticos e em corticoterapia ou com febre, vômitos, dor abdominal ou com suspeita de obstrução intestinal ou em desnutrição evidente devem ser internados.

O tratamento cirúrgico da DC está indicado para as complicações e quando caracterizada intratabilidade clínica ou doença refratária[7]. As complicações agudas da DC que levam o paciente à necessidade de tratamento cirúrgico são: abscessos abdominais, abscessos anais, oclusão intestinal e perfurações livres na cavidade com peritonite. Estas complicações agudas podem ainda representar a primeira manifestação da DC, antes mesmo de um diagnóstico de certeza[15]. As complicações crônicas com indicação cirúrgica são: manifestações extra-intestinais, retardo do crescimento e do desenvolvimento (incluindo-se retardo na maturação genital), fístulas internas, fístulas ênterocutâneas e presença de neoplasia[5,7,10].

Temos como opções cirúrgicas: drenagem dos abscessos, ressecção segmentar, estricturoplastia com preservação de intestino, anastomose ileorretal ou ileocolônica, ressecção ileocolônica, derivação temporária mediante ileostomia/colostomia em fístulas perineais severas, ressecção ileocecal laparoscópica[5].

Uma parcela dos pacientes que são submetidos ao tratamento cirúrgico encontra-se em condições clínicas desfavoráveis no momento da cirurgia, e tem reserva limitada para enfrentar as complicações que possam vir a ocorrer no pós-operatório, visto que a cirurgia está intimamente associada ao risco de complicações infecciosas imediatas, e, posteriormente, ao risco de recidiva e de síndrome do intestino curto. Isso corrobora com as diversas descrições na literatura da DC, demonstrando sua característica incurável e recidivante[15].

4. DISCUSSÃO

Como visto, a paciente em questão teve seu diagnóstico no segundo pico, entre 60 e 80 anos, e apresentou doença ativa em cólon, em conformidade com a literatura apresentada. Porém, o diagnóstico não pôde seguir todos os passos devido ao seu quadro clínico ter iniciado com uma apendicite/colite, necessitando de tratamento cirúrgico imediato. Assim, associando clínica e o resultado do anatomopatológico, chegou-se ao diagnóstico de Doença de Crohn. Após apendicectomia e colectomia, foi iniciado corticoterapia, além do aminossalicilato, porém devido ao estágio clínico da doença não se obteve grandes resultados com a terapia medicamentosa. A paciente desenvolveu uma fístula enterocutânea em seu pós-operatório, complicação comum em pacientes com DC. Devido ao não fechamento dessa fístula com tratamento clínico conservador e a sepse que se seguiu, foi optado pelo tratamento cirúrgico novamente e foram utilizados os antibióticos primariamente os recomendados pela literatura, ciprofloxacino e metronizadol, entretanto não houve melhora clínica, e então optou-se pela sua suspensão e início de terapia com vancomicina e cefepime. Infortunadamente, a paciente apresentava-se muito debilitada pela doença e suas complicações, não respondendo da forma esperada e vindo a falecer por choque séptico.

5. CONCLUSÃO

Muitos estudos a respeito das causas da DC foram desenvolvidos, porém ainda hoje não se sabe com precisão qual o gatilho para seu desenvolvimento. Apesar da ciência estar constantemente criando e adaptando novas tecnologias e drogas para o tratamento da DC, casos como o desta paciente, que foi a óbito pela doença, ainda são realidade no cenário da medicina atual. Diante disso, pode-se observar a importância de um diagnóstico precoce da doença de Crohn, visto que assim é possível iniciar o tratamento para controle e remissão da doença, já que esta não pode ser evitada, nem curada, somente controlada.

REFERÊNCIAS

[1] Assche GV, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis, J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travi, S, Stange E. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis, Journal of Crohn's and Colitis, 2010; 4(1): 7-27. http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.003. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994609001469>

[2] Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq. Gastroenterol., São Paulo, 2010; 47(3):313-325. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032010000300019&lng=en&nrm=iso>. access on 01 Oct. 2016. http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032010000300019.

[3] Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer MD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. JAMA 1932;99(6):1323-1329

[4] Francis HA, Khalil H. *Crohn's disease: a clinical update*. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2015;8(6):352-359. doi:10.1177/1756283X15592585.

[5] Inflammatory Bowel Disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. August 2015. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-english>

[6] Maranhão DDA, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. J. Bras. Med.; 103(1), mar. 2015.

[7] Sociedade Brasileira de Coloproctologia; Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva; Sociedade Brasileira de Patologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. Doença de Crohn intestinal: manejo. Rev Assoc Med Bras 2011; 57(1):10-13

[8] Santos SC, Barbosa LER. Crohn's disease: risk factor for colorectal cancer. J Coloproctol. Rio de Janeiro, 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcol.2016.06.005

[9] Kumar V. *et al*, Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças / [tradução de Patrícia Dias Fernandes... et al.]. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010; 815-819.

[10] Sobrado CW, Leal RF, Sobrado LF. THERAPIES FOR CROHN'S DISEASE: a clinical update. Arq. Gastroenterol., São Paulo, 2016; 53(3):206-211. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032016000300206&lng=en&nrm=iso>. access on 01 Oct. 2016. http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032016000300016.

[11] Panes J, Bouhnik Y. & Reinisch W. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 7, Issue 7, 1 August 2013, Pages 556-585, ISSN 1873-9946, http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.020. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994613001025>

[12] Hale MF, Sidhu R. & Mcalindon ME. *Capsule endoscopy:* Current practice and future directions. World J. Gastroenterol. 20(24):7752-9, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069303>

[13] Magro F. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 7, Issue 10, 1 November 2013, Pages 827-851, ISSN 1873-9946, http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994613002055>

[14] Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. Mod. Pathol. 16(4): 347-58, 2003. Disponível em: http://www.nature.com/modpathol/journal/v16/n4/full/3880772a.html

[15] Kotze PG, Araújo SEA. Tratamento Cirúrgico Da Doença De Crohn. Grupo de Estudos de Doença Inflamatória Intestinal do Brasil. Disponível em: <http:// http://www.gediib.org.br/pdf/tratamentoCirurgicoChohn.pdf>